



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO
FACULTAD DE QUÍMICA**

“Validación del método para determinar la potencia
microbiológica de los antibióticos Neomicina y
Polimixina B en productos oftálmicos, por el método
de difusión en agar”

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUÍMICA FARMACEÚTICA BIÓLOGA

PRESENTA

MÓNICA LILIANA GARCÍA RINCÓN.



MÉXICO, D.F.

2010



Universidad Nacional
Autónoma de México



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 esta 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.

Jurado asignado:

Presidente: María del Socorro Alpizar Ramos.

Vocal: Pedro Salvador Valadéz Eslava

Secretario: Daniel García Escandón

1er. Suplente: Rosalba Esquivel Cote

2do. Suplente: Maria Eugenia Ivette Gómez Sánchez

Sitio donde se desarrolló el tema: Alcon Laboratorios S.A de C.V.
Departamento de Control Microbiológico.

Asesor del tema: Q.B.P Daniel García Escandón.

Supervisor técnico: Q.B.P Carlos Humberto Brito Gómez.

Sustentante: Mónica Liliana García Rincón.

AGRADECIMIENTOS

Primero que nada le agradezco a Diosito por permitirme concluir esta etapa tan importante en mi vida ya que todo cuanto tengo es gracias a el y sin su ayuda nada de esto sería posible. Así mismo le agradezco por haberme dado a la mejor madre del mundo, que siempre a sus posibilidades me ha dado lo mejor y que sin todo su apoyo nunca hubiera conseguido concluir esta etapa en mi vida. ¡Mami te amo! Esto es tuyo. Por que a pesar de que papá no estuvo con nosotras, nunca sentí esa ausencia, por que tú te encargaste de cubrir a la perfección el papel de madre y padre a la vez y de hacerme una niña feliz. Gracias mami por enseñarme a perseguir mis sueños y a ser constante para cumplirlos.

A mi Tica que es como mi segunda madre por que siempre esta al tanto de mi, de cómo me encuentro y por siempre llevarme en sus oraciones.

Erick que mas te puedo decir que no sepas bb, sabes que te amo mucho y que sin lugar a duda has sido parte fundamental en mi vida, te amo mucho espero lo tengas presente siempre.

A toda mi hermosa familia que aunque pequeña es lo más bello que Diosito me ha dado; Fabi prima muchas gracias por todo, sabes que te quiero mucho y te admiro mucho por ser esa mujer llena de fortaleza y por darnos la oportunidad de estar con Katy que a todos nos vino a cambiar la vida.

Hermano gracias por todo tu apoyo, te quiero mucho. Fer, Mirel y Anita los quiero mucho, muchas gracias por todo.

A mis amigos, Gabby que te puedo decir nena que no sepas, esto no ha sido nada fácil pero finalmente gracias a Dios estamos por concluir esta etapa en nuestra vida. Recuerdas siempre juntas hasta el final y si se que ha visto momentos no tan buenos pero sabes que te

quiero mucho y todo lo que significas en mi vida gracias por estar en mi vida.

Piojo te quiero mucho apestosa sabes que a pesar de la distancia guardo en mi corazón cada momento vivido con ustedes, por que sin ustedes a mi lado la uni no hubiera sido lo mismo, te quiero mucho.

Cyn nena que te puedo decir que no sepas sabes que te quiero muchísimo, mil gracias por todo tu apoyo en los momentos no tan buenos, por que siempre tienes una palabra de aliento te quiero nena mucho de verdad.

Gian Carlo amigo que te puedo decir eres como mi hermano te quiero muchísimo amigo, muchas gracias por todo lo que haz hecho por mí, por todo tu apoyo peque.

Isma a pesar de la distancia sabes que siempre estas presente en mi corazón, te quiero mucho.

Julio Alberto fuiste como un angelito que Diosito puso en mi camino muchas gracias por todo tu apoyo y tiempo dedicado, realmente sin tu ayuda no hubiera podido concluir esta fase de mi vida.

Daniel (Jefecito) muchas gracias por todo su tiempo dedicado en mi formación por sus consejos y regaños. Por que no solo estaba al pendiente de mi laboralmente, si no en todo por que encontré a un amigo ¡Gracias!

A todos mis amigos de Alcon Monkiki y Julio gracias por todos tus consejos y enseñanzas sin lugar a duda mi estancia en Alcon no hubiera sido lo mismo sin ustedes a mi lado.

Dios ahora que empieza una nueva etapa en mi vida ayúdame a perseverar y ser una mujer de bien, y ha siempre tener un corazón sencillo y humilde y sobre todo agradecido a ti.

ÍNDICE GENERAL

1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	5
2. OBJETIVO PROPUESTO.....	5
3. ANTECEDENTES.....	6
4. GENERALIDADES.....	11
4.1 Preparaciones oftálmicas.....	11
4.2 Fármacos antibacterianos.....	11
4.2.1 Clasificación y mecanismo de acción.....	11
4.3 Valoraciones microbiológicas para antibióticos.....	16
5. DISEÑO EXPERIMENTAL.....	18
5.1 Materiales y equipo.....	18
5.2 Metodología.....	20
5.2.1 Preparación de las soluciones.....	20
5.2.2 Preparación de la curva estándar y problemas.....	22
5.2.3 Preparación de las placas.....	24
5.3 Validación del método analítico microbiológico.....	26
6. RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS.....	34
7. CONCLUSIONES.....	55
8. BIBLIOGRAFÍA.....	56
9. REFERENCIAS.....	56
10. REFERENCIAS ELECTRÓNICAS.....	57
11. ANEXOS.....	58
11.1 ANEXO A Fórmulas utilizadas.....	58
11.2 ANEXO B Datos obtenidos durante el análisis.....	61

1. Planteamiento del problema

Actualmente en el mercado farmacéutico Mexicano existen diversas preparaciones oftálmicas que contienen los antibióticos Neomicina y Polimixina B. Gran parte de la efectividad de estos productos depende de la potencia de estos antibióticos por lo que en el laboratorio de Control Microbiológico de las Industrias del mercado farmacéutico se realizan los ensayos microbiológicos de acuerdo a la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos para determinar la potencia de estos. El presente trabajo de tesis tiene como objetivo realizar la validación de estos métodos para comprobar que satisfacen los requisitos para su aplicación analítica sobre los productos oftálmicos evaluados.

Para demostrar que el método utilizado para determinar la potencia microbiológica de los antibióticos Neomicina y Polimixina B en productos oftálmicos es el correcto, se debe efectuar la validación de este para que los datos obtenidos al realizar un ensayo le permitan al analista tomar decisiones técnicas y administrativamente correctas para un propósito preestablecido.

2. Objetivo

Este trabajo tiene por objetivo generar la evidencia documental que sustente que el método de difusión en agar utilizado en el laboratorio de Control Microbiológico para determinar la potencia de los antibióticos Neomicina y Polimixina B en productos oftálmicos, satisface los requisitos para su aplicación analítica bajo las condiciones de operación del laboratorio y finalmente otorgarle el estado de validado.

Hipótesis

Si mediante la aplicación experimental de este método de análisis se genera evidencia documental que demuestre que éste satisface los requisitos para validación de métodos analíticos microbiológicos establecidos en la FEUM (9ª edición), entonces el método se dará por validado.

3. Antecedentes

Los medicamentos. Son toda sustancia o mezcla de sustancias de origen natural o sintético que tienen efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio, que se presentan en forma farmacéutica, se identifican como tal por su actividad farmacológica, características físicas, químicas y biológicas.

Por lo que en la Industria farmacéutica la generación de medicamentos de calidad es resultado del cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación, mismas que en nuestro país se ven reflejadas en la norma oficial mexicana NOM-059-SSA1-2006. Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos”

(1)

Cuando se habla de las Buenas Practicas de fabricación, no se habla específicamente de los procesos de validación, sin embargo están íntimamente relacionados.

La validación es resultado de la constante búsqueda del sector farmacéutico privado y oficial de asegurar la calidad de los medicamentos.

La FDA (Food and Drug Administration) de EUA define a la validación “como contar con evidencia documental, que provee de un alto grado de seguridad de que un proceso específico, produce consistentemente un producto de acuerdo a especificaciones predeterminadas y atributos de calidad.

De acuerdo a la FDA, asegurar la calidad de un producto es resultado de una cuidadosa y sistemática atención a todos los factores que inciden en la calidad de un medicamento incluyendo: selección de componentes y materiales, diseño de procesos y productos, aplicación de las herramientas estadísticas de la calidad y el establecimiento de controles en proceso y en el producto terminado.

La función de la validación es muy importante, pues permite contribuir a incrementar, de manera sustancial, la calidad de un producto y además reducir los costos de producción pues contribuye a disminuir errores y a evitar problemas.

Un método analítico se define como la descripción de la secuencia de actividades, recursos materiales y parámetros que se deben cumplir, para llevar a cabo el análisis de un componente específico de la muestra. Un analito se define como un componente específico en una muestra a medir en un análisis; por lo que un método analítico mide un componente específico (analito) en una muestra y como todo proceso de medición, este debe ser confiable para ser utilizado con un propósito definido.

Los métodos analíticos utilizados para evaluar la calidad de los productos farmacéuticos, están sujetos a varios requisitos de acuerdo con la normatividad vigente, así como, con otros documentos normativos nacionales e internacionales. La Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) es el documento legal instituido por la Ley General de Salud donde se establecen los métodos de análisis y los requisitos sobre la identidad, pureza, potencia y otras características de calidad que garanticen que los fármacos (principios activos), aditivos, medicamentos (preparados farmacéuticos), radiofármacos y productos biológicos sean eficaces y seguros, de acuerdo a las características propias del país, que es expedida y reconocida por la autoridad sanitaria competente.

Los métodos analíticos descritos en la FEUM no necesitan validarse para realizar el análisis de los insumos. En su lugar se requiere verificar la adecuabilidad del mismo, bajo las condiciones de operación del laboratorio y considerando el propósito analítico deseado. **(2)**

Parte integral en el desarrollo de cualquier método analítico y en particular el conducente a cuantificar ingredientes activos es la validación de éste. La validación de un método analítico puede definirse como el proceso mediante el cual queda establecido, con estudios de laboratorio, que las características de desempeño del método son adecuadas para la aplicación que se pretende.

De acuerdo con las Buenas Prácticas tanto de Fabricación como de Laboratorio, es necesario que todos los métodos analíticos utilizados para evaluar las características de calidad de los productos deban estar validados. **(3)**

Las características o parámetros de calidad que integran un método analítico validado han recibido una atención considerable por parte de las agencias

reguladoras. Así en 1996, la FDA (Food and Drug Administration) publicó una guía para la validación de métodos analíticos titulada “Validation of Analytical Procedures: Methodology” (ICH, FDA, Noviembre 1996). En general, el documento presenta una amplia discusión con relación a las características de calidad que deben considerarse durante la validación de procedimientos analíticos.

Por otra parte, la FEUM establece que el proceso de validación de un método analítico puede comprender (más no limitarse) el estudio de las siguientes características de desempeño:

- ❖ Verificación del sistema
- ❖ Precisión del sistema
- ❖ Linealidad del sistema
- ❖ Especificidad/Selectividad el método
- ❖ Exactitud del método
- ❖ Linealidad e intervalo del método
- ❖ Precisión del método
- ❖ Límite de detección del método
- ❖ Límite de cuantificación del método
- ❖ Robustez del método
- ❖ Tolerancia del método

De manera general, los métodos analíticos se clasifican en 4 categorías:

Categoría I. Métodos analíticos conducentes a cuantificar un componente específico en muestras de producto terminado o en estudios de estabilidad, ya sea en fármacos, aditivos o preparados farmacéuticos u otros analitos de interés.

Categoría II. Métodos analíticos destinados a la determinación de impurezas (productos de degradación, sustancias relacionadas, isómeros ópticos, etc.) en muestras de fármacos, preparados farmacéuticos y aditivos. Estos métodos pueden incluir determinaciones cuantitativas o pruebas límite. En estas últimas, el interés es establecer si el analito, excede o no, un valor límite.

Categoría III. Métodos analíticos utilizados para determinar un analito en una muestra con el objetivo de evaluar una característica de desempeño del preparado farmacéutico.

Categoría IV. Pruebas de identificación de un analito en muestras de fármacos, aditivos o preparados farmacéuticos, con el propósito de establecer la presencia del analito de interés.

Tabla 1 Características que deben evaluarse en cada categoría.

Característica de desempeño	Categoría I	Categoría II		Categoría III	Categoría IV
		Cuantitativas	Pruebas límite		
Verificación del sistema	*	*	*	*	NO
Precisión del sistema	SI	SI	*		NO
Linealidad del sistema	SI	SI	*	*	NO
Especificidad/Selectividad	SI	SI	SI	*	SI
Exactitud del método	SI	SI	*	*	NO
Linealidad del método	SI	SI	*	*	NO
Precisión del método	SI	SI	NO	SI	NO
Límite de detección	NO	NO	SI	*	NO
Límite de cuantificación	NO	SI	NO	*	NO
Tolerancia	*	*	*	*	*
Robustez	*	*	*	*	*

*Puede ser necesario dependiendo de la naturaleza del método

Como se desprende de la información presentada en la Tabla 1 el método microbiológico conducente a cuantificar la potencia microbiológica del sulfato de Neomicina y Polimixina B pertenece a la categoría I. Dentro de este panorama, los parámetros de calidad que deben evaluarse para validar el método son:

- 1) Precisión del sistema es el grado de concordancia relativa de la respuesta analítica de soluciones de referencia de concentración o magnitud conocida.
- 2) Linealidad del sistema es la verificación de que la respuesta analítica y la concentración del analito (puede ser una sustancia de referencia) se ajustan al modelo matemático, en un intervalo de concentraciones pertinentes a la aplicación analítica.
- 3) Especificidad/selectividad es la capacidad de un método analítico para obtener una respuesta debida únicamente al analito de interés y no a otros componentes de la muestra que pueden estar presentes (especificidad) o

que se pudieran presentar por efectos ambientales y/o de interacción con los mismos componentes (selectividad) tales como: impurezas, productos de degradación o componentes de la misma muestra.

- 4) La exactitud de un método analítico, es la concordancia absoluta entre el resultado obtenido con el método y la cantidad verdadera del analito presente en la muestra, a una cantidad fija.
- 5) La repetibilidad se refiere a la variación de los resultados de las muestras, al aplicar el método en una corrida analítica. La repetibilidad es una propiedad crítica del método analítico porque mide la variación del método en la rutina de trabajo.
- 6) Linealidad e intervalo del método. Todo método analítico no debe presentar sesgo (error sistemático) dentro del intervalo de cuantificación, por lo que es necesario seleccionar al menos tres niveles de concentración (intervalo), que permitan demostrar exactitud y linealidad. Es necesario que el intervalo incluya los límites de especificación de la aplicación analítica del método.
La linealidad es la capacidad de un método analítico para dar resultados que son directamente proporcionales a la concentración del analito dentro de un intervalo dado.
- 7) La precisión de un método analítico es el grado de concordancia relativa entre los resultados obtenidos al aplicar el método analítico, bajo las mismas condiciones analíticas (repetibilidad) o bajo diferentes condiciones analíticas (reproducibilidad), utilizando una muestra homogénea. La precisión de un método analítico generalmente se expresa como la desviación estándar o como el coeficiente de variación (desviación estándar relativa).
- 8) La precisión intermedia de un método analítico se determina por el análisis de por lo menos tres alícuotas (muestra analíticas indicadas en el método), tomadas de una muestra homogénea, para ser analizadas en diferentes días (mínimo dos) y por diferentes analistas (mínimo dos). (2)

4. Generalidades

4.1 Preparaciones oftálmicas

Las soluciones oftálmicas son preparaciones estériles, libres de partículas extrañas que contienen uno o más fármacos disueltos generalmente en agua y cuya finalidad es la aplicación tópica en los ojos. Son químicamente y biológicamente estables y, no irritan la córnea.

Por otra parte las suspensiones oftálmicas son fórmulas similares a las soluciones oftálmicas, salvo que el principio activo insoluble debe responder a una granulometría especial.

Desde el punto de vista farmacéutico son formas farmacéuticas semilíquidas o líquidas constituidas por principios activos sólidos e insolubles, dispersos en un vehículo adecuado.

En los ungüentos oftálmicos se debe considerar la esterilidad y el tamaño de partícula como condiciones fundamentales. (2)

4.2 Fármacos antibacterianos

Los antibióticos son sustancias producidas por diversas especies de microorganismos (bacterias, hongos, actinomicetos) que suprimen la proliferación de otros gérmenes y al final pueden destruirlos. Cabe destacar que el uso común de antibióticos a menudo ha ampliado el término de antibióticos de modo que incluya antibacterianos sintéticos como las sulfonamidas y las quinolonas que no son sintetizados por microorganismos. Los antibióticos muestran diferencias notables en sus propiedades físicas, químicas y farmacológicas, así como en sus espectros antibacterianos y en sus mecanismos de acción.

4.2.1 Clasificación y mecanismo de acción

Se han propuesto algunos esquemas para clasificar y agrupar a los antibióticos, y en todos se han visto excepciones y superposiciones. Desde el punto de vista

histórico, la clasificación más común se ha basado en la estructura química y mecanismo de acción propuesto, y así se consideran:

- 1) Compuestos que inhiben la síntesis de la pared bacteriana, como las penicilinas y las cefalosporinas, estructuralmente semejantes. También pertenecen a esta clasificación la cicloserina, la vancomicina, la bacitracina y los antimicóticos del tipo imidazol (miconazol, ketoconazol y clotrimazol).
- 2) Compuestos que actúan de modo indirecto en la membrana celular del microorganismo y que afectan su permeabilidad permitiendo la fuga de compuestos intracelulares. Ejemplo de estos fármacos son, la polimixina y colismetato así como los antimicóticos poliénicos nistatina y anfotericina B, que se ligan a esteroides de la pared del microorganismo.
- 3) Compuestos que afectan la función de las subunidades ribosómicas 30S o 50S y causan una inhibición reversible de la síntesis de proteínas. Estos son productos bacteriostáticos e incluyen: el cloranfenicol, las tetraciclinas, la eritromicina y la clindamicina.
- 4) Compuestos que se unen a la subunidad ribosómica 30S y alteran la síntesis de proteínas, todo lo cual culmina en la muerte del microorganismo; incluyen los aminoglucósidos.
- 5) Compuestos que afectan el metabolismo de ácido nucleico como las rifamicinas que bloquean a la RNA polimerasa dependiente de DNA, y las quinolonas que inhiben a la girasa.
- 6) Antimetabolitos como el trimetropim y las sulfonamidas bloquean algunas fases metabólicas específicas que son esenciales para los microorganismos.
- 7) Finalmente los análogos de los ácidos nucleicos, como la zidovudina, el ganciclovir, la vidarabina y el aciclovir, bloquean enzimas virales que son esenciales para la síntesis de DNA impidiendo la réplica viral.

Es probable que surjan nuevas categorías conforme se esclarezcan más mecanismos complejos; en la actualidad se desconoce el mecanismo exacto de acción de algunos antibióticos (4).

Sulfato de Neomicina

El sulfato de Neomicina (Figura 1), es un antibiótico producido por la fermentación de *Streptomyces fradiae*.

Descripción. Es un polvo blanco o levemente amarillo o un sólido criodesecado; es inodoro o prácticamente inodoro; es higroscópico; el pH (de una solución acuosa de 33mg/mL) esta entre 5 y 7.5.

Usos: Las bacterias gram negativas sensibles a la Neomicina son *E.coli*, *Klebsiella-Enterobacter*, *N.meningitidis*, *V.cholerae*, *Bordetella pertussis*; y los géneros *Proteus*, *Pasteurella*, *Haemophilus*, *Salmonella* y *Shigella*. Los microorganismos gram positivos sensibles son *B.anthraxis*, *C.diphtheriae*, *M.tuberculosis*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus faecalis*; *Streptococcus pyogenes del grupo A* y *Streptococcus viridans* son resistentes. Y los géneros *Listeria*, *Borrelia*, *Leptospira*, . Las concentraciones de 5 a 10 $\mu\text{g/mL}$ por lo general son suficientes para inhibir a los microorganismos susceptibles. Este antibiótico se utiliza tópicamente en una amplia variedad de infecciones locales, que incluyen dermatosis infectadas, quemaduras, heridas, úlceras, impétigo, furunculosis, otitis externa, conjuntivitis y orzuelos. La Neomicina se combina casi siempre con otros antibióticos, especialmente sulfato de Polimixina B, Bacitracina zinc y Gramicidina.

Mecanismo de acción: Debido a que la Neomicina es un aminoglicosido inhibe la formación de complejo ribosomal de inicio y causan fallas en lectura de mRNA.

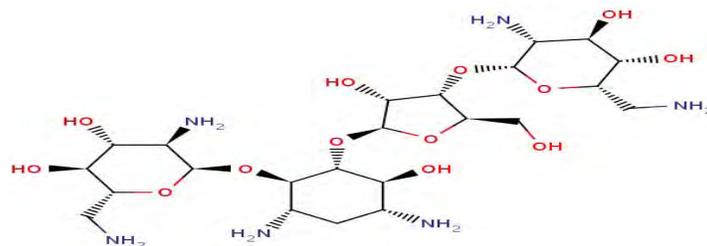


Figura 1. Estructura de la Neomicina

Tabla 2. Formas farmacéuticas con Sulfato de Neomicina

Forma farmacéutica	Vía de administración
Ungüento	tópica
Ungüento	Oftálmica
Solución/gotas	Oftálmica
Suspensión	Oftálmica

Polimixinas

Son una familia de péptidos poco difusibles y con efectos tóxicos cuando se suministran por vía sistémica. Se designan con letras A, B, C, D y E, pero sólo la Polimixina B y la Polimixina E (o colistina) están disponibles para uso clínico.

Mecanismo de acción

Son drogas bactericidas que actúan a nivel de las membranas celulares causando su disrupción por un efecto surfactante. Al igual que la Bacitracina se obtiene de *Bacillus* sp., por lo que puede existir sensibilización cruzada a estas drogas.

Usos clínicos

Se usan con poca frecuencia por vía parenteral y en infecciones, causadas por gérmenes gram negativos resistentes a todos los otros antibióticos.

Preparados disponibles en nuestro medio

Polimixina B en ampolletas de 500.000 UI para uso i.v., Polimixina en preparados de uso tópico: pomadas, ungüentos, colirios. Polimixina B y la Polimixina E (o colistina) están disponibles para uso clínico.

Sulfato de Polimixina B

El sulfato de Polimixina B (Figura 2), es una sal de una sustancia producida por el cultivo de *Bacillus polymyxa*.

Descripción: Se trata de un polvo de color blanco, inodoro o tiene un olor débil; las soluciones son levemente ácidas o neutras frente al tornasol (pH 5 a 7.5); pKa 8 a 9.

Usos: El espectro de vida antimicrobiano in vitro e in vivo está restringido a las bacterias gram negativas, incluidos los géneros *Aerobacter*, *Escherichia*, *Haemophilus*, *Klebsiella*, *Pasteurella*, *Pseudomonas*, *Salmonella*, *Shigella* y la mayoría de las cepas de *Vibrio* y *Yersinia*, ninguna de las cepas de *Proteus* y *Providencia* y casi ninguna de las cepas de *Serratia marcescens* son afectadas por el antibiótico. Algunas cepas de los géneros *Neisseria* y *Brucella* también son resistentes. Las bacterias inicialmente sensibles al antibiótico rara vez adquieren resistencia a él.

El sulfato de Polimixina B es una mezcla de Polimixina B1 y B2, obtenidas de *Bacillus polymyxa*. Estos son polipéptido básicos de cerca de 8 aminoácidos y tienen acción detergente catiónica en las membranas celulares. Polimixina B es usada para infecciones provocadas por microorganismos gram negativos, pero pueden ser neurotóxicos y nefrotóxicos. Este es apropiado para el tratamiento de infecciones en el tracto urinario y meninges. (8)

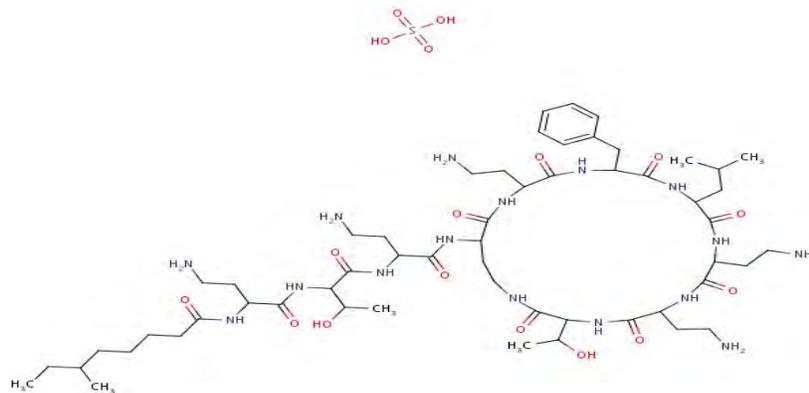


Figura 2. Estructura del sulfato de Polimixina B

Tabla 3. Formas farmacéuticas con Sulfato de Polimixina B

Forma farmacéutica	Vía de administración
Solución, inyección	Intramuscular
Solución, inyección	Intravenosa
Polvo, para solución	intratecal
Polvo, para solución	Oftálmica
Solución	Oftálmica
Suspensión	Oftálmica

4.3 Valoraciones microbiológicas para antibióticos

La Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos novena edición indica dos métodos generales para la valoración de los antibióticos:

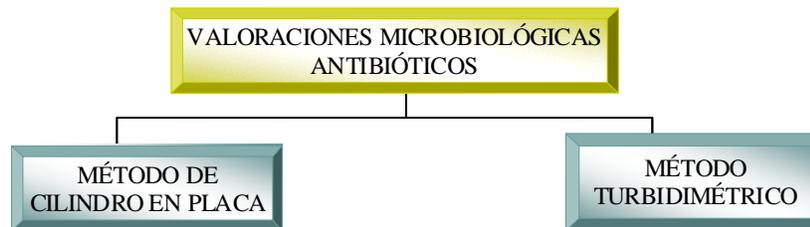


Figura 3. Métodos generales para la valoración de los antibióticos

La actividad ó potencia de los antibióticos puede ser demostrada por su efecto inhibitor sobre los microorganismos. La reducción en la actividad antimicrobiana también revela cambios sutiles no comprobables mediante métodos químicos. En consecuencia, las valoraciones microbiológicas o biológicas siguen siendo, el estándar para disipar dudas en cuanto a la posible pérdida de actividad.

La importancia de los bioensayos radica en que es un procedimiento para estimar la naturaleza, constitución o potencia de un material, por medio de la reacción que sigue a su aplicación en la materia viva. Son específicos, son sensibles y reconocen cantidades pequeñas y nos permiten analizar mezclas complejas.

El método de cilindro en placa se basa en la difusión del antibiótico desde un cilindro vertical a través de una capa de agar solidificada adicionada del

microorganismo de prueba y colocada sobre una placa Petri, el antibiótico en cuestión inhibirá el crecimiento microbiano, en un área circular o zona de inhibición en torno al cilindro, este diámetro o zona estará en relación con la concentración del antibiótico.

El método turbidimétrico se basa en la inhibición del crecimiento de un cultivo microbiano en una solución uniforme del antibiótico en un medio líquido que promueva su rápido crecimiento en ausencia del antibiótico. (2)

5. Diseño experimental

5.1 Materiales y equipos

Material no estéril

- Micropipeta de 10-1000 μ L Gilson
- Matraces volumétricos aforados de 10 mL, 25 mL, 50 mL, 100 mL y 200 mL.
- Bureta de 25 mL y 10 mL
- Pipetas volumétricas de 1 mL, 2 mL, 3 mL, 5 mL, y 10 mL
- Pipetas graduadas de 1 mL
- Propipeta
- Embudo de extracción de vidrio de 125 mL
- Gradillas
- Pipeteros de acero inoxidable
- Tubos de ensaye de vidrio 16 x 150 mm

Material estéril

La esterilización de este material se realizo por calor seco:

- Cajas de petri de vidrio 100mm x 20mm
- Cilindros de acero inoxidable de las siguientes medidas:
 - 10 mm \pm 0.1mm de longitud
 - 8 mm \pm 0.1 mm de diámetro externo
 - 6 mm \pm 0.1 mm de diámetro interno
- Botellas de Roux para contener medio de cultivo
- Perlas de vidrio de 3-5 mm de diámetro
- Pipetas graduadas de 10 mL y de 30 mL
- Asa bacteriológica. (Se esteriliza antes de cada uso por calor al rojo vivo).

La esterilización de este material se realizo por calor húmedo

- Puntas para micropipeta
- Frascos de vidrio de 250 mL

Soluciones buffer y otras soluciones.

Las soluciones buffer utilizadas fueron preparadas con agua purificada. Para realizar el ajuste del pH se utilizaron soluciones de ácido fosfórico 18N o hidróxido de potasio 10N.

- Solución No.3, Fosfato de potasio 0.1M, pH 8.0
- Solución No.6, Fosfato de potasio al 10%, pH 6.0
- Solución salina estéril al 0.85%
- Éter de petróleo

Los reactivos utilizados para la preparación de las soluciones fueron:

- Fosfato dibásico de potasio J.T.Baker™. Cat 3252-05
- Fosfato monobásico de potasio J.T.Baker™. Cat 3246-05
- Cloruro de sodio cristal J.T.Baker™. Cat 3624-01

Medios de cultivo

- Medio No.1 Dibico™. Cat 1060 - B
- Medio No. 9 Difco™. Cat 246210
- Medio No. 10 Difco™. Cat 246310
- Medio No. 11 Merck™. Cat1.05269.0500
- Agar Soya Trypticaseina Merck™. (AST) Cat 1.05458.0500

Material biológico

Tabla 4. Microorganismos utilizados durante la validación del método analítico

Antibiótico	Microorganismo de prueba	No. De ATCC
Neomicina	<i>Staphylococcus aureus</i>	6538
Polimixina	<i>Bordetella bronchiseptica</i>	4617

(*) Las cepas utilizadas provienen de MicroBioLogics™

Sustancias de referencia

- Sulfato de Neomicina USP™. Cat. 54700.
- Sulfato de Polimixina B USP™. Cat.1458009.

El secado de los estándares se realizó de acuerdo a las instrucciones del marbete de estos mismos, por lo que ambos se colocaron sin tapar en una estufa de vacío a 60°C durante 3 horas y a una presión que no excediera de 5mm de mercurio.

Equipos

- Equipo colocador de penicilindros
- Vernier de marca mitutoyo
- Horno de calor seco Binder
- Computadora (Software potmic)
- Espectrofotómetro UV-visible Perkin Elmer Lambda 2.e.
- Balanza analítica. Modelo Mettler toledo. Modelo PB 5001-S
- Autoclave. Marca Finn-aqua modelo 666.
- Incubadora industrial Marca Figursa 30-35°C. Modelo IFD-180
- Refrigerador. Revco Modelo.RE11204A21
- Baño de agua. Marca Blue M.
- Vortex.Genie 2.
- Potenciómetro Marca Beckman modelo 50

5.2 Metodología

5.2.1 Preparación de soluciones

- Solución No.3 Fosfato de potasio 0.1M, pH 8.0

16.73g de fosfato dibásico de potasio y 0.523g de fosfato monobásico de potasio se disolvieron en 1000mL de agua purificada. El pH de la solución se ajustó a 8.0 ± 0.1 unidades con ácido fosfórico 18N o hidróxido de potasio 10N.

- Solución No.6 Fosfato de potasio al 10%, pH 6.0

20.00g de fosfato dibásico de potasio y 80.00g de fosfato monobásico de potasio se disolvieron en 1000mL de agua purificada. El pH de la solución se ajustó a 6.0 ± 0.05 unidades con ácido fosfórico 18N o hidróxido de potasio 10N.

- Solución salina estéril 0.85%

8.5 g de cristales de cloruro de sodio se disolvieron en 1000 mL de agua purificada. Porciones de 500 mL de la solución anterior se colocan en matraces Erlenmeyer de 1000 mL para su esterilización.

Tabla 5. Preparación de las suspensiones de los microorganismos de prueba

Antibiótico valorado	Microorganismo de prueba & (N° ATCC)	Período de incubación	Medio de cultivo requerido	Temperatura (°C)	Composición sugerida del inóculo (mL por 100 mL de medio de la capa siembra)
Neomicina	• <i>Staphylococcus aureus</i> (6538)	24h	AST	32 a 35	0.1
Polimixina B	• <i>Bordetella bronchiseptica</i> (4617)	24h	No.1	32 a 35	0.1

Preparación de las suspensiones.

Cada uno de los microorganismos de prueba fue inoculado en tubos de ensayo de 16x150 que contenían medio AST en posición inclinada. El cultivo anterior se incubó a 32-35°C durante 24h. Al cabo de este tiempo se adicionaron 3 mL de solución salina estéril a los cultivos para resuspender el crecimiento bacteriano.

La suspensión obtenida se inoculo sobre la superficie de 250mL del medio de agar especificado para ese microorganismo en la tabla 5. Se esparció la suspensión en forma homogénea sobre la superficie del agar con ayuda de perlas de vidrio estériles y se incubó a la temperatura indicada durante el tiempo señalado.

Posteriormente el crecimiento bacteriano fue suspendido en 50mL de solución salina estéril.

Ajuste de la suspensión

A partir de la suspensión original, se prepararon las diluciones necesarias para que un determinado volumen de una dilución 1:20 de la misma presentara una transmitancia de $25.0 \pm 2.0\%$ a una longitud de onda de 580 nm.

La dilución, solo sirvió de referencia para el ajuste de la suspensión original con la cual se inoculo el medio para capa siembra, ya que fue mediante ensayos que se determinaron las proporciones de suspensión que se incorporaron en el inoculo, tomando como referencia los volúmenes indicados en la tabla 5, a manera de que se obtuvieran zonas de inhibición bien definidas, medibles y una relación de dosis reproducible.

5.2.2 Preparación de la curva estándar y problemas

Tabla 6. Preparación de la curva estándar

Antibiótico	Solvente inicial	Diluyente	Concentración	Almacenamiento en refrigeración	Diluyente final
Neomicina	N/A	Sol. No. 3	1 mg/mL	2 semanas	Sol. No.3
Polimixina B	*Agua purificada	Sol. No.6	10,000 U/mL	2 semanas	Sol. No.6

*Añadir 2 ml de agua purificada por cada 5 mg del estándar de referencia

Tabla 7. Puntos de la curva para cada uno de los antibióticos y factor de dilución.

Antibiótico	Puntos de la curva estándar					Factor de dilución
	a	b	c	d	e	
Neomicina	6.4 µg/mL	8.0 µg/mL	10.0 µg/mL	12.5 µg/mL	15.6 µg/mL	1.25
Polimixina B	6.4 U/mL	8.0 U/mL	10.0 U/mL	12.5 U/mL	15.6 U/mL	1.25

Tabla No. 8 Concentraciones presentes en cada producto, así como la concentración media para ser analizada.

Producto	Antibiótico	[Co] por 100 ml	[Co] por 1ml	[Co] media
Suspensión oftálmica	Neomicina	350,000 µg	3,500 µg	10.0 µg/ml
	Polimixina B	600,000 U	6000 U	10.0 U/ml
Ungüento oftálmico	Neomicina	350,000 µg	3,500 µg	10.0 µg/ml
	Polimixina B	600,000 U	6000 U	10.0 U/ml
Solución oftálmica	Neomicina	175,000 µg	1,750 µg	10.0 µg/ml
	Polimixina B	500,000 U	5,000 U	10.0 U/ml

Preparación de la curva de Neomicina

a. Se peso una cantidad equivalente de 10,000 µg del estándar de Sulfato de Neomicina y se coloco en un matraz volumétrico de 10 ml, se disolvió, se mezcló y se llevó al aforo con una solución reguladora 0.1 M de fosfato de potasio pH

8.0 de acuerdo a la tabla 6. Esta solución concentrada contenía 1000 $\mu\text{g/ml}$ aproximadamente de Neomicina.

b. Se tomaron 5ml de la solución de 1000 $\mu\text{g/ml}$ a un matraz de 50 ml aforado y se llevo al aforo con la solución reguladora 0.1 M de fosfato de potasio pH 8.0 y se mezcló. Esta solución contenía 100 $\mu\text{g/ml}$ aproximadamente de Neomicina.

c. Se diluyo la solución de 100 $\mu\text{g/ml}$ en las siguientes concentraciones de la curva dosis-respuesta y se llevo al aforo con la solución reguladora 0.1M de fosfato de potasio pH 8.0 y se mezcló.

Punto a 3.2 ml \rightarrow 50ml [6.4 $\mu\text{g/ml}$]

Punto b 4.0 ml \rightarrow 50ml [8.0 $\mu\text{g/ml}$]

Punto c 5.0 ml \rightarrow 50ml [10.0 $\mu\text{g/ml}$]

Punto d 6.25 ml \rightarrow 50ml [12.5 $\mu\text{g/ml}$]

Punto e 7.8 ml \rightarrow 50ml [15.6 $\mu\text{g/ml}$]

Preparación de la curva de Polimixina B.

a. Se peso una cantidad equivalente de 100,000 U del estándar de Sulfato de Polimixina B y se coloco en un matraz volumétrico de 10 ml, se disolvió de acuerdo a la tabla 6 y se llevo al aforo con una solución reguladora al 10% de fosfato de potasio pH 6.0 y se mezcló. Esta solución concentrada contenía 10,000 U/ml aproximadamente de Polimixina B.

b. Se tomaron 2 ml de la solución de 10,000 U/ml a un matraz de 200 ml aforado y se llevo al aforo con la solución reguladora al 10% de fosfato de potasio pH 6.0 y se mezcló. Esta solución contenía 100 U/ml aproximadamente de Polimixina B.

c. La solución de 100 U/ml se diluyo en las siguientes concentraciones de la curva dosis-respuesta y se llevo al aforo con la solución reguladora al 10% de fosfato de potasio pH 6.0 y se mezcló.

Punto a 6.4 ml \rightarrow 100ml [6.4 U/ml]

Punto b 8.0 ml \rightarrow 100ml [8.0 U/ml]

Punto c 10.0 ml \rightarrow 100ml [10.0 U/ml]

Punto d 12.5 ml \rightarrow 100ml [12.5 U/ml]

Punto e 15.6 ml \rightarrow 100ml [15.6 U/ml]

5.2.4 Preparación de las placas

1. Se distribuyo sobre una superficie plana y a nivel, la cantidad de 21 ml de medio de cultivo para capa base (estéril, fundido y mantenido aproximadamente a 50°C).
2. Las tapas de las cajas se dejaron entre abiertas para evitar la acumulación de agua de condensación, hasta que el agar solidificara.
3. Se preparo el volumen necesario del medio de cultivo para capa siembra especificada en la tabla 6 de acuerdo al antibiótico que se valoro, considerando el número de cajas para la prueba.
4. Una vez preparado el inculo de acuerdo a el apartado de preparación del inculo, este se añadió a una cantidad suficiente del medio agar fundido que conforma la capa siembra, manteniéndolo a una temperatura de 45° C a 50° C, agitándose por rotación moderada para lograr una suspensión homogénea.

Tabla 9. Preparación de las placas de valoración

Antibiótico	No. de Medio requerido		Volumen de medio requerido en las diferentes capas (mL)		Microorganismos de prueba	Temperatura de incubación de las placas (°C)
	Capa base	Capa siembra	Capa base	Capa siembra		
Neomicina	11	11	21	4	<i>Staphylococcus aureus</i>	35-37
Polimixina B	9	10	21	4	<i>Bordetella bronchiseptica</i>	35-37

5. A cada caja que contenía la capa base solidificada se le agregó el volumen de capa siembra indicado en la tabla 9, inclinando las placas hacia atrás y hacia adelante a manera de que el inculo quedara esparcido uniformemente sobre la superficie.
6. Una vez que la capa siembra se solidificó se procedió a colocar 6 cilindros de acero inoxidable sobre la superficie inoculada a intervalos regulares a 60° sobre un radio de 2.8 cm.
7. Para la curva de referencia se utilizo un total de 12 placas, 3 para cada una de las soluciones de la curva, excepto para la concentración central o punto de referencia de la curva, ya que ésta se incluyó en todas las placas.

10. En cada conjunto de 3 placas, se llenaron 3 cilindros con la concentración media de referencia y se alternaron 3 cilindros con la concentración más baja de la curva y así sucesivamente con cada concentración de referencia.

11. De esta manera se obtuvieron 36 zonas de inhibición para la concentración de la solución de referencia (c) y 9 zonas de inhibición para cada una de las otras concentraciones de la curva (a, b, d, e).

12. Las placas se incubaron durante 16 a 18 horas a la temperatura indicada para cada antibiótico indicado en la tabla No.8.

13. Después del período de incubación se determino el diámetro de las zonas de inhibición con ayuda de un vernier digital calibrado como se muestra en la figura 4.

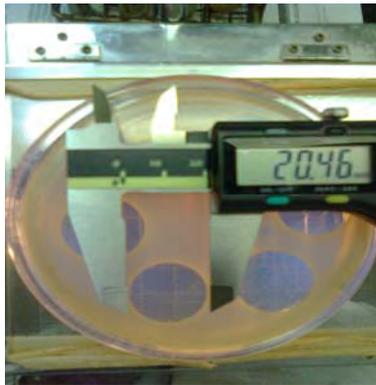


Figura 4. Lectura del diámetro de las zonas de inhibición obtenidas

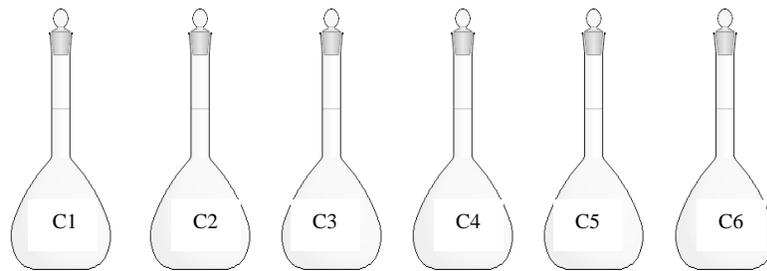
5.3 Validación del método analítico microbiológico.

La validación del método consistió en la evaluación de los siguientes parámetros:

Los criterios de aceptación en todos los casos se indican en la sección de resultados.

1) Precisión del sistema:

Para la determinación de la precisión del sistema se preparo por sextuplicado el punto central de la curva estándar el cual representa el 100% de la muestra procesada para su medición.



De manera independiente se realizó una curva estándar para el antibiótico en análisis.

Para cada una de las soluciones preparadas se empleó un juego de 3 placas, en cada placa se colocó de manera alternada 3 cilindros con la concentración media de referencia de la curva estándar y 3 cilindros con una de las soluciones preparadas como lo muestra la figura 5.

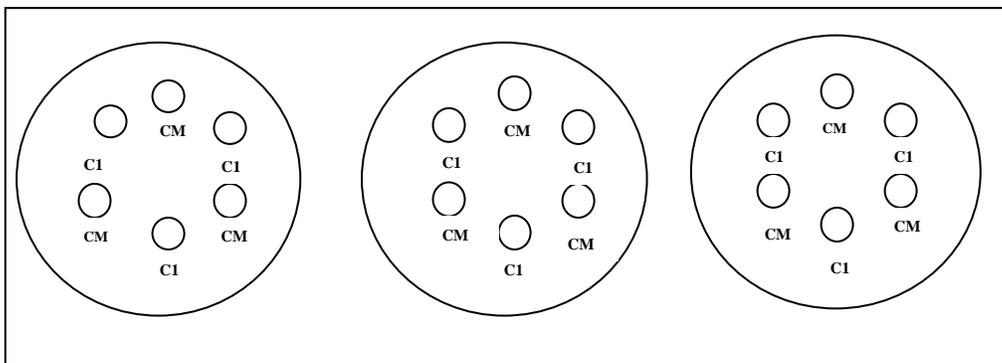


Figura 5. Ejemplo de la colocación de los penicilindros para la solución C1

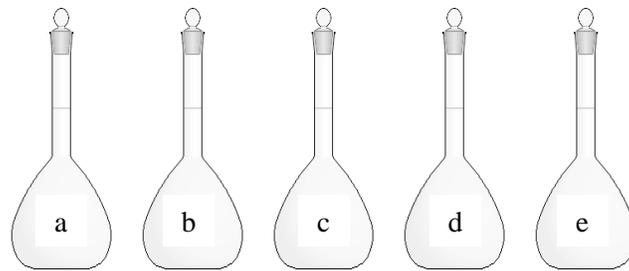
Para medir la respuesta analítica de las soluciones preparadas, se determino la respuesta del microorganismo de prueba, por lo que se registraron 9 lecturas de cada solución preparada y las 9 lecturas del punto central por cada solución preparada.

Con las 6 potencias microbiológicas obtenidas de cada solución se determino la desviación estándar (s) y el coeficiente de variación (CV).

2) Linealidad del sistema:

La linealidad del sistema se determino a través de una curva de calibración de concentración para cada uno de los antibióticos en análisis Neomicina y Polimixina B.

Se prepararon los 5 puntos de concentración de la curva estándar del antibiótico en análisis.



En el intervalo de la curva se encuentra incluida la especificación para cada producto que en los 3 casos es (90 – 130%). Para cada punto de concentración de la curva estándar se empleo un juego de 3 placas, excepto para la concentración central o punto de referencia de la curva, ya que este se incluyo en todas las placas. En cada conjunto de 3 placas, se llenaron 3 cilindros con la concentración media de referencia y se alternaron 3 cilindros con la concentración mas baja de la curva y así sucesivamente con cada concentración de referencia.

Después se determinó la respuesta analítica, reportando la relación logaritmo de la concentración de antibiótico vs respuesta analítica (halo de inhibición). Se calculó el valor de la pendiente (b_1), la ordenada en el origen (b_0), el coeficiente de determinación (r^2) y el intervalo de confianza para la pendiente ($IC/(\beta_1)$).

3) Exactitud y Repetibilidad del Método:

El método se aplicó por sextuplicado en cada uno de los productos y para cada uno de los antibióticos.

Las muestras fueron analizadas bajo las mismas condiciones y por un mismo analista.

La preparación de las muestras se determinó en base a la información con la que se contaba de la forma farmacéutica:

Suspensión oftálmica:

En este caso se conocía la concentración real del antibiótico por lo que las muestras se prepararon utilizando la cantidad analítica que indica la tabla 10.

Tabla 10. Procesamiento de las muestras en la suspensión oftálmica.

Forma farmacéutica	[Co] inicial del antibiótico	Procesamiento de la muestra
Suspensión oftálmica	Neomicina 3500µg/ml	<pre> graph TD A[Se tomaron 3.0 mL de muestra.] --> B[Se colocaron en un matraz aforado de 100mL.] B --> C[Se aforo con la solución Buffer de fosfatos No.3.] C --> D[Se tomó una alícuota de 10 mL.] D --> E[Se colocó en un matraz aforado de 100mL.] E --> F[Y se aforo con la solución Buffer de fosfatos No.3.] </pre>
	Polimixina B 6000 U/ml	<pre> graph TD A[Se tomaron 1.7 mL de muestra.] --> B[Se colocaron en un matraz aforado de 100mL.] B --> C[Se aforo con la solución Buffer de fosfatos No.6.] C --> D[Se tomó una alícuota de 10 mL.] D --> E[Se colocó en un matraz aforado de 100mL.] E --> F[Y se aforo con la solución Buffer de fosfatos No.6.] </pre>

Ungüento oftálmico:

En este caso no se conocía la concentración real del antibiótico, por lo que se determinó la concentración de este, una vez determinada esta. Se prepararon 6 muestras adicionadas, en las cuales se utilizó la mitad de la muestra analítica que

originalmente requiere el método y se adicionó la cantidad necesaria de estándar hasta que se completo el 100% de lo que representa la muestra, y se continuó con el tratamiento de las muestras como se muestra en la tabla 11.

Tabla 11. Procesamiento de las muestras en el ungüento oftálmico.

Forma farmacéutica	[Co] experimental determinada del antibiótico	Procesamiento de la muestra
Ungüento oftálmico	Neomicina 3666µg/g	<pre> graph TD A[Se pesaron 1.3804g de la muestra.] --> B[Se peso una cantidad equivalente de 5000 µg de Neomicina y se adicionaron a la muestra] B --> C[La muestra se colocó en un embudo de extracción de 125mL.] C --> D[Se adiciono 50 mL de éter se agito hasta su disolución completa.] D --> E[Se adiciono 20 mL de la solución buffer de fosfatos No.3 al embudo con la muestra, se agito y se comenzó a extraer.] E --> F[La capa acuosa se recolecto en un matraz volumétrico de 100mL. Las extracciones se realizaron 5 veces hasta completar un volumen final de 100 mL] F --> G[Se tomó una alícuota de 10 mL.] G --> H[Se colocó en un matraz aforado de 100mL.] H --> I[Y se aforo con la solución Buffer de fosfatos No.3] </pre>
	Polimixina B 6272.675 U/g	<pre> graph TD A[Se pesaron 0.7971g de la muestra.] --> B[Se peso una cantidad equivalente de 5000 U de Polimixina B y se adicionaron a la muestra.] B --> C[La muestra se colocó en un embudo de extracción de 125mL.] C --> D[Se adiciono 50 mL de éter se agito hasta su disolución completa.] D --> E[Se adiciono 20 mL de la solución buffer de fosfatos No.6 al embudo con la muestra, se agito y se comenzó a extraer.] E --> F[La capa acuosa se recolecto en un matraz volumétrico de 100mL. Las extracciones se realizaron 4 veces hasta completar un volumen final de 100 mL] F --> G[Se tomó una alícuota de 10 mL.] G --> H[Se colocó en un matraz aforado de 100mL.] H --> I[Y se aforo con la solución Buffer de fosfatos No.6] </pre>

Solución oftálmica

En este caso como no se contaba con el producto se efectuó la preparación del placebo. Se prepararon 6 muestras adicionando la cantidad analítica de placebo

que originalmente requiere el método, y se adicionó la cantidad necesaria de estándar del antibiótico en análisis hasta que se completo el 100% de la muestra, tal como lo indica la tabla 12.

Tabla 12. Procesamiento de las muestras en la solución oftálmica.

Forma farmacéutica	[Co] inicial del antibiótico	Procesamiento de la muestra
Solución oftálmica	Neomicina 1750µg/ml	<pre> graph TD A[Se tomaron 6.0mL del placebo.] --> B[Se colocó en un matraz aforado de 100mL.] B --> C[Se peso una cantidad equivalente de 10,000µg de Neomicina y se colocó en el matraz aforado junto con el placebo] C --> D[Se aforo con la solución Buffer de fosfatos No.3] D --> E[Se tomó una alícuota de 10.0 mL.] E --> F[Se coloco en un matraz aforado de 100mL.] F --> G[Y se aforo con la solución Buffer de fosfatos No.3] </pre>
	Polimixina B 5,000 U/mL	<pre> graph TD A[Se tomaron 2.0mL del placebo.] --> B[Se coloco en un matraz aforado de 100mL.] B --> C[Se peso una cantidad equivalente de 10,000 U de Polimixina B y se coloco en el matraz aforado junto con el placebo.] C --> D[Se aforo con la solución Buffer de fosfatos No.6] D --> E[Se tomo una alícuota de 10.0 mL.] E --> F[Se coloco en un matraz aforado de 100mL.] F --> G[Y se aforo con la solución Buffer de fosfatos No.6] </pre>

Una vez realizado el procesamiento de las muestras de acuerdo al tipo de forma farmacéutica se determino la potencia microbiológica de cada una de las muestras para después en base a lo anterior determinar la cantidad recuperada, el

porcentaje de recobro de cada una de las muestra, el promedio aritmético (\bar{y}), desviación estándar (s), Coeficiente de variación (CV) y el intervalo de confianza para la media poblacional IC (μ) del porcentaje de recobro.

4) Linealidad del método

Se determinó realizando el análisis de cada una de las formas farmacéuticas y para cada uno de los antibióticos en análisis por triplicado de cada una de las siguientes concentraciones 80%, 140% y 100%.

Las muestras se prepararon dependiendo de la información con que se contaba de la forma farmacéutica

Suspensión oftálmica:

En este caso se conocía la concentración real del antibiótico por lo que las muestras solo se ajustaron a las concentraciones requeridas.

Ungüento oftálmico:

En este caso no se conocía la concentración real del antibiótico, por lo que se determino la concentración de este aplicando el método, una vez determinada esta. Se prepararon 9 muestras adicionadas, en las cuales se utilizo la mitad de la muestra analítica que originalmente requiere el método y se adicionó la cantidad necesaria de estándar hasta que se completo las concentraciones requeridas, y se continuó con el procesamiento de las muestras de acuerdo a la tabla 11.

Solución oftálmica:

En este caso como no se contaba con el producto se efectuó la preparación del placebo. Se prepararon las muestras adicionando la cantidad analítica de placebo que originalmente requiere el método, y se adicionó la cantidad necesaria de estándar para las concentraciones requeridas.

Las muestras preparadas fueron analizadas por un mismo analista y bajo las mismas condiciones de trabajo.

Se determino la cantidad recuperada del analito y el % de recobro.

Se calculó el valor de la pendiente (b_1), la ordenada en el origen (b_0), el coeficiente de determinación (r^2), el intervalo de confianza para la pendiente (IC (β_1)), el

intervalo de confianza para la ordenada al origen ($IC(\beta_0)$) y el coeficiente de variación de regresión ($CV_{y/x}$).

Calcular el promedio aritmético (\bar{y}), la desviación estándar (s), el coeficiente de variación (CV) y el intervalo de confianza para la media poblacional $IC(\mu)$ del porcentaje de recobro.

6) Precisión del Método (Precisión Intermedia o Tolerancia interdía / analista)

El método se aplicó por triplicado a cada una de las muestras del producto en análisis que tuviera un nivel cercano o igual al 100%, en dos días diferentes y por dos analistas diferentes. Utilizando los mismos instrumentos y/o equipos. Se reportó la potencia de Neomicina y Polimixina B de todas las muestras.



Las muestras para analizar se prepararon dependiendo de la información de forma farmacéutica con la que se contaba.

Suspensión oftálmica:

En este caso se conocía la concentración real del antibiótico por lo que las muestras se prepararon utilizando la cantidad analítica que originalmente requiere el método, de acuerdo al instructivo de trabajo.

Ungüento oftálmico:

En este caso no se conocía la concentración real del antibiótico, por lo que se determinó la concentración de este aplicando el método, una vez determinada esta. Se prepararon 3 muestras por analista, adicionadas, en las cuales se utilizó la mitad de la muestra analítica que originalmente requiere el método y se adicionó la cantidad necesaria de estándar hasta que se completó el 100% de lo que representa la muestra, y se continuó con el tratamiento de las muestras de acuerdo al instructivo de trabajo.

Solución oftálmica:

En este caso como no se contaba con el producto se efectuó la preparación del placebo. Se prepararon 3 muestras por analista, adicionando la cantidad analítica de placebo que originalmente requiere el método, y se adicionó la cantidad necesaria de estándar del antibiótico en análisis hasta que se completo el 100% de la muestra.

Se determino la media aritmética (\bar{x}), desviación estándar (s) y coeficiente de variación (CV) de potencia empleando todos los resultados obtenidos.

6. RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

Para la determinación de la potencia microbiológica de los antibióticos se utilizó el Software POTMIC v.w 2.0, el cual es un programa diseñado para el análisis estadístico del cálculo de la potencia microbiológica de los antibióticos mediante el método farmacopéico por cilindro placa.

El software se encuentra validado y se verificó que cumpliera con los requerimientos farmacopéicos.

1) Precisión del sistema

La precisión del sistema es el grado de concordancia relativa de las respuestas analíticas (en este caso halos de inhibición) individual que resultan de varias soluciones de referencia de concentración o magnitud conocida. (2)

En base a los resultados obtenidos podemos ver en la tabla 15 que para ambos antibióticos el sistema es preciso, ya que al haber determinado el coeficiente de variación nos dio 0.8% y 1.3% respectivamente; los cuales cumplen con los criterios de aceptación especificados en la guía de validación. Por lo que nuestro sistema al ser preciso no representa una fuente importante en la variabilidad de la respuesta analítica obtenida.

Tabla 13. Resultados de la potencia microbiológica para Sulfato de Neomicina.

Muestras	Potencia Sulfato de Neomicina ($\mu\text{g/mL}$) (x)	(x^2)
c1	786.78	619016.47
c2	788.70	622039.80
c3	804.70	647548.53
c4	795.93	633507.75
c5	792.06	627365.38
c6	793.03	628894.99
$\Sigma x =$	4761.20	3778372.93
$\Sigma x^2 =$	22669025.44	

$n = 6$ $s = 35085$ $\bar{x} = 793.53$ $CV = 0.8003$

Tabla 14. Resultados de la potencia microbiológica para Sulfato de Polimixina B.

Muestras	Potencia Sulfato de Polimixina B (U/mL) (x)	(x ²)
c1	8616.36	74241659.65
c2	8356.67	69833933.49
c3	8639.93	74648390.40
c4	8504.09	72319546.73
c5	8560.04	73274284.80
c6	8402.46	70601334.05
$\Sigma x =$	51079.55	434919149.10
$\Sigma x^2 =$	434919149.10	

n = 6
s = 114.67
 \bar{x} = 8513.26
CV = 1.3469

Tabla 15. Precisión del sistema

Parámetro	Antibiótico	Criterios de aceptación	Resultado CV
Precisión del sistema	Sulfato de Neomicina	CV ≤ 3%	0.8%
	Sulfato de Polimixina B		1.3%

2) Linealidad del sistema

La linealidad del sistema es la verificación de que la respuesta analítica y la concentración del analito se ajustan al modelo matemático, en un intervalo de concentraciones pertinentes a la aplicación analítica. **(2)**

La linealidad del sistema para cada antibiótico, se determinó construyendo una curva de calibración con 5 diferentes niveles de concentración a partir de una solución concentrada del antibiótico en análisis. Los resultados se resumen en la tabla 20. Las concentraciones analizadas están comprendidas dentro del intervalo especificado para los productos (90-130%).

El ajuste de los datos se realizó mediante un análisis de regresión lineal simple. Los parámetros estadísticos calculados para evaluar la linealidad del sistema fueron: pendiente de la recta, ordenada al origen, coeficiente de determinación e intervalo de confianza para la pendiente con $t_{0.975,3} = 3.182$

Tabla 16. Resultados obtenidos para Neomicina

Halo de inhibición (mm) (x)	Log[Co] (y)	xy	x ²	y ²
17.28	0.806593714	13.9379	298.5984	0.650593419
17.63	0.903507794	15.9288	310.8169	0.816326335
18.13	1.000416723	18.1466	329.0233	1.000833619
18.57	1.097326736	20.3774	344.8449	1.204125965
18.95	1.193541989	22.6176	359.1025	1.424542478
$\Sigma=$ 90.57	5.001386955	91.0083	1642.3860	5.096421816

Tabla 17. Resumen del análisis de regresión lineal simple de la linealidad del sistema para Neomicina

Parámetro Estadístico	Resultado Neomicina
b ₁	0.2254
b ₀	-3.0833
r ²	0.997
S _{y/x}	0.009500172
S _{b1}	0.007008823
IC(β ₁)	(0.2477,0.2031)

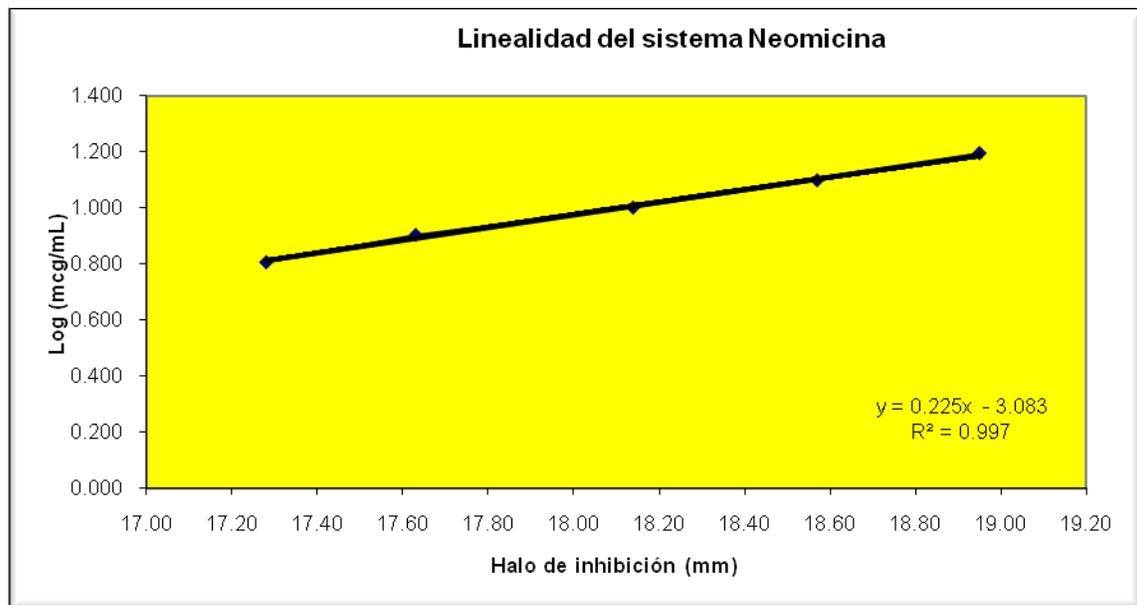


Tabla 18. Resultados obtenidos para Polimixina B.

Halo de inhibición (mm) (x)	Log[Co] (y)	xy	x ²	y ²
16.59	0.808170446	13.4113461	275.3841	0.653139
16.97	0.905083161	15.35645548	287.8757	0.819176
17.46	1.001993174	17.4976064	304.9494	1.00399
17.98	1.098903187	19.7548727	323.1689	1.207588
18.37	1.195116109	21.95989998	337.6296	1.428303
$\Sigma=$ 87.38	5.009266077	87.98018065	1529.0077	5.112196

Tabla 19. Resumen del análisis de regresión lineal simple de la linealidad del sistema para Polimixina B.

Parámetro Estadístico	Resultado Polimixina B
b ₁	0.2111
b ₀	-2.6878
r ²	0.997
S _{y/x}	0.009476349
S _{b1}	0.006547717
IC(β ₁)	(0.2320,0.1903)

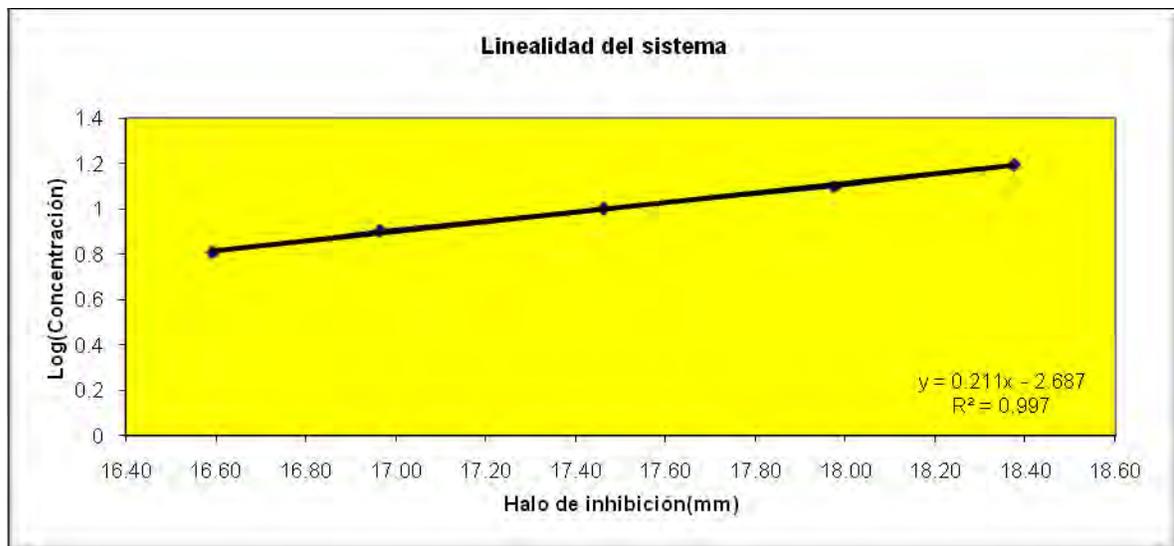


Tabla 20. Linealidad del sistema

Parámetro	Antibiótico	Criterios de aceptación	Resultado
Linealidad del sistema	Sulfato de Neomicina	$r^2 \geq 0.98$	0.997
		IC(β_1) no debe incluir el cero	IC(β_1)=(0.2477, 0.2031) no incluye el cero
	Sulfato de Polimixina B	$r^2 \geq 0.98$	0.997
		IC(β_1) no debe incluir el cero	IC(β_1)=(0.2320,1903) no incluye el cero

La linealidad del sistema evaluado es lineal en el rango de concentraciones analizadas ya que cumple con los criterios de aceptación especificados en la guía de validación (2). Es decir la relación entre las concentraciones y la respuesta del analito es lineal dentro del intervalo especificado para los productos.

Así, la magnitud del coeficiente de determinación R^2 para ambos antibióticos fue mayor de 0.98 y del intervalo de confianza de la pendiente IC(β_1), no incluyo al cero.

3) Especificidad

Un método que es exacto y lineal, por definición es específico al placebo analítico. (2)

Al haber realizado el análisis del método y constatar que este es lineal y específico podemos decir que el método es específico al placebo analítico esto es que al ser un método lineal se dice que la respuesta es directamente proporcional a la concentración del analito en estudio.

Y el método es exacto por lo que no existen variaciones en las respuestas.

4) Exactitud y repetibilidad del método

La exactitud del método se define como la concordancia absoluta entre el valor obtenido con el método y la cantidad verdadera del analito presente en la muestra, a una cantidad fija.

La repetibilidad el método se refiere a la variación de los resultados de las muestras, al aplicar el método en una corrida analítica. La repetibilidad es una propiedad crítica del método analítico por que mide la variación del método en la rutina de trabajo. (2)

Estos parámetros se determinaron mediante el análisis por sextuplicado para cada antibiótico a cada uno de los productos analizados. Realizando el análisis del promedio de los porcentos de recobro obtenidos y de los coeficientes de variación obtenidos.

Tabla 21. Suspensión oftálmica Neomicina

Potencia($\mu\text{g/mL}$)	% de recobro(x)	(x^2)
3845.63	99.88597462	9977.207925
3814.69	99.08234243	9817.310581
3734.45	96.99819741	9408.650301
3732.87	96.95715866	9400.690616
3709.14	96.34079823	9281.549404
3769.55	97.90988099	9586.344795
$\Sigma x =$	587.1743523	57471.75362
$\bar{x} =$	97.86239206	

n = 6 s = 1.3760 CV= 1.4061 IC(μ) = (99.31, 96.39)
--

Tabla 22. Solución oftálmica Neomicina.

Potencia($\mu\text{g/mL}$)	% de recobro(x)	(x^2)
1778.96	101.8605184	10375.5652
1772.86	101.5112417	10304.5322
1778.96	101.8605184	10375.5652
1738.43	99.53983281	9908.178315
1735.87	99.39325114	9879.018371
1780.71	101.9607207	10395.98856
$\Sigma x =$	606.1260831	61238.84786
$\bar{x} =$	101.0210139	

n = 6 s = 1.2146 CV= 1.2023 IC(μ) = (102.30, 99.75)

Tabla 23. Ungüento Neomicina.

Potencia($\mu\text{g/mL}$)	% de recobro(x)	(x^2)
7591.27	104.4025576	10899.89403
7745.75	106.5271174	11348.02674
7507.63	103.2522586	10661.02891
7500.07	103.1482861	10639.56893
7572.18	104.1400133	10845.14236
7702.96	105.9386275	11222.9928
$\Sigma x =$	627.4088606	65616.65379
$\bar{x} =$	104.5681434	

n = 6
s = 1.3910
CV= 1.3302
IC(μ) = (106.03, 103.11)

Tabla 24. Suspensión oftálmica Polimixina B.

Potencia(U/mL)	% de recobro(x)	(x^2)
6475.79	98.1184317	9627.226639
6454.78	97.80009706	9564.858985
6409.49	97.11388213	9431.106103
6388.70	96.79888084	9370.023333
6402.56	97.0088817	9410.723129
6430.35	97.42994403	9492.593994
$\Sigma x =$	584.2701175	56896.53218
$\bar{x} =$	97.37835291	

n = 6
s = 0.5041
CV= 0.5176
IC(μ) = (97.91, 96.83)

Tabla 25. Solución oftálmica Polimixina B.

Potencia(U/mL)	% de recobro(x)	(x^2)
5185.83	103.2418938	10658.88863
5106.67	101.66594	10335.96336
5269.21	104.9018612	11004.40049
5118.32	101.8978736	10383.17664
5141.70	102.3633334	10478.25202
5124.16	102.014139	10406.88455
$\Sigma x =$	616.085041	63267.5657
$\bar{x} =$	102.6808402	

n = 6
s = 1.2195
CV= 1.1877
IC(μ) = (103.96, 101.40)

Tabla 26. Ungüento Polimixina B.

Potencia(U/mg)	% de recobro	(x^2)
12894.40	102.5460321	10515.68869
13383.10	106.4325445	11327.88653
12919.70	102.7472368	10556.99467
12877.60	102.4124257	10488.30495
12970.30	103.1496463	10639.84954
13287.40	105.6714656	11166.45865
$\Sigma x =$	622.959351	64695.18302
$\bar{x} =$	103.8265585	

n = 6
s = 1.7583
CV= 1.6935
IC(μ) = (105.70, 101.98)

Tabla 27. Parámetros exactitud y repetibilidad del método.

Parámetro	Producto	Antibiótico	Criterio de aceptación	Resultado	
Exactitud y repetibilidad del método	Suspensión oftálmica	Sulfato de Neomicina	El IC (μ) debe incluir el 100% ó que el prom. del % de recobro se incluya en el intervalo 95-105%.	El prom. del % de recobro es 97.86 por lo tanto se incluye en el intervalo.	
	Solución oftálmica			El prom. del % de recobro es 101.02 por lo tanto se incluye en el intervalo.	
	Ungüento oftálmico			El prom. del % de recobro es 104.57 por lo tanto se incluye en el intervalo.	
	Suspensión oftálmica		Sulfato de Neomicina	El CV del % de recobro no debe ser mayor del 5%	CV = 1.41%
	Solución oftálmica				CV = 1.20%
	Ungüento oftálmico				CV = 1.33%
Exactitud y repetibilidad del método	Suspensión oftálmica	Sulfato de Polimixina B	El IC(μ) debe incluir el 100% ó que el prom. del % de recobro se incluya en el intervalo 95-105%	El prom. del % de recobro es 97.38 por lo tanto se incluye en el intervalo.	
	Solución oftálmica			El prom. del % de recobro es 102.68 por lo tanto se incluye en el intervalo.	
	Ungüento oftálmico			El prom. del % de recobro es 103.83 por lo tanto se incluye en el intervalo.	
	Suspensión oftálmica		Sulfato de Polimixina B	El CV del % de recobro no debe ser mayor del 5%	CV = 0.52%
	Solución oftálmica				CV = 1.19%
	Ungüento oftálmico				CV = 1.69%

Al haber realizado el análisis del promedio de los por ciento de recobro para los 2 antibióticos en los 3 productos podemos ver en la tabla 27, que se obtuvo que estos se encuentran dentro del rango establecido para un método microbiológico, sin embargo al realizar el cálculo para el intervalo de confianza no todos incluían el 100%, pero de acuerdo al criterio de aceptación podemos afirmar que el método analítico aplicado es exacto y repetible en el rango de concentración ensayada.

Esto es que no hay variación en los resultados de las muestras al aplicar el método

5) Linealidad del método

La linealidad del método es la relación entre la respuesta del método y concentraciones conocidas del analito. (2) Esta se determinó mediante el análisis por triplicado para cada producto en cada una de las siguientes concentraciones 80%, 100% y 140%.

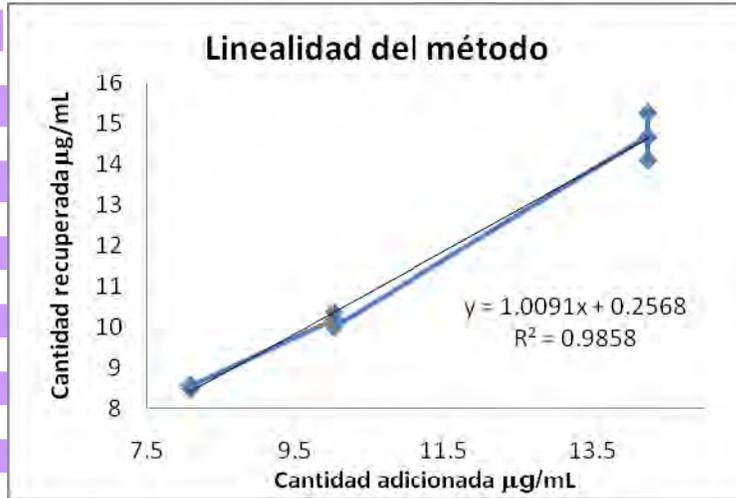
Por lo tanto nuestro método es lineal esto es que los resultados obtenidos en cada valoración son directamente proporcionales a la concentración del analito dentro del intervalo de 80-140%.

Tabla 28. Linealidad del método (Suspensión oftálmica Neomicina).

Cantidad adicionada (x)	Cantidad recuperada (y)	(x) ²	(y) ²	xy	
8.085042	8.545914	65.36790414	73.0326461	69.09407362	
8.085042	8.485542	65.36790414	72.00442303	68.60596346	
8.085042	8.5709	65.36790414	73.46032681	69.29608648	
10.010052	10.173774	100.201141	103.5056774	101.8400068	
10.010052	10.370854	100.201141	107.5546127	103.8127878	
10.010052	10.00961	100.201141	100.1922924	100.1967166	
14.245074	14.673594	202.9221333	215.3143609	209.0264324	
14.245074	14.11527	202.9221333	199.2408472	201.0730657	
14.245074	15.266732	202.9221333	233.073106	217.4757271	
Σ=	97.020504	100.21219	1105.473535	1177.378292	1140.42086

Neomicina suspensión oftálmica

$\Sigma x^2 = 1105.473535$
 $\Sigma y^2 = 1177.378292$
 $\Sigma xy = 1140.42086$
 $CV_{y/x} = 3.460576383$
 $S_{y/x} = 0.385324376$
 $S_{b1} = 0.049917229$
 $S_{b0} = 0.553227031$



$IC(\beta_1) = 1.127054 \quad 0.890946$

$IC(\beta_0) = 1.564382 \quad -1.05238$

Tabla 29. Parámetros determinados en base al % de recobro.

Cantidad adicionada	Potencia(µg/ml)	% de recobro (x)	(x) ²
8.085042	8.545914	105.7003043	11172.55434
8.085042	8.485542	104.9535921	11015.25649
8.085042	8.57090	106.0093442	11237.98105
10.010052	10.173774	101.6355759	10329.79029
10.010052	10.370854	103.6043969	10733.87105
10.010052	10.00961	99.99558444	9999.116907
14.245074	14.673594	103.0081978	10610.68881
14.245074	14.11527	99.08877974	9818.586271
14.245074	15.266732	107.1720091	11485.83953
		$\Sigma x = 931.1677844$	96403.68474
		$\bar{x} = 103.4630872$	

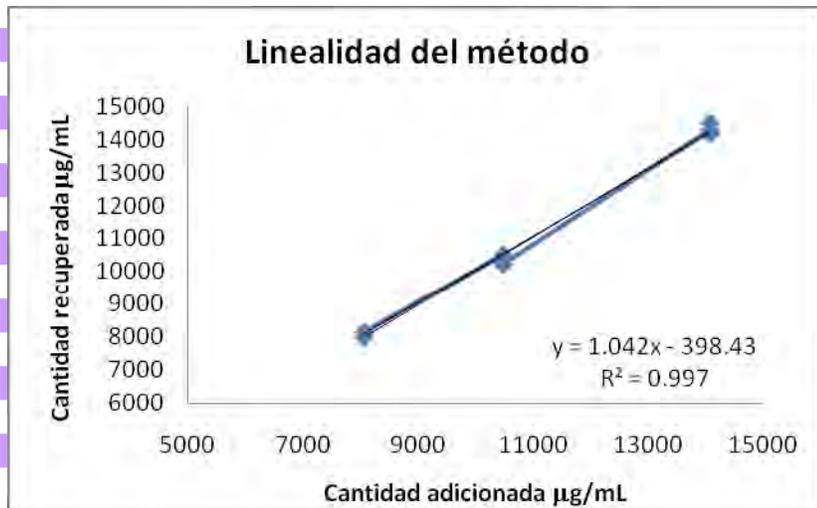
$n = 9$
 $s = 1.0406$
 $CV = 1.0058$
 $IC(\mu) = (104.26, 102.66)$

Tabla 30. Solución oftálmica Neomicina.

Cantidad adicionada (x)	Cantidad recuperada (y)	(x) ²	(y) ²	xy	
8054.6	8017.26	64876581	64276457.91	64575822.4	
8054.6	8024.04	64876581	64385217.92	64630432.58	
8054.6	8163.78	64876581	66647303.89	65755982.39	
10478.8	10524.06	109805249.4	110755838.9	110279519.9	
10478.8	10435.74	109805249.4	108904669.3	109354032.3	
10478.8	10231.2	109805249.4	104677453.4	107210698.6	
14076	14281.92	198133776	203973238.9	201032305.9	
14076	14493.96	198133776	210074876.5	204016981	
14076	14180.04	198133776	201073534.4	199598243	
Σ=	97828.2	98352	1118446820	1134768591	1126454018

Solución oftálmica Neomicina

$\Sigma x^2 = 1118446820$
 $\Sigma y^2 = 1134768591$
 $\Sigma xy = 1126454018$
 $CV_{y/x} = 1.507173507$
 $S_{y/x} = 164.7039208$
 $S_{b1} = 0.022193777$
 $S_{b0} = 247.4102158$



$IC(\beta_1) = 1.094488 \quad 0.989512$

$IC(\beta_0) = 186.6952 \quad -983.555$

Tabla 31. Solución oftálmica Neomicina.

Cantidad adicionada	Potencia($\mu\text{g/ml}$)	% de recobro (x)	(x) ²
8054.60	1336.21	99.54382915	9908.973922
8054.60	1337.34	99.62801093	9925.740561
8054.60	1360.63	101.3630494	10274.46779
10478.8	1754.01	100.4319197	10086.57049
10478.8	1739.29	99.58907508	9917.983876
10478.8	1705.20	97.63713402	9533.00994
1476.00	2380.32	101.4629156	10294.72324
1476.00	2415.66	102.9693095	10602.67869
1476.00	2363.34	100.7391304	10148.3724
$\Sigma x =$		903.3643738	90692.52091
$\bar{x} =$		100.3738193	

<p> n = 9 s = 1.5161 CV = 1.5104 IC(μ) = (101.54, 99.21) </p>

Tabla 32. Ungüento oftálmico Neomicina

Cantidad adicionada (x)	Cantidad recuperada (y)	(x) ²	(y) ²	xy	
8153.3	7869.439536	66476301	61928078.61	64161901.37	
8153.3	8764.104384	66476301	76809525.65	71456372.27	
8153.3	7525.609504	66476301	56634798.41	61358551.97	
10065.3	9550.352616	101310264.1	91209235.09	96127164.19	
10065.3	9248.900864	101310264.1	85542167.19	93092961.87	
10065.3	9594.221728	101310264.1	92049090.57	96568719.96	
14061	13428.36555	197711721	180321001.4	188816248	
14061	13559.75202	197711721	183866875	190663673.2	
14061	13559.75202	197711721	183866875	190663673.2	
$\Sigma =$	96838.8	93100.49823	1096494858	1012227647	1052909266

Ungüento oftálmico Neomicina

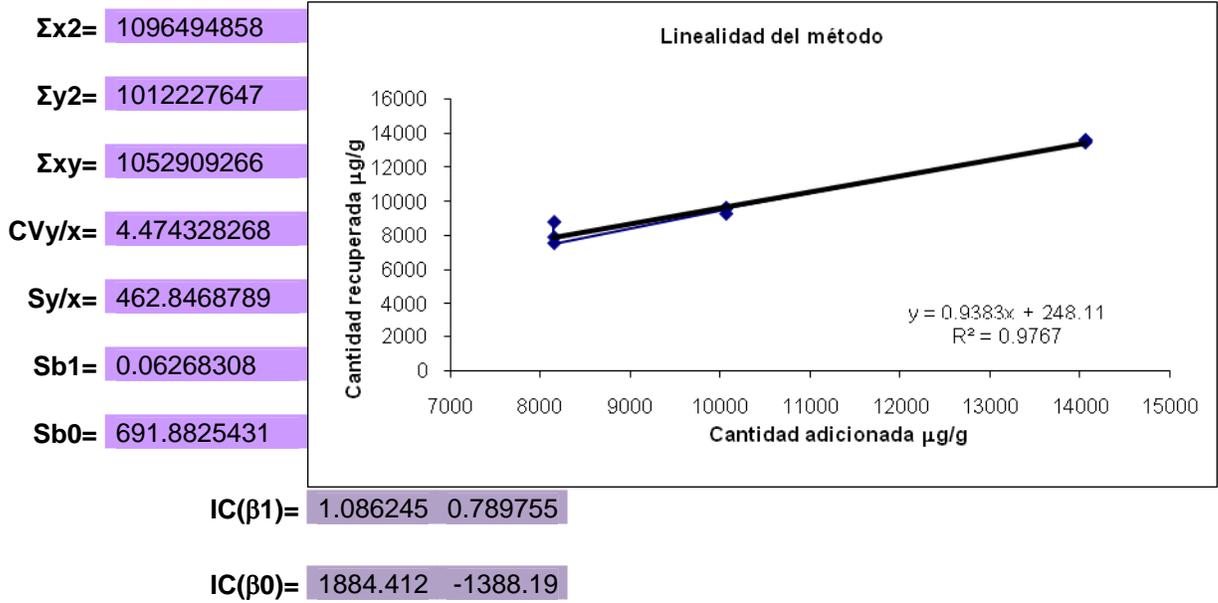


Tabla 33. Ungüento oftálmico Neomicina

Cantidad adicionada	Potencia(µg/ml)	% de recobro (x)	(x) ²
8155.30	5700.84	96.49478911	9311.244325
8155.30	6348.96	107.4651378	11548.75584
8155.30	5451.76	92.27875742	8515.369071
10065.3	6918.54	94.88393407	9002.960945
10065.3	6700.16	91.88897364	8443.583477
10065.3	6950.32	95.31977912	9085.860292
14061.00	9727.88	95.50078623	9120.400171
14061.00	9823.06	96.4351897	9299.745813
14061.00	9823.06	96.4351897	9299.745813
$\Sigma x =$		866.7025368	83627.66575
$\bar{x} =$		96.30028187	

$n = 9$
 $s = 4.5272$
 $CV = 4.7012$
 $IC(\mu) = (99.78, 92.82)$

Tabla 34. Suspensión oftálmica Polimixina B.

Cantidad adicionada (x)	Cantidad recuperada (y)	(x) ²	(y) ²	xy
7.9199676	8.031048	62.72588679	64.49773198	63.60563995
7.9199676	7.941936	62.72588679	63.07434743	62.8998758
7.9199676	7.953024	62.72588679	63.25059074	62.9876924
9.8999595	9.74922	98.0091981	95.04729061	96.51688316
9.8999595	9.838005	98.0091981	96.78634238	97.39585106
9.8999595	9.60078	98.0091981	92.17497661	95.04733317
13.8599433	13.855296	192.0980283	191.9692272	192.033617
13.8599433	13.874637	192.0980283	192.5055519	192.3016821
13.8599433	13.845636	192.0980283	191.7016362	191.8997299
Σ=	94.689582	1058.499339	1051.007695	1054.688305

Polimixina B Suspensión oftálmica

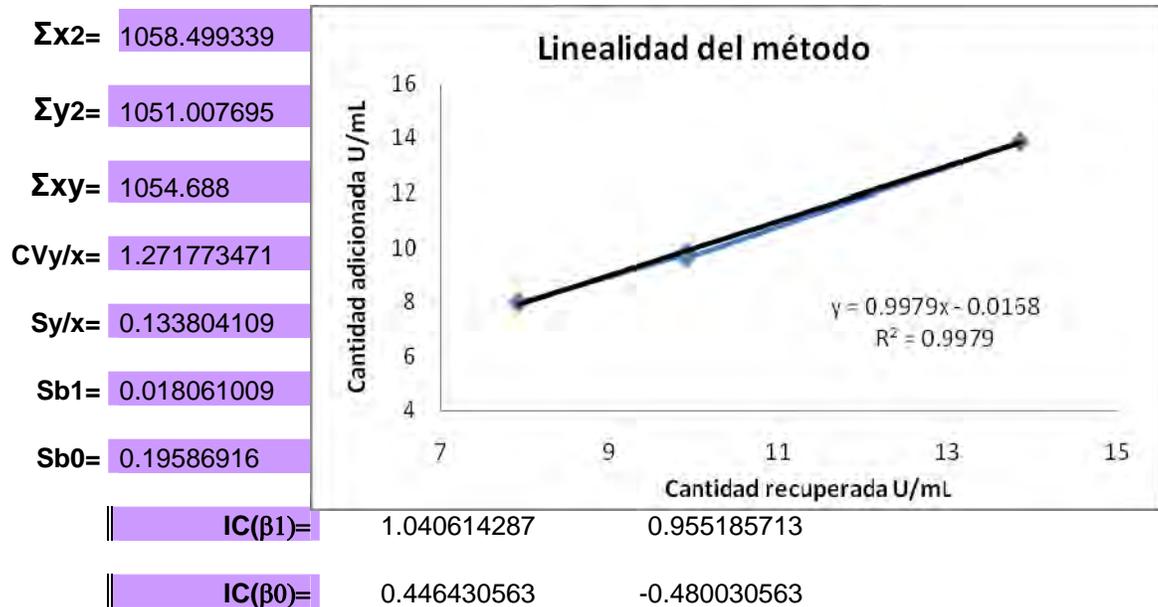


Tabla 35. Suspensión oftálmica Polimixina B.

Cantidad adicionada	Potencia($\mu\text{g/ml}$)	% de recobro (x)	(x) ²
7.9199	8.031045	101.4025	10282.4743
7.9199	7.94193	100.2773799	10055.5529
7.9199	7.953015	100.4173805	10083.6503
9.8999	9.74922	98.47737256	9697.7929
9.8999	9.838005	99.37419441	9875.2305
9.8999	9.60078	96.97797249	9404.7271
13.8599	13.855305	99.96646956	9993.2950
13.8599	13.87464	100.1060156	10021.2143
13.8599	13.845645	99.8967723	9979.3651
$\Sigma x =$		896.8960934	89393.30262
$\bar{x} =$		99.6551	

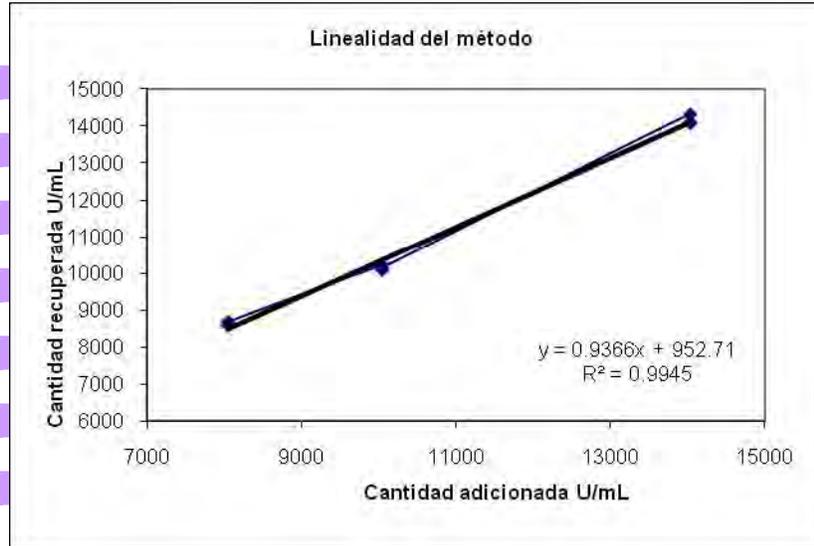
n = 9
s = 1.0647
CV = 1.0684
IC(μ) = (100.47, 98.84)

Tabla 36 Solución oftálmica Polimixina B

Cantidad adicionada (x)	Cantidad recuperada (y)	(x) ²	(y) ²	xy	
8052.734	8580.68	64846524.87	73628069.26	69097933.58	
8052.734	8661.58	64846524.87	75022968.1	69749399.76	
8052.734	8677.86	64846524.87	75305254.18	69880498.27	
10045.98	10212.34	100921714.2	104291888.3	102592963.4	
10045.98	10079.06	100921714.2	101587450.5	101254035.2	
10045.98	10140.72	100921714.2	102834202.1	101873470.3	
14032.48	14316.94	196910495	204974771	200902174.2	
14032.48	14077.12	196910495	198165307.5	197536904.9	
14032.48	14110.2	196910495	199097744	198001099.3	
$\Sigma =$	96393.582	98856.5	1088036202	1134907655	1110888479

Solución oftálmica Polimixina B

$\Sigma x^2 = 1088036202$
 $\Sigma y^2 = 1134907655$
 $\Sigma xy = 1110888479$
 $CVy/x = 1.781141949$
 $Sy/x = 195.6416212$
 $Sb1 = 0.02623226$
 $Sb0 = 288.427144$



$IC(\beta1) = 0.998639 \quad 0.874561$

$IC(\beta0) = 1634.84 \quad 270.5798$

Tabla 37. Solución oftálmica Polimixina B

Cantidad adicionada	Potencia($\mu\text{g/ml}$)	% de recobro (x)	(x) ²
8052.734	4290.34	106.5561088	11354.20432
8052.734	4330.79	107.5607365	11569.31204
8052.734	4338.93	107.7629039	11612.84345
10045.98	5106.17	101.6559858	10333.93944
10045.98	5039.53	100.3292859	10065.96562
10045.98	5070.36	100.9430638	10189.50213
14032.48	7158.47	102.0271541	10409.54018
14032.48	7038.56	100.3181191	10063.72502
14032.48	7055.10	100.5538579	10111.07834

$\Sigma x = 927.7072158$
 $\bar{x} = 103.0785795$

$n = 9$
 $s = 3.2282$
 $CV = 3.1317$
 $IC(\mu) = (105.56, 100.60)$

Tabla 38. Ungüento oftálmico Polimixina B

Cantidad adicionada (x)	Cantidad recuperada (y)	(x) ²	(y) ²	xy
8029.689	8119.49973	64475905.44	65926275.87	65197058
8029.689	7866.404538	64475905.44	61880320.36	63164782
8029.689	7962.383349	64475905.44	63399548.6	63935462
10022.939	10161.74964	100459306.2	103261155.7	101850597
10022.939	10148.03952	100459306.2	102982706.1	101713181
10022.939	10404.22746	100459306.2	108247949	104280937
14089.169	1897.353072	198504683.1	3599948.68	26732128
14089.169	1925.522586	198504683.1	3707637.229	27129013
14089.169	1883.818314	198504683.1	3548771.44	26541435
$\Sigma=$ 96425.391	60368.99821	1090319684	516554313.1	580544592

Tabla 39 Linealidad del método (Suspensión oftálmica).

Cantidad adicionada vs Cantidad recuperada		
Antibiótico	Criterios de aceptación	Resultados
Neomicina	<ul style="list-style-type: none"> $r^2 \geq 0.98$ IC(β_1) debe incluir la unidad IC(β_0) debe incluir el cero CV_{y/x} no mayor del 5% 	$r^2 = 0.985$ IC(β_1) = (1.1270, 0.8909) IC(β_0) = (1.5643, -1.0523) CV _{y/x} = 3.46
Polimixina B		$r^2 = 0.997$ IC(β_1) = (1.0406, 0.9552) IC(β_0) = (0.4464, -0.4800) CV _{y/x} = 1.27

Tabla 40. Parámetros determinados en base al % de recobro.

% de recobro		
Antibiótico	Criterios de aceptación	Resultados
Neomicina	El IC(μ) debe incluir el 100% ó que el prom. Aritmético del % de recobro se incluya en el intervalo (95-105%)	El prom. Aritmético de % de recobro es 103.46 por lo tanto se incluye en el intervalo.
Polimixina B		El prom. Aritmético de % de recobro es 99.66 por lo tanto se incluye en el intervalo.
Neomicina	El CV del % de recobro no > del 5%	CV = 1.00
Polimixina B		CV = 1.07

Tabla 41. Linealidad del método (Ungüento oftálmico).

Cantidad adicionada vs Cantidad recuperada		
Antibiótico	Criterios de aceptación	Resultados
Neomicina	<ul style="list-style-type: none"> • $r^2 \geq 0.98$ • IC(β_1) debe incluir la unidad • IC(β_0) debe incluir el cero • CV_{y/x} no mayor del 5 % 	$r^2 = 0.985$ IC(β_1) = (1.0862, 0.7897) IC(β_0) = (1884.412, -1388.19) CV _{y/x} = 4.47
Polimixina B		$r^2 = 0.991$ IC(β_1) = (1.0478, 0.9180) IC(β_0) = (924.0869, -504.907) CV _{y/x} = 1.93

Tabla 42. Parámetros determinados en base al % de recobro.

% de recobro		
Antibiótico	Criterios de aceptación	Resultados
Neomicina	El IC(μ) debe incluir el 100% ó que el prom. Aritmético del % de recobro se incluya en el intervalo (95-105%)	El prom. Aritmético de % de recobro es 96.30 por lo tanto se incluye en el intervalo.
Polimixina B		El prom. Aritmético de % de recobro es 100.31 por lo tanto se incluye en el intervalo.
Neomicina	El CV del % de recobro no > del 5%	CV = 4.70
Polimixina B		CV = 1.94

Tabla 43. Linealidad del método (Solución oftálmica)

Cantidad adicionada vs Cantidad recuperada		
Antibiótico	Criterios de aceptación	Resultados
Neomicina	<ul style="list-style-type: none"> • $r^2 \geq 0.98$ • IC(β_1) debe incluir la unidad • IC(β_0) debe incluir el cero • $CV_{y/x}$ no mayor del 5 % 	$r^2 = 0.997$ IC(β_1) = (1.0945, 0.9895) IC(β_0) = (186.695, -983.555) $CV_{y/x} = 1.51$
Polimixina B		$r^2 = 0.994$ IC(β_1) = (1.0000, 0.8746) IC(β_0) = (-1634.84, 270.5798) $CV_{y/x} = 1.78$

Tabla 44. Parámetros determinados en base al % de recobro.

% de recobro		
Antibiótico	Criterios de aceptación	Resultados
Neomicina	El IC(μ) debe incluir el 100% ó que el prom. Aritmético del % de recobro se incluya en el intervalo (95-105%)	El prom. Aritmético de % de recobro es 100.37 por lo tanto se incluye en el intervalo.
Polimixina B		El prom. Aritmético de % de recobro es 103.08 por lo tanto se incluye en el intervalo.
Neomicina	El CV del % de recobro no > del 5%	CV = 1.51
Polimixina B		CV = 3.13

6) Precisión del método (Precisión intermedia o tolerancia interdía/analista)

La precisión intermedia expresa la variación dentro de un mismo laboratorio, cuando el método analítico se aplica en diferentes días y con diferentes analistas.

Se realizó el análisis de tres muestras por analista y en diferentes días.

En la tabla 45 podemos ver que se obtuvo que el coeficiente de variación en todos los productos y para todos los antibióticos cumple con el criterio de aceptación establecido $CV \leq 5\%$, lo cual nos indica que la variación entre analistas es aceptable incluso en diferentes días de análisis.

Tabla 45. Neomicina suspensión oftálmica

Potencia($\mu\text{g}/\text{mL}$)(analista1)	Potencia($\mu\text{g}/\text{mL}$)(analista2)
3856.89	3727.86
3835.58	3727.86
3761.94	3754.73

Tabla 46. Polimixina B suspensión oftálmica.

Potencia($\mu\text{g}/\text{mL}$)(analista1)	Potencia($\mu\text{g}/\text{mL}$)(analista2)
6445.46	6873.40
6529.26	6524.28
6308.19	6429.44

Tabla 47. Neomicina ungüento oftálmico

Potencia(μ g)(analista1)	Potencia(μ g)(analista2)
7311.35	6971.93
7337.26	7063.81
7380.66	7403.12

Tabla 48. Polimixina B ungüento oftálmico

Potencia(U/g)(analista1)	Potencia(U/g)(analista2)
12729.50	13084.60
12903.10	13138.30
13097.60	13038.70

Tabla 49. Neomicina solución oftálmica

Potencia(μ g/ml)(analista1)	Potencia(μ g/ml)(analista2)
1765.71	1721.73
1784.02	1680.80
1770.68	1662.03

Tabla 50. Polimixina B solución oftálmica

Potencia(U/ml)(analista1)	Potencia(U/ml)(analista2)
5159.22	4960.20
5085.67	4610.59
5152.49	4834.05

Tabla 51. Precisión del método

Producto	Criterio de aceptación	Antibiótico	Resultados
Suspensión oftálmica	CV \leq 5% para métodos microbiológicos	Neomicina	1.47%
		Polimixina B	2.94%
Ungüento oftálmico		Neomicina	2.50%
		Polimixina B	1.91%
Solución Oftálmica		Neomicina	2.94%
		Polimixina B	4.32%

7. CONCLUSIONES

La evidencia documental que se presenta a lo largo de este trabajo, permite demostrar de manera confiable que el método de difusión en agar utilizado para determinar la potencia microbiológica de Neomicina y Polimixina B en los productos oftálmicos analizados satisface los requisitos establecidos en la legislación sanitaria vigente aplicable en México, para otorgarle el estado de validado.

Mediante la validación del método analítico microbiológico podemos afirmar que los productos fabricados en Alcon Laboratorios que se evaluaron en este trabajo contienen la cantidad de antibiótico determinada y por tanto estos cumplen con su función.

8. BIBLIOGRAFÍA

- 1) Alpizar, Ma. S., Hernández B. E. Formas farmacéuticas sólidas. Facultad de química UNAM y Facultad de farmacia UAEM. 2004.
- 2) Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 9° edición. Secretaría de Salud, Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. México, 2008.
- 3) García, M. A., Soberón E., Cortés M., Rodríguez, R., Herrera, J.L., Alcántara, A. Métodos analíticos. Guía de validación. Comisión de validación de métodos analíticos. Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos, A.C. 2002
- 4) Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica, 9° edición. Ed. Mc Graw Hill Interamericana. 1996. pp. 1095-1096, 1173-1175, 1178, 1214-1215.
- 5) John E. Freund., Gary A. Simon. Estadística elemental, 8ª edición. Ed. Pearson Educación. México 2000. pp. 434-443
- 6) ICH Harmonised Tripartite Guideline, ICH Q2(R1). Validation of analytical procedures: Text and methodology. 2005.
- 7) Michael T. Madigan., John M. Martinko. Biología de los microorganismos 10° edición. Ed. Pearson Prentice Hall. 2004. pp 1040-1045.
- 8) Remington Gennaro Alfonso. Farmacia Tomo 2, 19ª edición. Ed. Médica Panamericana. 1998. pp. 1984-1985, 1993-1994.

9. REFERENCIAS

- 1) Procedimiento analítico de microbiología ME.M92.2MTP.08210.R04 "Potencia microbiológica de antibióticos por el método de difusión en agar"
- 2) NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-059-SSA-2006. Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos. Secretaría de salud. Estados Unidos Mexicanos. Disponible en la página electrónica de la Secretaría de Salud: <http://bibliotecas.salud.gob.mx>

10. REFERENCIAS ELECTRÓNICAS

- 1) <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/059ssa13.html>
- 2) <http://www.fda.gov/>
- 3) <http://www.ministeriodesalud.go.cr/protocolos/guiavalidacionmetodosanaliticos.pdf>
- 4) <http://www.scribd.com/doc/2066705/farmacologia-de-los-antimicrobianos>

11. ANEXOS

ANEXO A. FÓRMULAS UTILIZADAS

Parámetro		Fórmulas
1) Precisión del sistema	Media aritmética	$\bar{x} = \frac{\sum x}{n}$
	Desviación estándar	$s = \sqrt{\frac{n(\sum x^2) - (\sum x)^2}{n(n-1)}}$
	Coefficiente de variación	$CV = \frac{s}{\bar{y}} * 100$
2) Linealidad del sistema	Pendiente	$b_1 = \frac{n\sum xy - \sum x \sum y}{n\sum x^2 - (\sum x)^2}$
	Ordenada al origen	$b_0 = \frac{\sum y - b_1 \sum x}{n}$
	Coefficiente de determinación	$r^2 = \frac{(n(\sum xy) - (\sum x)(\sum y))^2}{(n\sum x^2 - (\sum x)^2)(n(\sum y^2) - (\sum y)^2)}$
	Intervalo de confianza para la pendiente	$IC(\beta_1) = b_1 \pm t_{0.975, n-2} S_{b_1}$
	Desviación estándar de la pendiente	$S_{b_1} = S_{y/x} \sqrt{\frac{1}{\sum x^2 - \frac{(\sum x)^2}{n}}}$
	Desviación estándar de regresión	$S_{y/x} = \sqrt{\frac{\sum y^2 - b_1 \sum xy - b_0 \sum y}{n-2}}$
3) Exactitud y repetibilidad del método	Media aritmética	$\bar{x} = \frac{\sum x}{n}$
	Desviación estándar	$s = \sqrt{\frac{n(\sum x^2) - (\sum x)^2}{n(n-1)}}$
	Coefficiente de variación	$CV = \frac{s}{\bar{x}} * 100$

Parámetro		Fórmulas
	Intervalo de confianza para la media poblacional	$IC(\mu) = \bar{x} \pm t_{0,975,n-1} \frac{S}{\sqrt{n}}$
4) Linealidad del método	Pendiente	$b_1 = \frac{n \sum xy - \sum x \sum y}{n \sum x^2 - (\sum x)^2}$
	Ordenada al origen	$b_0 = \frac{\sum y - b_1 \sum x}{n}$
	Coefficiente de determinación	$r^2 = \frac{(n \sum xy - (\sum x)(\sum y))^2}{(n \sum x^2 - (\sum x)^2)(n \sum y^2 - (\sum y)^2)}$
	Intervalo de confianza para la pendiente	$IC(\beta_1) = b_1 \pm t_{0,975,n-2} S_{b_1}$
	Desviación estándar de la pendiente	$S_{b_1} = S_{y/x} \sqrt{\frac{1}{\sum x^2 - \frac{(\sum x)^2}{n}}}$
	Desviación estándar de regresión	$S_{y/x} = \sqrt{\frac{\sum y^2 - b_1 \sum xy - b_0 \sum y}{n-2}}$
	Intervalo de confianza para la ordenada al origen	$IC(\beta_0) = b_0 \pm t_{0,975,n-2} S_{b_0}$
	Desviación estándar de la ordenada al origen	$S_{b_0} = S_{y/x} \sqrt{\frac{1}{n} + \frac{(\bar{x})^2}{\sum x^2 - \frac{(\sum x)^2}{n}}}$
	Media aritmética de y	$\bar{y} = \frac{\sum y}{n}$
Coefficiente de variación de regresión	$CV_{y/x} = \frac{S_{y/x}}{\bar{y}} * 100$	
5) Precisión del método (Precisión intermedia o tolerancia interdía/analista)	Media aritmética de y	$\bar{y} = \frac{\sum y}{n}$
	Desviación estándar	$s = \sqrt{\frac{n \sum x^2 - (\sum x)^2}{n(n-1)}}$

Parámetro		Fórmulas
	Coeficiente de variación	$CV = \frac{s}{\bar{x}} * 100$

ANEXO B. RESULTADOS OBTENIDOS

Precisión del sistema

Fecha de inicio del análisis: 07/Oct/08

Fecha de término del análisis: 08/Oct/08

Unidades del estándar: µg/mg

Nombre del estándar: Sulfato de Neomicina

Curva de calibración								
Lectura	Pto. C1	Pto.A	Pto. C2	Pto.B	Pto. C3	Pto.D	Pto. C4	Pto.E
caja 1	18.59	17.15	17.40	17.49	18.33	18.70	17.10	17.65
caja 1	17.70	17.08	18.10	17.50	18.08	18.70	17.01	17.50
caja 1	17.92	17.36	17.93	17.60	18.72	19.11	17.05	17.87
caja 2	18.10	17.68	18.48	17.90	17.27	18.30	18.22	18.45
caja 2	18.60	17.38	18.37	18.08	18.07	18.60	18.10	19.04
caja 2	17.87	16.96	18.80	18.24	17.55	17.40	18.42	19.42
caja 3	18.38	16.88	17.90	17.20	18.14	18.22	17.90	18.72
caja 3	18.02	17.15	17.65	17.25	17.90	18.56	18.40	19.33
caja 3	18.48	17.95	17.95	17.68	18.30	19.61	19.00	19.20

Muestras								
Lectura	Pto. C1	M1	Pto. C2	M2	Pto. C3	M3	Pto. C4	M4
caja 1	18.08	18.40	18.30	18.12	17.75	17.90	18.35	18.00
caja 1	18.14	18.18	18.23	18.35	17.92	17.88	17.80	17.90
caja 1	17.99	18.37	18.07	18.00	18.00	17.78	18.07	18.15
caja 2	18.73	18.97	18.32	18.48	18.22	17.90	17.75	17.85
caja 2	18.78	18.29	18.05	17.90	17.65	17.94	18.20	18.25
caja 2	18.06	18.30	18.20	18.50	17.85	18.22	18.44	18.50
caja 3	18.07	17.65	18.17	17.95	17.95	18.00	18.09	18.30
caja 3	17.94	17.97	17.87	17.95	18.12	18.64	18.38	18.39
caja 3	18.35	18.11	18.25	18.35	18.62	18.29	18.12	18.15

Muestras				
Lectura	Pto. C5	M5	Pto. C6	M6
caja 1	17.81	18.00	18.31	18.30
caja 1	17.94	18.17	18.38	18.20
caja 1	18.30	17.86	18.31	18.35
caja 2	17.78	17.35	17.80	18.06
caja 2	17.04	17.80	18.44	17.85
caja 2	17.36	17.75	17.94	18.40
caja 3	18.10	18.16	18.40	18.52
caja 3	17.70	17.33	18.50	18.20
caja 3	17.80	17.62	18.00	18.43

Linealidad del sistema

Fecha de inicio del análisis: 09/Oct/08

Fecha de término del análisis: 10/Oct/08

Unidades del estándar: $\mu\text{g}/\text{mg}$

Nombre del estándar: Sulfato de Neomicina

Curva de calibración								
Lectura	Pto. C1	Pto.A	Pto. C2	Pto.B	Pto. C3	Pto.D	Pto. C4	Pto.E
caja 1	18.40	17.17	18.80	17.83	17.93	18.67	18.50	18.60
caja 1	18.10	17.25	18.01	17.60	18.47	18.92	17.50	18.25
caja 1	17.80	17.02	18.29	17.99	18.33	18.65	18.00	19.20
caja 2	17.89	17.02	18.20	17.25	18.88	19.12	18.34	19.19
caja 2	17.90	17.05	17.60	17.10	18.23	18.16	17.98	18.50
caja 2	17.78	17.00	17.99	17.80	17.73	19.20	18.23	19.60
caja 3	18.00	17.12	18.11	17.63	18.20	18.65	18.45	19.14
caja 3	18.00	17.13	18.42	17.96	18.43	18.54	18.02	18.80
caja 3	17.80	17.20	18.36	18.00	18.54	18.70	17.80	18.80

Exactitud y repetibilidad del método

Fecha de inicio del análisis: 20/Oct/08

Fecha de término del análisis: 21/Oct/08

Unidades del estándar: $\mu\text{g}/\text{mg}$

Nombre del estándar: Sulfato de Neomicina

Producto analizado: Suspensión oftálmica

Lote: A

Curva de calibración								
Lectura	Pto. C1	Pto.A	Pto. C2	Pto.B	Pto. C3	Pto.D	Pto. C4	Pto.E
caja 1	21.37	20.51	21.65	20.37	21.86	21.83	21.32	22.05
caja 1	21.50	20.12	20.64	20.23	21.36	21.75	20.72	21.95
caja 1	20.83	19.98	21.10	20.70	21.32	22.21	21.07	22.78
caja 2	22.24	20.34	20.85	20.91	21.41	22.04	21.00	21.96
caja 2	20.65	19.42	21.96	20.89	21.70	22.54	21.50	23.09
caja 2	20.90	20.10	20.93	20.49	22.11	22.75	21.60	21.87
caja 3	21.92	20.03	21.70	21.55	21.21	21.15	21.75	23.07
caja 3	21.10	20.10	22.55	22.12	21.05	21.78	21.64	22.50
caja 3	21.68	20.70	21.97	20.58	21.75	22.18	21.09	22.74

Muestras								
Lectura	Pto. C1	M1	Pto. C2	M2	Pto. C3	M3	Pto. C4	M4
caja 1	21.01	21.35	21.72	21.05	20.65	20.93	21.51	21.77
caja 1	21.27	22.31	20.30	20.94	20.81	21.26	21.98	22.32
caja 1	22.14	22.23	20.76	22.44	20.82	21.35	22.10	22.28
caja 2	20.94	21.29	20.79	21.10	21.99	22.32	21.34	21.69
caja 2	20.88	21.49	20.36	21.62	21.81	22.55	20.75	21.21
caja 2	21.27	21.55	20.95	21.28	22.95	23.11	20.84	21.30
caja 3	21.12	21.10	20.35	20.09	20.91	21.29	22.00	22.30
caja 3	21.10	22.00	20.22	20.36	21.65	21.91	22.08	21.72
caja 3	21.76	21.51	20.70	20.42	22.13	21.65	21.18	21.83

Muestras				
Lectura	Pto. C5	M5	Pto. C6	M6
caja 1	21.80	22.22	21.15	21.52
caja 1	21.83	21.47	21.19	21.72
caja 1	21.16	21.93	21.70	21.97
caja 2	20.76	20.87	21.30	22.10
caja 2	20.85	21.26	21.86	21.70
caja 2	21.15	21.25	21.25	21.26
caja 3	21.57	22.04	22.00	22.27
caja 3	21.94	22.48	21.52	21.66
caja 3	21.57	21.60	21.17	21.81

Linealidad del método

Fecha de inicio del análisis: 10/Nov/08

Fecha de término del análisis: 11/Nov/08

Unidades del estándar: $\mu\text{g}/\text{mg}$

Nombre del estándar: Sulfato de Neomicina

Producto analizado: Suspensión oftálmica

Lote: A

Curva de calibración								
Lectura	Pto. C1	Pto.A	Pto. C2	Pto.B	Pto. C3	Pto.D	Pto. C4	Pto.E
caja 1	20.96	19.61	21.38	19.63	21.85	22.03	21.64	22.30
caja 1	21.21	19.92	21.63	17.95	21.93	22.56	21.43	22.58
caja 1	21.28	20.42	21.95	21.58	21.82	22.06	21.84	22.73
caja 2	21.38	20.19	22.91	21.66	20.43	21.31	21.97	22.78
caja 2	21.24	20.42	21.55	21.41	20.13	21.33	21.76	22.9
caja 2	21.45	20.37	22.17	21.88	21.21	21.60	21.94	23.08
caja 3	21.21	20.08	21.34	20.60	22.60	22.64	21.80	22.70
caja 3	21.05	19.37	21.35	21.22	21.87	22.73	21.98	23.25
caja 3	21.54	20.32	22.08	21.47	22.50	23.40	21.92	22.90

Muestras								
Lectura	Pto. C1	80%a	Pto. C2	80%b	Pto. C3	80%c	Pto. C4	100%a
caja 1	19.71	19.11	21.91	21.75	22.07	21.30	21.69	21.84
caja 1	20.00	19.50	21.74	21.35	21.93	21.38	21.34	21.30
caja 1	20.00	19.43	21.53	21.39	22.44	21.89	21.41	21.68
caja 2	20.65	20.27	22.40	21.44	21.91	21.22	22.11	21.70
caja 2	20.51	20.80	21.95	21.66	21.80	21.50	21.50	21.43
caja 2	21.98	21.15	22.52	21.90	22.03	21.84	22.36	22.24
caja 3	21.74	20.42	22.33	21.27	22.23	21.60	22.43	22.01
caja 3	21.41	21.84	22.08	21.76	21.77	21.51	21.54	21.93
caja 3	22.16	21.85	22.42	22.40	21.40	21.62	22.16	22.80

Muestras								
Lectura	Pto. C5	100%b	Pto. C6	100%c	Pto. C7	140%a	Pto. C8	140%b
caja 1	21.14	21.15	20.90	21.29	21.05	21.21	21.50	22.47
caja 1	21.13	21.92	21.08	21.30	20.89	22.40	21.52	22.57
caja 1	22.05	21.80	22.10	21.99	21.78	22.30	21.77	22.48
caja 2	21.57	21.20	21.32	21.10	21.33	22.04	21.27	22.17
caja 2	21.46	21.99	21.42	22.15	20.93	22.60	21.02	22.10
caja 2	21.76	21.68	21.80	21.89	21.43	22.66	21.51	22.35
caja 3	22.27	22.25	21.77	21.60	21.06	22.23	21.35	22.00
caja 3	22.11	22.30	21.57	20.52	21.56	22.88	21.30	22.45
caja 3	22.24	22.29	21.88	22.00	21.53	22.41	21.62	22.51

Muestras		
Lectura	Pto. C9	140%c
caja 1	20.97	21.70
caja 1	20.78	21.97
caja 1	21.38	22.79
caja 2	21.52	22.25
caja 2	20.39	22.11
caja 2	21.85	22.99
caja 3	20.39	22.00
caja 3	21.45	22.15
caja 3	21.89	22.78

Precisión del método (1er. Analista)

Fecha de inicio del análisis: 04/Nov/08

Fecha de término del análisis: 05/Nov/08

Unidades del estándar: µg/mg

Nombre del estándar: Sulfato de Neomicina

Producto analizado: Suspensión oftálmica

Lote: A

Curva de calibración								
Lectura	Pto. C1	Pto.A	Pto. C2	Pto.B	Pto. C3	Pto.D	Pto. C4	Pto.E
caja 1	21.06	20.20	20.95	20.46	20.54	21.05	21.05	21.75
caja 1	21.75	19.91	21.11	19.90	20.90	21.38	20.93	22.20
caja 1	21.17	19.73	20.91	20.43	20.80	21.03	21.51	21.92
caja 2	20.96	19.49	20.87	20.37	21.57	21.71	21.25	21.90
caja 2	20.32	19.18	21.29	20.40	21.16	21.36	20.46	21.15
caja 2	20.74	19.43	21.07	20.09	20.76	21.25	20.89	22.44
caja 3	21.27	20.14	21.00	20.38	21.07	21.46	20.64	21.53
caja 3	21.27	20.04	20.47	20.22	21.16	21.38	20.75	21.61
caja 3	21.17	19.89	20.79	20.43	21.66	21.84	20.43	21.53

Muestras						
Lectura	Pto. C1	M1	Pto. C2	M2	Pto. C3	M3
caja 1	20.27	20.90	20.87	21.48	20.71	21.22
caja 1	20.70	20.65	20.84	21.09	21.25	22.07
caja 1	19.81	20.21	20.36	20.85	21.14	21.52
caja 2	20.27	20.89	19.99	20.51	19.98	20.24
caja 2	20.45	20.78	20.35	20.40	20.28	20.65
caja 2	19.99	20.29	20.14	20.58	20.03	19.76
caja 3	20.48	21.25	20.73	20.94	21.26	21.33
caja 3	21.33	21.02	20.81	21.00	21.02	20.83
caja 3	20.64	21.09	20.65	20.91	20.76	21.73

Precisión del método (2do. Analista)

Fecha de inicio del análisis: 13/Nov/08

Fecha de término del análisis: 14/Nov/08

Unidades del estándar: µg/mg

Nombre del estándar: Sulfato de Neomicina

Producto analizado: Suspensión oftálmica

Lote: A

Curva de calibración								
Lectura	Pto. C	Pto.A	Pto. C	Pto.B	Pto. C	Pto.D	Pto. C	Pto.E
caja 1	20.50	19.21	20.79	20.58	21.08	21.78	22.25	22.73
caja 1	20.68	19.85	22.13	21.70	20.85	22.36	21.53	22.78
caja 1	21.42	19.80	22.05	21.00	21.83	22.30	21.85	23.22
caja 2	20.46	19.61	21.42	20.55	21.30	22.26	21.13	22.56
caja 2	21.37	20.46	21.43	20.63	22.06	22.06	21.54	23.02
caja 2	20.92	19.84	20.60	20.38	21.84	21.98	21.68	22.71
caja 3	20.93	20.00	21.49	20.16	21.36	21.82	21.29	21.75
caja 3	21.46	20.94	20.58	20.48	21.38	21.97	20.89	22.26
caja 3	22.33	20.45	21.40	21.07	21.68	22.00	21.92	22.70

Muestras						
Lectura	Pto. C	M1	Pto. C	M2	Pto. C	M3
caja 1	20.27	20.90	20.87	21.48	20.71	21.22
caja 1	20.70	20.65	20.84	21.09	21.25	22.07
caja 1	19.81	20.21	20.36	20.85	21.14	21.52
caja 2	20.27	20.89	19.99	20.51	19.98	20.24
caja 2	20.45	20.78	20.35	20.40	20.28	20.65
caja 2	19.99	20.29	20.14	20.58	20.03	19.76
caja 3	20.48	21.25	20.73	20.94	21.26	21.33
caja 3	21.33	21.02	20.81	21.00	21.02	20.83
caja 3	20.64	21.09	20.65	20.91	20.76	21.73

Exactitud y repetibilidad del método

Fecha de inicio del análisis: 21/Ene/09

Fecha de término del análisis: 22/Ene/09

Unidades del estándar: µg/mg

Nombre del estándar: Sulfato de Neomicina

Producto analizado: Ungüento oftálmico

Lote: B

Curva de calibración								
Lectura	Pto. C1	Pto.A	Pto. C2	Pto.B	Pto. C3	Pto.D	Pto. C4	Pto.E
caja 1	21.26	19.74	21.77	21.08	22.08	22.64	21.27	22.44
caja 1	21.66	21.07	21.50	20.91	21.84	22.75	21.26	22.02
caja 1	22.00	20.62	21.14	21.08	22.58	23.13	21.84	22.64
caja 2	21.59	20.66	21.99	21.13	22.63	22.65	21.83	22.85
caja 2	21.90	20.75	21.37	20.86	21.78	22.35	22.11	23.09
caja 2	21.91	20.83	21.75	21.84	21.92	22.72	22.31	22.93
caja 3	21.71	20.24	21.87	21.06	22.24	22.51	22.37	23.45
caja 3	21.53	20.41	21.92	21.58	22.10	22.42	22.62	23.41
caja 3	21.21	20.53	21.84	21.50	21.59	22.27	22.45	23.03

Muestras								
Lectura	Pto. C1	M1	Pto. C2	M2	Pto. C3	M3	Pto. C4	M4
caja 1	22.74	22.54	23.05	22.56	22.93	23.03	22.76	22.52
caja 1	22.54	22.03	22.13	22.53	22.89	22.52	22.54	22.72
caja 1	21.95	22.34	21.67	23.07	22.30	22.52	23.02	23.00
caja 2	21.82	21.93	22.95	22.88	22.66	22.52	22.66	22.93
caja 2	22.47	23.01	23.02	23.01	22.73	23.10	22.96	22.78
caja 2	23.13	22.82	23.42	23.50	23.34	23.18	22.63	22.77
caja 3	22.82	22.80	22.32	22.36	22.48	22.95	23.07	23.44
caja 3	22.30	22.42	22.18	22.13	22.71	23.19	22.54	22.14
caja 3	22.26	23.05	22.31	22.32	23.17	22.89	22.15	22.7

Muestras				
Lectura	Pto. C5	M5	Pto. C6	M6
caja 1	22.16	22.12	21.96	21.65
caja 1	22.01	22.22	21.71	21.67
caja 1	22.63	22.48	21.81	21.85
caja 2	22.40	22.00	21.53	21.29
caja 2	21.84	22.13	21.51	21.72
caja 2	22.40	22.54	21.45	21.96
caja 3	21.95	22.65	21.75	22.33
caja 3	22.52	22.37	21.90	22.47
caja 3	21.88	22.14	22.33	22.21

Linealidad del método

Fecha de inicio del análisis: 29/Ene/09

Fecha de término del análisis: 30/Ene/09

Unidades del estándar: $\mu\text{g}/\text{mg}$

Nombre del estándar: Sulfato de Neomicina

Producto analizado: Ungüento oftálmico

Lote: B

Curva de calibración								
Lectura	Pto. C1	Pto. A	Pto. C2	Pto. B	Pto. C3	Pto. D	Pto. C4	Pto. E
caja 1	20.87	19.78	21.13	20.70	21.87	22.40	21.29	22.03
caja 1	21.11	20.39	21.37	21.30	22.17	22.40	21.33	22.50
caja 1	21.49	20.38	21.50	20.60	21.96	22.21	22.03	22.80
caja 2	20.96	20.26	21.28	21.02	22.27	22.58	21.39	22.49
caja 2	21.10	20.77	21.66	21.28	22.21	22.47	21.41	22.03
caja 2	21.39	20.70	21.28	20.93	21.76	22.23	21.33	22.00
caja 3	21.38	20.43	21.28	20.82	20.19	20.84	20.62	21.81
caja 3	21.87	21.16	21.07	20.74	20.50	21.32	21.02	22.69
caja 3	22.20	21.04	20.97	20.98	21.37	21.21	21.56	22.35

Muestras								
Lectura	Pto. C1	80%a	Pto. C2	80%b	Pto. C3	80%c	Pto. C4	100%a
caja 1	21.44	20.80	21.83	21.15	21.87	20.89	21.77	21.42
caja 1	21.65	21.01	21.42	20.90	21.55	20.91	21.67	21.72
caja 1	21.21	21.60	21.47	21.36	21.49	20.97	22.02	22.12
caja 2	21.74	21.04	21.82	21.32	21.79	21.00	22.18	21.70
caja 2	22.44	21.62	21.04	21.60	21.42	21.41	21.77	21.95
caja 2	21.48	20.82	22.15	21.89	21.87	21.49	21.95	22.10
caja 3	20.97	19.77	21.02	20.63	22.47	21.38	22.49	21.43
caja 3	20.64	20.76	20.56	19.91	21.47	21.65	21.15	21.66
caja 3	21.07	21.02	20.57	20.80	22.60	21.85	21.95	22.03

Muestras								
Lectura	Pto. C5	100%b	Pto. C6	100%c	Pto. C7	140%a	Pto. C8	140%b
caja 1	21.67	20.89	20.69	20.39	21.08	21.43	21.48	21.91
caja 1	20.64	20.88	20.74	21.55	21.04	22.03	21.03	21.45
caja 1	21.47	21.85	21.32	21.14	21.36	22.05	21.22	22.02
caja 2	22.07	21.45	21.76	21.36	22.34	22.00	20.72	21.45
caja 2	21.65	21.32	21.61	21.34	20.72	21.40	20.65	21.51
caja 2	21.37	21.73	21.69	21.70	21.82	22.76	21.14	21.76
caja 3	21.81	20.86	21.75	21.46	21.34	21.40	22.05	22.09
caja 3	21.61	21.74	21.60	21.64	20.58	21.36	21.04	21.67
caja 3	21.76	21.95	21.70	21.54	21.23	22.21	21.62	22.39

Muestras		
Lectura	Pto. C9	140%c
caja 1	20.80	21.83
caja 1	20.87	21.53
caja 1	20.69	21.58
caja 2	21.80	22.31
caja 2	21.40	22.06
caja 2	21.60	22.13
caja 3	21.46	21.45
caja 3	21.43	21.63
caja 3	20.67	21.5

Precisión del método (1er. Analista)

Fecha de inicio del análisis: 17/Feb/09

Fecha de término del análisis: 18/Feb/09

Unidades del estándar: µg/mg

Nombre del estándar: Sulfato de Neomicina

Producto analizado: Ungüento oftálmico

Lote: B

Curva de calibración								
Lectura	Pto. C1	Pto.A	Pto. C2	Pto.B	Pto. C3	Pto.D	Pto. C4	Pto.E
caja 1	19.01	17.91	18.98	18.14	19.02	19.35	19.00	19.88
caja 1	19.44	18.02	18.92	18.58	19.10	19.44	19.45	20.08
caja 1	18.90	17.82	18.98	18.63	19.10	19.60	19.39	20.09
caja 2	18.41	18.00	19.25	18.88	18.86	19.35	19.84	19.98
caja 2	19.07	18.10	19.51	18.53	18.83	19.92	19.24	20.17
caja 2	19.46	18.16	19.10	18.43	19.28	19.90	19.39	19.38
caja 3	19.10	18.39	18.87	18.49	19.00	19.92	19.11	19.85
caja 3	18.93	17.60	19.00	18.45	19.85	19.91	19.69	20.60
caja 3	18.52	17.89	18.89	18.15	19.54	19.28	19.60	19.96

Muestras						
Lectura	Pto. C1	M1	Pto. C2	M2	Pto. C3	M3
caja 1	18.74	18.80	18.48	18.50	18.54	18.11
caja 1	18.57	18.60	18.81	18.80	18.26	18.56
caja 1	18.95	18.70	19.00	18.60	18.48	18.98
caja 2	19.04	18.90	18.59	18.29	18.75	18.86
caja 2	18.53	18.62	18.00	18.40	18.63	18.58
caja 2	19.10	19.28	18.33	19.00	18.69	18.60
caja 3	18.88	18.31	18.84	18.43	18.84	18.73
caja 3	19.06	19.39	18.76	18.46	18.92	18.99
caja 3	19.06	19.47	18.63	19.16	18.77	18.77

Precisión del método (2do. Analista)

Fecha de inicio del análisis: 15/May/09

Fecha de término del análisis: 16/May/09

Unidades del estándar: $\mu\text{g}/\text{mg}$

Nombre del estándar: Sulfato de Neomicina

Producto analizado: Ungüento oftálmico

Lote: B

Curva de calibración								
Lectura	Pto. C1	Pto.A	Pto. C2	Pto.B	Pto. C3	Pto.D	Pto. C4	Pto.E
caja 1	18.96	17.59	18.86	18.52	19.56	19.82	19.69	20.68
caja 1	18.96	17.92	18.68	18.69	19.04	19.52	19.39	20.65
caja 1	19.34	18.03	19.83	19.12	19.65	19.59	19.55	20.41
caja 2	19.20	18.54	18.90	18.65	19.39	20.04	19.33	19.87
caja 2	19.71	19.32	18.71	17.76	19.47	19.79	19.48	20.61
caja 2	19.97	18.78	19.14	18.81	19.33	20.17	19.82	20.73
caja 3	19.18	18.93	18.87	19.19	20.01	19.81	19.53	20.04
caja 3	19.18	17.91	19.67	18.79	19.38	19.91	19.02	20.05
caja 3	18.74	17.81	18.91	18.33	19.61	20.07	19.31	20.59

Muestras						
Lectura	Pto. C1	M1	Pto. C2	M2	Pto. C3	M3
caja 1	18.82	18.83	19.61	19.39	19.22	18.96
caja 1	19.18	19.27	19.25	18.69	18.93	19.21
caja 1	19.00	19.02	18.86	19.23	19.45	19.39
caja 2	19.01	18.50	18.35	18.33	18.59	19.32
caja 2	18.53	18.91	18.71	18.29	19.58	19.24
caja 2	19.51	19.47	18.94	19.08	18.79	18.61
caja 3	19.18	18.93	18.83	19.07	19.10	18.96
caja 3	19.57	19.02	19.13	19.03	18.83	19.34
caja 3	19.06	19.19	18.51	18.60	19.53	19.37

Exactitud y repetibilidad del método

Fecha de inicio del análisis: 04/Mar/09

Fecha de término del análisis: 05/Mar/09

Unidades del estándar: µg/mg

Nombre del estándar: Sulfato de Neomicina

Producto analizado: Solución oftálmica

Lote: C

Curva de calibración								
Lectura	Pto. C1	Pto.A	Pto. C2	Pto.B	Pto. C3	Pto.D	Pto. C4	Pto.E
caja 1	19.76	19.17	20.55	20.01	20.38	20.75	21.26	21.77
caja 1	20.46	19.14	20.67	20.42	20.41	21.08	20.70	21.88
caja 1	19.47	18.47	21.19	20.64	20.74	21.65	20.99	22.34
caja 2	20.38	19.29	20.84	20.36	21.37	21.45	20.88	21.87
caja 2	20.60	19.26	20.58	19.94	20.82	20.96	20.19	21.21
caja 2	20.10	19.34	21.27	20.03	20.87	21.36	20.35	21.52
caja 3	19.25	18.62	19.67	19.72	20.52	20.61	21.06	21.82
caja 3	19.38	17.91	20.66	20.98	20.06	20.90	20.64	21.65
caja 3	19.24	18.20	21.74	19.94	20.76	21.12	21.00	21.94

Muestras								
Lectura	Pto. C1	M1	Pto. C2	M2	Pto. C3	M3	Pto. C4	M4
caja 1	20.34	20.33	20.93	20.37	20.25	20.31	20.53	19.98
caja 1	20.30	20.23	20.26	20.54	20.23	20.44	20.49	21.07
caja 1	20.64	21.05	20.91	21.33	20.46	20.71	21.05	21.10
caja 2	21.27	21.07	20.63	21.42	20.52	20.66	20.53	19.99
caja 2	20.13	20.87	21.43	21.37	20.70	20.94	20.16	20.67
caja 2	20.45	21.06	20.57	20.71	21.08	20.87	20.87	21.13
caja 3	21.61	21.35	20.66	20.65	21.78	21.88	20.87	20.86
caja 3	20.78	20.54	20.64	21.04	20.55	20.15	20.80	21.16
caja 3	20.91	21.24	21.16	21.00	20.30	21.22	20.87	21.05

Muestras				
Lectura	Pto. C5	M5	Pto. C6	M6
caja 1	20.69	20.40	20.51	20.36
caja 1	20.14	20.25	20.35	20.59
caja 1	20.31	20.44	20.76	21.08
caja 2	20.17	19.70	20.85	20.73
caja 2	19.56	20.06	20.43	20.44
caja 2	20.34	20.72	20.06	20.75
caja 3	19.55	19.78	20.41	20.64
caja 3	20.05	20.37	20.37	20.48
caja 3	20.10	20.00	20.70	20.70

Linealidad del método

Fecha de inicio del análisis: 17/Mar/09

Fecha de término del análisis: 18/Mar/09

Unidades del estándar: µg/mg

Nombre del estándar: Sulfato de Neomicina

Producto analizado: Solución oftálmica

Lote: C

Curva de calibración								
Lectura	Pto. C1	Pto.A	Pto. C2	Pto.B	Pto. C3	Pto.D	Pto. C4	Pto.E
caja 1	21.16	20.30	21.72	20.72	22.76	22.45	21.82	22.92
caja 1	22.18	21.56	21.23	20.76	21.65	22.53	21.43	22.97
caja 1	22.49	20.50	21.48	21.08	22.73	23.31	22.02	23.00
caja 2	21.18	20.48	21.90	20.80	22.99	22.76	21.90	23.01
caja 2	22.36	21.48	21.35	20.94	21.77	22.89	21.43	22.90
caja 2	22.53	20.28	21.32	20.96	22.56	23.43	22.19	22.79
caja 3	21.33	20.21	21.95	20.85	22.86	22.55	21.96	22.85
caja 3	22.45	21.63	21.34	20.93	21.46	22.63	21.48	22.70
caja 3	22.69	20.21	21.30	20.75	22.63	23.31	22.01	22.70

Muestras								
Lectura	Pto. C1	80%a	Pto. C2	80%b	Pto. C3	80%c	Pto. C4	100%a
caja 1	22.46	21.37	22.01	21.30	21.86	21.49	21.42	21.47
caja 1	22.48	21.70	22.30	21.82	22.56	22.35	21.33	21.42
caja 1	22.16	21.50	22.77	21.89	22.77	21.90	21.84	21.77
caja 2	22.35	21.85	22.96	21.64	21.79	21.08	21.93	22.13
caja 2	22.63	22.51	22.48	21.60	22.12	21.63	21.73	21.65
caja 2	22.91	21.89	22.56	22.96	22.41	21.36	21.79	22.20
caja 3	22.04	21.66	22.03	21.47	22.75	22.52	21.38	21.50
caja 3	23.01	23.19	22.30	21.94	23.24	22.41	21.40	21.62
caja 3	22.80	21.90	22.44	21.98	22.40	22.32	21.81	22.06

Muestras								
Lectura	Pto. C5	100%b	Pto. C6	100%c	Pto. C7	140%a	Pto. C8	140%b
caja 1	22.91	22.82	23.00	23.63	21.38	22.05	20.85	21.60
caja 1	22.85	22.91	23.72	22.92	21.29	22.37	21.51	22.28
caja 1	22.81	22.99	22.55	22.61	22.07	22.20	21.31	21.87
caja 2	22.85	22.84	22.44	22.34	21.31	22.62	21.44	22.07
caja 2	22.85	22.94	22.07	22.28	22.30	23.33	21.24	22.13
caja 2	22.71	23.19	22.37	22.54	21.80	22.75	21.45	22.24
caja 3	22.94	22.90	22.67	22.25	20.48	21.48	20.41	21.22
caja 3	22.97	23.18	22.24	22.41	20.20	21.41	20.10	21.62
caja 3	22.90	23.01	22.04	22.64	20.71	21.77	20.30	22.37

Muestras		
Lectura	Pto. C9	140% c
caja 1	21.52	22.64
caja 1	22.10	23.30
caja 1	22.11	22.36
caja 2	21.68	22.78
caja 2	22.12	23.62
caja 2	22.27	22.76
caja 3	21.5	22.44
caja 3	22.14	23.20
caja 3	21.94	22.55

Precisión del método (1er. Analista)

Fecha de inicio del análisis: 14/Abr/09

Fecha de término del análisis: 15/Abr/09

Unidades del estándar: µg/mg

Nombre del estándar: Sulfato de Neomicina

Producto analizado: Solución oftálmica

Lote: C

Curva de calibración								
Lectura	Pto. C1	Pto.A	Pto. C2	Pto.B	Pto. C3	Pto.D	Pto. C4	Pto.E
caja 1	19.47	18.51	20.14	19.42	20.10	21.22	20.98	21.54
caja 1	19.00	18.87	19.82	18.61	20.23	20.64	19.93	21.54
caja 1	20.02	18.52	19.64	19.32	20.05	20.75	20.94	22.78
caja 2	19.74	18.54	19.48	19.39	20.78	20.19	20.73	21.45
caja 2	19.23	18.41	19.01	19.00	19.96	20.70	20.51	21.33
caja 2	20.05	19.09	19.25	18.26	21.26	21.98	20.49	21.68
caja 3	20.48	19.49	20.13	19.60	20.40	20.67	20.30	21.51
caja 3	20.44	19.13	19.85	18.98	20.11	21.56	20.49	21.27
caja 3	20.27	19.29	19.46	19.40	20.36	20.96	20.24	21.29

Muestras						
Lectura	Pto. C1	M1	Pto. C2	M2	Pto. C3	M3
caja 1	20.24	20.80	20.28	20.32	20.70	20.04
caja 1	21.11	20.80	20.88	21.13	19.38	20.24
caja 1	20.77	20.57	21.03	20.91	20.75	21.45
caja 2	20.43	20.40	20.15	20.06	20.86	21.19
caja 2	20.69	20.73	19.30	19.88	21.36	21.31
caja 2	20.38	20.50	20.29	20.82	20.80	20.73
caja 3	20.89	20.60	20.83	21.04	20.77	20.53
caja 3	20.02	20.95	21.28	21.71	20.32	20.42
caja 3	21.11	21.50	21.30	20.90	20.40	20.70

Precisión del método (2do. Analista)

Fecha de inicio del análisis: 20/Abr/09

Fecha de término del análisis: 21/Abr/09

Unidades del estándar: µg/mg

Nombre del estándar: Sulfato de Neomicina

Producto analizado: Solución oftálmica

Lote: C

Curva de calibración								
Lectura	Pto. C1	Pto.A	Pto. C2	Pto.B	Pto. C3	Pto.D	Pto. C4	Pto.E
caja 1	21.78	20.12	21.88	21.56	21.81	22.50	21.73	22.56
caja 1	20.63	20.02	21.87	21.17	22.23	22.34	21.97	23.49
caja 1	21.80	20.92	21.70	21.03	21.74	22.18	22.92	23.19
caja 2	21.70	20.85	21.75	21.50	21.29	21.54	22.01	22.74
caja 2	21.84	20.88	21.65	20.67	21.37	22.39	21.97	22.86
caja 2	21.23	20.48	21.55	20.98	21.80	22.46	22.26	23.42
caja 3	21.36	20.80	21.97	20.90	21.16	21.78	21.36	21.62
caja 3	21.25	20.57	21.46	21.36	21.23	21.87	20.70	22.02
caja 3	21.25	20.01	22.09	21.39	21.91	22.26	21.74	22.33

Muestras						
Lectura	Pto. C1	M1	Pto. C2	M2	Pto. C3	M3
caja 1	21.74	22.09	20.75	20.37	21.68	21.36
caja 1	22.08	21.81	20.38	20.35	21.89	21.65
caja 1	22.08	21.79	20.18	20.76	21.18	21.49
caja 2	20.97	21.82	22.42	22.03	22.15	22.50
caja 2	21.98	22.58	21.23	21.01	22.24	21.67
caja 2	21.96	21.18	21.49	22.61	21.28	21.41
caja 3	22.16	22.51	22.51	22.53	21.35	22.12
caja 3	22.45	21.96	22.36	22.16	22.34	21.20
caja 3	22.03	22.30	21.63	21.27	20.19	20.83

Precisión del sistema

Fecha de inicio del análisis: 30/Oct/08

Fecha de término del análisis: 31/Oct/08

Unidades del estándar: U/mg

Nombre del estándar: Sulfato de polimixina B

Curva de calibración								
Lectura	Pto. C1	Pto.A	Pto. C2	Pto.B	Pto. C3	Pto.D	Pto. C4	Pto.E
caja 1	15.94	15.10	16.07	15.32	15.98	16.62	15.81	17.04
caja 1	15.75	15.08	15.85	15.28	15.56	16.54	16.02	16.74
caja 1	15.90	15.17	16.25	15.34	16.35	16.58	15.76	17.16
caja 2	15.82	15.04	15.70	15.03	15.71	16.55	16.25	16.50
caja 2	15.67	15.02	15.60	15.15	15.50	16.11	15.61	16.70
caja 2	16.33	15.75	15.82	15.61	15.58	16.96	15.57	16.82
caja 3	15.95	14.65	16.19	15.45	15.84	16.71	15.88	16.10
caja 3	15.30	14.73	16.02	15.59	15.88	16.32	15.39	16.18
caja 3	15.75	15.09	15.47	15.77	16.20	16.34	15.65	17.02

Muestras								
Lectura	Pto. C1	M1	Pto. C2	M2	Pto. C3	M3	Pto. C4	M4
caja 1	15.90	16.34	15.89	15.70	15.62	15.60	15.18	15.80
caja 1	15.93	15.98	15.44	15.54	15.57	16.08	15.73	16.10
caja 1	15.80	15.66	15.66	16.05	16.32	16.17	16.06	15.85
caja 2	15.56	15.55	15.62	15.42	15.49	15.19	15.75	15.42
caja 2	15.12	15.55	15.61	15.60	14.73	15.13	15.30	15.38
caja 2	15.59	16.04	15.84	16.02	15.16	15.87	15.88	16.00
caja 3	15.27	15.38	15.00	15.36	15.69	15.70	15.83	16.08
caja 3	15.73	15.59	15.43	15.47	15.69	15.82	15.88	15.63
caja 3	15.67	15.90	15.27	15.46	15.98	16.16	15.98	16.51

Muestras				
Lectura	Pto. C5	M5	Pto. C6	M6
caja 1	15.20	15.45	15.12	15.25
caja 1	15.21	15.78	15.77	16.06
caja 1	15.61	16.02	15.75	15.45
caja 2	15.44	15.55	15.45	15.18
caja 2	15.34	16.04	15.25	15.10
caja 2	16.59	15.82	15.85	15.85
caja 3	16.09	15.65	15.18	15.30
caja 3	15.19	15.65	15.02	15.95
caja 3	15.77	15.74	15.49	15.70

Linealidad del sistema

Fecha de inicio del análisis: 09/Oct/08

Fecha de término del análisis: 10/Oct/08

Unidades del estándar: U/mg

Nombre del estándar: Sulfato de polimixina B

Curva de calibración								
Lectura	Pto. C1	Pto.A	Pto. C2	Pto.B	Pto. C3	Pto.D	Pto. C4	Pto.E
caja 1	17.42	16.60	17.35	16.86	17.55	17.75	17.22	18.03
caja 1	17.27	16.50	17.37	17.00	17.15	17.62	17.43	18.19
caja 1	17.30	16.70	17.55	16.87	17.27	17.94	17.36	18.25
caja 2	17.54	16.70	17.51	16.94	16.90	18.09	17.82	18.74
caja 2	17.30	16.43	17.19	16.32	17.45	17.90	17.36	18.45
caja 2	17.32	17.05	17.05	17.05	17.53	18.10	17.30	18.60
caja 3	17.04	16.54	17.32	17.07	17.61	18.25	17.32	18.52
caja 3	17.92	16.75	17.31	16.95	17.66	18.10	17.35	18.33
caja 3	17.90	16.56	17.12	16.88	17.65	18.28	17.42	18.31

Exactitud y repetibilidad del método

Fecha de inicio del análisis: 04/Nov/08

Fecha de término del análisis: 05/Nov/08

Unidades del estándar: U/mg

Nombre del estándar: Sulfato de polimixina B

Producto analizado: Suspensión oftálmica

Lote: A

Curva de calibración								
Lectura	Pto. C1	Pto.A	Pto. C2	Pto.B	Pto. C3	Pto.D	Pto. C4	Pto.E
caja 1	17.42	16.60	17.35	16.86	17.55	17.75	17.22	18.03
caja 1	17.27	16.50	17.37	17.00	17.15	17.62	17.43	18.19
caja 1	17.30	16.70	17.55	16.87	17.27	17.94	17.36	18.25
caja 2	17.54	16.70	17.51	16.94	16.90	18.09	17.82	18.74
caja 2	17.30	16.43	17.19	16.32	17.45	17.90	17.36	18.45
caja 2	17.32	17.05	17.05	17.05	17.53	18.10	17.30	18.60
caja 3	17.04	16.54	17.32	17.07	17.61	18.25	17.32	18.52
caja 3	17.92	16.75	17.31	16.95	17.66	18.10	17.35	18.33
caja 3	17.90	16.56	17.12	16.88	17.65	18.28	17.42	18.31

Muestras								
Lectura	Pto. C1	M1	Pto. C2	M2	Pto. C3	M3	Pto. C4	M4
caja 1	17.12	17.46	17.25	17.41	17.06	17.21	17.03	17.32
caja 1	17.05	17.32	17.02	17.52	17.15	17.50	17.53	17.61
caja 1	16.92	17.09	17.26	17.80	17.40	17.66	17.29	17.22
caja 2	17.15	17.02	17.43	17.76	17.68	17.86	17.00	17.32
caja 2	17.05	17.23	17.75	17.60	17.20	17.95	17.06	17.02
caja 2	17.13	17.42	17.09	17.02	17.62	17.58	17.12	17.09
caja 3	17.27	17.59	17.60	17.52	17.69	17.85	17.28	17.34
caja 3	17.25	17.15	17.46	17.59	17.74	17.49	17.25	17.52
caja 3	17.33	17.68	17.08	17.35	17.17	17.11	17.02	17.58

Muestras				
Lectura	Pto. C5	M5	Pto. C6	M6
caja 1	16.8	17.06	17.04	17.22
caja 1	17.01	17.18	17.34	17.70
caja 1	17.16	17.24	16.70	17.25
caja 2	17.21	17.48	16.87	16.96
caja 2	17.18	17.00	16.35	16.94
caja 2	17.17	17.35	16.95	16.80
caja 3	17.27	17.45	17.29	17.33
caja 3	17.00	17.32	17.40	17.11
caja 3	16.70	16.90	17.09	17.28

Linealidad del método

Fecha de inicio del análisis: 09/Dic/08

Fecha de término del análisis: 10/Dic/08

Unidades del estándar: U/mg

Nombre del estándar: Sulfato de polimixina B

Producto analizado: Suspensión oftálmica

Lote: A

Curva de calibración								
Lectura	Pto. C1	Pto.A	Pto. C2	Pto.B	Pto. C3	Pto.D	Pto. C4	Pto.E
caja 1	17.74	16.99	18.58	18.25	18.16	18.23	18.08	18.69
caja 1	17.79	17.25	18.05	17.72	18.80	19.55	18.44	19.21
caja 1	18.21	16.97	18.00	17.71	18.50	18.38	18.30	18.98
caja 2	17.62	16.98	18.17	18.33	18.06	18.05	18.98	19.22
caja 2	18.05	17.80	18.17	18.04	17.78	18.36	18.12	18.61
caja 2	18.32	17.30	18.70	17.40	17.73	18.13	18.05	18.83
caja 3	18.00	17.41	17.79	17.48	18.06	18.68	17.50	18.78
caja 3	18.54	17.48	17.94	18.05	18.25	18.55	18.06	18.60
caja 3	18.35	17.73	18.32	17.66	17.71	18.07	17.58	18.47

Muestras								
Lectura	Pto. C1	80%a	Pto. C2	80%b	Pto. C3	80%c	Pto. C4	100%a
caja 1	18.11	17.79	18.46	17.70	18.00	17.80	17.88	17.62
caja 1	17.96	17.81	17.96	17.69	18.99	17.82	17.83	18.00
caja 1	17.87	17.53	18.39	18.62	17.94	17.83	18.00	17.80
caja 2	17.94	17.51	18.15	17.68	18.86	18.40	18.12	18.00
caja 2	18.03	17.52	18.00	17.83	17.97	17.99	18.00	18.10
caja 2	17.92	17.57	18.57	17.83	18.03	17.82	18.23	18.34
caja 3	17.86	17.73	18.03	17.28	18.00	18.00	17.62	17.58
caja 3	18.53	18.14	17.87	17.71	18.19	17.68	17.88	17.79
caja 3	17.80	17.19	18.19	17.88	18.00	17.29	17.90	17.80

Muestras								
Lectura	Pto. C1	100%b	Pto. C2	100%c	Pto. C3	140%a	Pto. C4	140%b
caja 1	17.89	17.84	17.85	17.69	18.62	19.01	17.67	18.31
caja 1	17.97	17.81	18.30	18.20	17.75	19.04	18.11	18.67
caja 1	17.64	17.93	18.16	17.96	18.04	18.20	17.97	18.09
caja 2	17.67	17.50	17.82	18.13	18.19	19.05	17.82	18.69
caja 2	18.70	18.82	18.13	17.94	18.30	18.10	18.02	18.27
caja 2	17.81	17.95	18.11	17.60	17.85	18.50	17.33	18.27
caja 3	17.75	18.07	18.28	18.29	18.01	18.42	17.81	18.23
caja 3	18.08	17.88	17.96	17.53	18.02	18.43	17.80	18.50
caja 3	17.93	17.64	17.85	18.20	17.69	18.66	18.30	18.16

Muestras		
Lectura	Pto. C9	140%c
caja 1	17.88	18.21
caja 1	18.01	18.96
caja 1	18.82	18.86
caja 2	17.81	18.28
caja 2	18.08	18.95
caja 2	18.14	18.63
caja 3	17.97	18.42
caja 3	17.96	18.81
caja 3	18.26	18.41

Precisión del método (1er. Analista)

Fecha de inicio del análisis: 24/Nov/08

Fecha de término del análisis: 25/Nov/08

Unidades del estándar: U/mg

Nombre del estándar: Sulfato de polimixina B

Producto analizado: Solución oftálmica

Lote: C

Curva de calibración								
Lectura	Pto. C1	Pto.A	Pto. C2	Pto.B	Pto. C3	Pto.D	Pto. C4	Pto.E
caja 1	15.00	14.40	16.49	16.10	16.61	17.01	16.20	17.42
caja 1	16.63	15.26	16.66	16.15	16.80	17.40	17.14	18.00
caja 1	16.03	15.43	16.89	15.72	16.74	17.30	16.32	16.57
caja 2	16.04	15.23	15.85	15.61	16.90	16.06	16.08	16.75
caja 2	16.27	15.28	16.12	15.60	16.60	17.20	16.40	16.66
caja 2	16.50	15.81	15.95	15.76	16.84	17.13	15.71	16.14
caja 3	16.10	15.96	16.38	16.34	15.19	16.36	15.88	16.75
caja 3	17.01	16.21	16.81	16.47	16.25	16.61	16.00	16.24
caja 3	16.38	15.93	16.70	16.20	15.78	15.80	15.71	16.45

Muestras						
Lectura	Pto. C1	M1	Pto. C2	M2	Pto. C3	M3
caja 1	14.84	15.15	16.88	17.01	16.17	16.32
caja 1	15.14	15.44	16.85	16.70	15.77	16.56
caja 1	15.39	15.62	16.50	16.82	16.30	16.09
caja 2	16.50	16.95	16.06	16.59	16.36	16.41
caja 2	16.92	16.67	16.55	15.85	16.40	16.37
caja 2	16.60	16.53	15.93	16.10	16.68	16.65
caja 3	15.00	15.19	16.50	16.63	15.82	16.06
caja 3	15.11	15.18	16.23	16.89	15.67	15.55
caja 3	14.70	14.68	16.75	16.85	16.07	16.14

Precisión del método (2do. Analista)

Fecha de inicio del análisis: 26/May/09

Fecha de término del análisis: 27/May/09

Unidades del estándar: U/mg

Nombre del estándar: Sulfato de polimixina B

Producto analizado: Solución oftálmica

Lote: C

Curva de calibración								
Lectura	Pto. C1	Pto.A	Pto. C2	Pto.B	Pto. C3	Pto.D	Pto. C4	Pto.E
caja 1	16.31	15.78	16.14	15.96	17.36	18.01	16.29	17.38
caja 1	16.58	16.07	17.57	16.54	16.98	16.88	17.64	17.85
caja 1	16.38	15.24	16.90	15.86	16.61	16.99	17.06	17.54
caja 2	17.05	16.19	16.30	15.64	16.69	17.39	16.41	17.52
caja 2	16.52	15.79	16.20	16.07	16.89	17.12	17.46	17.94
caja 2	16.65	16.01	16.51	15.88	16.59	17.08	16.78	17.69
caja 3	16.61	15.31	16.44	15.43	16.77	17.14	16.70	18.15
caja 3	16.52	15.53	16.25	15.72	16.75	17.88	17.21	17.91
caja 3	16.61	15.74	16.69	16.07	17.32	17.11	17.22	17.50

Muestras						
Lectura	Pto. C1	M1	Pto. C2	M2	Pto. C3	M3
caja 1	16.09	16.47	16.51	16.49	16.56	16.42
caja 1	16.09	16.36	16.59	16.49	15.71	16.09
caja 1	16.19	15.92	16.24	16.44	16.04	15.83
caja 2	16.42	16.58	16.72	16.94	16.23	15.96
caja 2	16.31	16.04	16.08	16.13	16.19	15.89
caja 2	16.20	16.36	16.61	16.64	15.98	16.54
caja 3	16.10	16.43	16.29	16.73	16.00	16.31
caja 3	16.25	16.62	16.71	16.66	16.31	16.65
caja 3	16.79	16.30	16.64	16.58	15.86	15.77

Exactitud y repetibilidad del método

Fecha de inicio del análisis: 05/Feb/09

Fecha de término del análisis: 06/Feb/09

Unidades del estándar: U/mg

Nombre del estándar: Sulfato de polimixina B

Producto analizado: Ungüento oftálmico

Lote: B

Curva de calibración								
Lectura	Pto. C1	Pto.A	Pto. C2	Pto.B	Pto. C3	Pto.D	Pto. C4	Pto.E
caja 1	16.65	15.69	16.05	15.50	16.52	16.54	15.86	16.67
caja 1	16.40	15.76	16.83	16.66	16.15	16.62	17.27	18.65
caja 1	16.63	15.99	16.70	16.15	16.55	16.77	17.18	17.12
caja 2	15.91	15.02	16.78	16.91	16.95	16.67	16.17	16.91
caja 2	16.33	15.72	17.20	16.49	16.92	17.21	16.14	16.78
caja 2	16.47	15.62	16.62	16.17	16.82	17.10	17.16	18.22
caja 3	16.84	16.10	16.29	15.83	16.82	16.86	16.76	17.21
caja 3	17.10	16.35	15.93	15.58	16.27	16.71	16.44	17.82
caja 3	17.06	15.89	16.10	15.75	16.67	17.06	16.93	17.65

Muestras								
Lectura	Pto. C1	M1	Pto. C2	M2	Pto. C3	M3	Pto. C4	M4
caja 1	15.59	15.42	15.98	15.81	16.18	16.21	16.34	16.14
caja 1	16.30	17.36	15.11	15.56	15.80	16.20	16.27	16.80
caja 1	16.95	15.99	15.68	15.90	16.66	16.50	17.00	17.23
caja 2	16.33	16.16	16.28	16.71	16.14	16.05	15.76	15.73
caja 2	16.41	16.79	16.79	17.06	15.70	15.75	16.80	17.00
caja 2	16.71	16.55	16.90	16.57	16.84	16.53	16.78	16.65
caja 3	16.26	16.25	16.07	15.93	16.15	16.37	16.20	16.10
caja 3	16.45	16.56	16.39	16.77	16.61	16.93	16.34	16.38
caja 3	16.24	16.51	16.65	16.46	16.48	16.40	16.61	16.40

Muestras				
Lectura	Pto. C5	M5	Pto. C6	M6
caja 1	16.96	15.88	15.52	15.22
caja 1	15.30	15.67	15.37	15.50
caja 1	16.44	17.30	15.56	15.83
caja 2	16.58	16.14	15.98	16.01
caja 2	15.83	16.44	15.81	16.20
caja 2	16.64	16.65	16.30	16.29
caja 3	16.85	16.94	15.95	16.53
caja 3	16.51	16.29	16.5	16.32
caja 3	15.75	15.99	15.95	15.85

Linealidad del método

Fecha de inicio del análisis: 11/Feb/09

Fecha de término del análisis: 12/Feb/09

Unidades del estándar: U/mg

Nombre del estándar: Sulfato de polimixina B

Producto analizado: Ungüento oftálmico

Lote: B

Curva de calibración								
Lectura	Pto. C1	Pto.A	Pto. C2	Pto.B	Pto. C3	Pto.D	Pto. C4	Pto.E
caja 1	15.40	15.17	15.93	15.55	15.91	16.27	15.92	16.61
caja 1	16.30	15.57	15.99	15.54	16.10	16.12	15.84	16.51
caja 1	16.10	15.02	16.39	15.21	15.41	15.95	15.69	16.42
caja 2	15.54	14.99	15.82	15.26	15.97	16.09	15.87	16.41
caja 2	15.64	15.15	15.78	15.67	15.80	16.32	15.90	16.59
caja 2	15.78	15.41	15.65	15.26	16.05	16.66	15.81	16.71
caja 3	15.89	15.35	15.88	15.51	15.96	16.23	15.81	16.94
caja 3	16.36	15.36	16.13	15.30	16.00	16.60	15.96	16.92
caja 3	15.99	15.17	15.67	15.47	15.93	15.92	16.13	16.79

Muestras								
Lectura	Pto. C1	80%a	Pto. C2	80%b	Pto. C3	80%c	Pto. C4	100%a
caja 1	15.60	15.31	16.08	15.24	15.91	15.58	15.99	15.64
caja 1	15.65	15.22	15.75	15.39	15.66	15.60	15.02	15.43
caja 1	15.79	15.04	16.09	15.57	15.60	15.14	16.07	16.10
caja 2	16.23	15.49	15.61	15.40	15.95	15.65	16.02	16.26
caja 2	15.99	15.73	15.91	15.49	15.89	15.45	16.56	16.04
caja 2	15.94	15.79	15.99	15.25	15.74	15.34	15.81	16.05
caja 3	15.58	15.77	16.19	15.80	15.80	15.35	16.05	16.07
caja 3	15.99	15.72	15.56	15.75	15.82	15.96	15.75	15.77
caja 3	15.83	15.37	15.85	15.51	16.15	15.00	15.92	16.00

Muestras								
Lectura	Pto. C5	100%b	Pto. C6	100%c	Pto. C7	140%a	Pto. C8	140%b
caja 1	15.67	15.50	15.60	15.45	15.30	16.08	15.00	15.80
caja 1	15.80	15.82	15.67	15.89	15.47	16.25	15.87	16.19
caja 1	15.98	15.94	15.88	15.87	15.71	16.11	15.50	15.75
caja 2	16.04	15.78	15.20	15.20	15.89	16.30	14.95	15.54
caja 2	15.98	16.18	15.81	16.13	15.74	16.15	15.05	16.03
caja 2	16.45	16.45	16.18	15.93	15.95	16.39	14.88	15.30
caja 3	15.47	15.59	15.87	15.77	16.03	16.56	15.02	15.60
caja 3	15.53	15.51	15.57	15.78	15.92	16.62	15.05	15.66
caja 3	15.53	15.83	15.98	16.26	15.71	16.11	15.60	15.76

Muestras		
Lectura	Pto. C9	140%c
caja 1	15.26	16.05
caja 1	15.30	15.72
caja 1	15.00	15.91
caja 2	15.44	16.07
caja 2	15.66	15.98
caja 2	15.34	15.96
caja 3	15.66	16.04
caja 3	15.05	15.98
caja 3	15.70	15.91

Precisión del método (1er. Analista)

Fecha de inicio del análisis: 12/Feb/09

Fecha de término del análisis: 13/Feb/09

Unidades del estándar: U/mg

Nombre del estándar: Sulfato de polimixina B

Producto analizado: Ungüento oftálmico

Lote: B

Curva de calibración								
Lectura	Pto. C1	Pto.A	Pto. C2	Pto.B	Pto. C3	Pto.D	Pto. C4	Pto.E
caja 1	15.86	14.56	15.00	14.46	15.14	14.73	15.45	16.00
caja 1	15.10	14.82	14.96	15.15	14.98	15.14	14.70	15.90
caja 1	15.36	14.53	15.63	14.97	14.95	15.43	15.00	15.60
caja 2	15.07	14.50	15.23	15.23	15.38	15.40	15.42	15.66
caja 2	14.82	14.75	15.30	15.36	14.41	15.18	14.91	15.35
caja 2	15.80	14.57	15.24	14.94	14.96	15.98	14.94	15.85
caja 3	14.89	14.09	14.93	14.86	15.40	15.88	15.00	16.13
caja 3	15.12	14.36	15.17	15.16	15.48	15.31	14.70	16.21
caja 3	15.50	14.60	15.44	15.30	15.67	15.49	15.40	15.89

Muestras						
Lectura	Pto. C1	M1	Pto. C2	M2	Pto. C3	M3
caja 1	15.04	15.09	15.18	14.60	14.03	14.72
caja 1	15.07	15.01	14.61	14.82	14.74	15.07
caja 1	15.48	14.97	15.03	15.60	15.22	15.07
caja 2	14.86	14.94	14.70	15.04	14.75	14.45
caja 2	15.20	15.16	15.64	16.10	14.57	15.00
caja 2	15.50	15.55	15.73	15.33	15.17	14.85
caja 3	15.01	15.11	14.64	14.63	15.04	15.11
caja 3	14.51	15.00	14.92	14.91	14.95	14.89
caja 3	15.25	15.23	14.95	14.70	15.13	14.98

Precisión del método (2do. Analista)

Fecha de inicio del análisis: 26/May/09

Fecha de término del análisis: 27/May/09

Unidades del estándar: U/mg

Nombre del estándar: Sulfato de polimixina B

Producto analizado: Ungüento oftálmico

Lote: B

Curva de calibración								
Lectura	Pto. C1	Pto.A	Pto. C2	Pto.B	Pto. C3	Pto.D	Pto. C4	Pto.E
caja 1	16.31	15.78	16.14	15.96	17.36	18.01	16.29	17.38
caja 1	16.58	16.07	17.57	16.54	16.98	16.88	17.64	17.85
caja 1	16.38	15.24	16.90	15.86	16.61	16.99	17.06	17.54
caja 2	17.05	16.19	16.30	15.64	16.69	17.39	16.41	17.52
caja 2	16.52	15.79	16.20	16.07	16.89	17.12	17.46	17.94
caja 2	16.65	16.01	16.51	15.88	16.59	17.08	16.78	17.69
caja 3	16.61	15.31	16.44	15.43	16.77	17.14	16.70	18.15
caja 3	16.52	15.53	16.25	15.72	16.75	17.88	17.21	17.91
caja 3	16.61	15.74	16.69	16.07	17.32	17.11	17.22	17.50

Muestras						
Lectura	Pto. C1	M1	Pto. C2	M2	Pto. C3	M3
caja 1	16.09	16.47	16.51	16.49	16.56	16.42
caja 1	16.09	16.36	16.59	16.49	15.71	16.09
caja 1	16.19	15.92	16.24	16.44	16.04	15.83
caja 2	16.42	16.58	16.72	16.94	16.23	15.96
caja 2	16.31	16.04	16.08	16.13	16.19	15.89
caja 2	16.20	16.36	16.61	16.64	15.98	16.54
caja 3	16.10	16.43	16.29	16.73	16.00	16.31
caja 3	16.25	16.62	16.71	16.66	16.31	16.65
caja 3	16.79	16.30	16.64	16.58	15.86	15.77

Exactitud y repetibilidad del método

Fecha de inicio del análisis: 09/Mar/09

Fecha de término del análisis: 10/Mar/09

Unidades del estándar: U/mg

Nombre del estándar: Sulfato de polimixina B

Producto analizado: Solución oftálmica

Lote: C

Curva de calibración								
Lectura	Pto. C1	Pto.A	Pto. C2	Pto.B	Pto. C3	Pto.D	Pto. C4	Pto.E
caja 1	15.84	13.74	16.09	15.68	16.01	17.10	15.90	17.17
caja 1	16.04	15.17	15.90	15.55	16.19	16.80	16.05	16.50
caja 1	15.85	15.27	16.08	15.25	16.95	16.47	16.03	16.88
caja 2	15.80	14.85	15.75	16.06	16.04	16.75	15.84	17.19
caja 2	16.07	14.93	16.66	15.19	16.32	17.90	16.00	16.82
caja 2	16.48	15.39	15.42	15.75	16.59	16.35	16.20	16.87
caja 3	16.44	15.00	15.70	15.65	15.92	16.30	16.25	16.77
caja 3	15.81	15.96	16.40	16.08	16.60	16.71	16.38	17.02
caja 3	16.67	15.86	15.17	14.53	16.12	16.21	16.09	16.60

Muestras								
Lectura	Pto. C1	M1	Pto. C2	M2	Pto. C3	M3	Pto. C4	M4
caja 1	15.87	16.34	15.73	15.98	16.71	16.78	15.58	16.18
caja 1	15.98	16.70	16.29	16.11	16.00	16.18	15.65	15.92
caja 1	16.14	16.05	15.75	16.05	15.80	15.61	16.02	15.71
caja 2	16.05	15.82	16.37	16.05	14.55	15.92	16.25	15.68
caja 2	16.50	16.01	15.00	15.90	16.23	16.39	15.73	15.81
caja 2	16.26	16.18	16.21	15.06	16.28	16.76	15.40	15.94
caja 3	16.13	16.05	16.24	16.65	16.52	15.98	16.47	16.04
caja 3	15.65	16.10	16.60	16.64	16.45	15.59	15.99	16.42
caja 3	16.66	16.55	16.07	16.11	16.13	16.30	16.53	16.25

Muestras				
Lectura	Pto. C5	M5	Pto. C6	M6
caja 1	16.10	15.61	15.44	15.96
caja 1	15.62	15.55	16.17	16.30
caja 1	16.00	16.04	15.40	16.16
caja 2	14.74	15.29	14.85	14.59
caja 2	15.49	15.97	14.27	15.42
caja 2	16.00	15.99	15.13	14.81
caja 3	15.68	15.53	15.00	14.40
caja 3	15.78	15.72	15.30	15.12
caja 3	15.68	15.80	15.45	14.60

Linealidad del método

Fecha de inicio del análisis: 26/Mar/09

Fecha de término del análisis: 27/Mar/09

Unidades del estándar: U/mg

Nombre del estándar: Sulfato de polimixina B

Producto analizado: Solución oftálmica

Lote: C

Curva de calibración								
Lectura	Pto. C1	Pto.A	Pto. C2	Pto.B	Pto. C3	Pto.D	Pto. C4	Pto.E
caja 1	17.76	16.67	17.30	17.14	18.24	18.31	21.82	22.92
caja 1	17.81	16.98	17.30	16.46	17.36	19.19	21.43	22.97
caja 1	17.93	17.48	17.50	16.5	17.82	18.62	22.02	23.00
caja 2	18.34	17.20	17.26	17.34	17.22	17.99	21.90	23.01
caja 2	17.93	17.00	17.32	17.06	17.12	17.37	21.43	22.90
caja 2	17.72	16.75	17.30	16.99	17.53	18.23	22.19	22.79
caja 3	18.23	16.80	18.02	17.76	18.62	19.07	21.96	22.85
caja 3	17.99	16.97	18.65	18.25	18.97	18.65	21.48	22.70
caja 3	18.10	16.80	17.74	17.86	18.51	18.90	22.01	22.70

Muestras								
Lectura	Pto. C1	80%a	Pto. C2	80%b	Pto. C3	80%c	Pto. C4	100%a
caja 1	22.46	21.37	22.01	21.30	21.86	21.49	21.42	21.47
caja 1	22.48	21.70	22.30	21.82	22.56	22.35	21.33	21.42
caja 1	22.16	21.50	22.77	21.89	22.77	21.90	21.84	21.77
caja 2	22.35	21.85	22.96	21.64	21.79	21.08	21.93	22.13
caja 2	22.63	22.51	22.48	21.60	22.12	21.63	21.73	21.65
caja 2	22.91	21.89	22.56	22.96	22.41	21.36	21.79	22.20
caja 3	22.04	21.66	22.03	21.47	22.75	22.52	21.38	21.50
caja 3	23.01	23.19	22.30	21.94	23.24	22.41	21.40	21.62
caja 3	22.80	21.90	22.44	21.98	22.40	22.32	21.81	22.06

Muestras								
Lectura	Pto. C5	100%b	Pto. C6	100%c	Pto. C7	140%a	Pto. C8	140%b
caja 1	22.91	22.82	23.00	23.63	21.38	22.05	20.85	21.60
caja 1	22.85	22.91	23.72	22.92	21.29	22.37	21.51	22.28
caja 1	22.81	22.99	22.55	22.61	22.07	22.20	21.31	21.87
caja 2	22.85	22.84	22.44	22.34	21.31	22.62	21.44	22.07
caja 2	22.85	22.94	22.07	22.28	22.30	23.33	21.24	22.13
caja 2	22.71	23.19	22.37	22.54	21.80	22.75	21.45	22.24
caja 3	22.94	22.90	22.67	22.25	20.48	21.48	20.41	21.22
caja 3	22.97	23.18	22.24	22.41	20.20	21.41	20.10	21.62
caja 3	22.9	23.01	22.04	22.64	20.71	21.77	20.30	22.37

Muestras		
Lectura	Pto. C9	140%c
caja 1	21.52	22.64
caja 1	22.10	23.30
caja 1	22.11	22.36
caja 2	21.68	22.78
caja 2	22.12	23.62
caja 2	22.27	22.76
caja 3	21.50	22.44
caja 3	22.14	23.20
caja 3	21.94	22.55

Precisión del método (1er. Analista)

Fecha de inicio del análisis: 12/Mar/09

Fecha de término del análisis: 13/Mar/09

Unidades del estándar: U/mg

Nombre del estándar: Sulfato de polimixina B

Producto analizado: Solución oftálmica

Lote: B

Curva de calibración								
Lectura	Pto. C1	Pto.A	Pto. C2	Pto.B	Pto. C3	Pto.D	Pto. C4	Pto.E
caja 1	16.30	15.13	16.07	15.30	16.58	17.18	16.15	16.76
caja 1	15.87	15.17	15.65	15.83	16.69	16.28	16.08	16.50
caja 1	15.91	15.17	16.64	15.68	16.45	16.08	16.06	16.71
caja 2	15.92	14.83	15.76	15.52	15.70	16.09	15.96	16.58
caja 2	16.06	15.64	16.29	15.24	16.74	16.80	15.67	16.88
caja 2	15.83	14.76	15.96	16.07	15.84	16.60	15.49	17.35
caja 3	15.94	14.89	16.19	15.59	16.06	16.20	16.15	16.49
caja 3	16.26	15.54	16.00	15.50	16.22	16.14	16.74	17.05
caja 3	15.84	15.60	16.35	15.58	16.55	16.93	16.40	17.21

Muestras						
Lectura	Pto. C1	M1	Pto. C2	M2	Pto. C3	M3
caja 1	15.75	16.18	15.88	15.50	15.75	15.63
caja 1	15.69	16.11	15.26	15.80	16.10	15.56
caja 1	16.14	16.24	16.26	16.35	15.12	15.78
caja 2	15.97	16.02	16.23	15.80	15.65	15.85
caja 2	16.02	15.50	15.55	15.66	16.17	16.19
caja 2	16.30	16.18	15.75	16.03	16.32	15.87
caja 3	16.03	15.12	15.70	15.80	16.04	16.13
caja 3	15.99	16.45	16.52	16.51	15.76	16.24
caja 3	16.08	16.58	16.33	16.22	15.86	15.91

Precisión del método (2do. Analista)

Fecha de inicio del análisis: 21/Abr/09

Fecha de término del análisis: 22/Abr/09

Unidades del estándar: U/mg

Nombre del estándar: Sulfato de polimixina B

Producto analizado: Solución oftálmica

Lote: B

Curva de calibración								
Lectura	Pto. C1	Pto.A	Pto. C2	Pto.B	Pto. C3	Pto.D	Pto. C4	Pto.E
caja 1	15.00	14.32	15.11	15.00	16.08	16.22	16.19	16.45
caja 1	15.06	13.91	15.63	15.13	16.05	16.35	15.75	16.48
caja 1	15.25	14.69	16.01	15.23	15.99	16.33	16.19	16.88
caja 2	15.41	14.56	15.96	15.30	15.52	15.86	16.24	16.68
caja 2	15.50	14.59	15.81	15.13	15.32	16.12	15.68	16.18
caja 2	15.48	14.57	15.76	15.00	15.87	16.27	15.60	16.96
caja 3	16.06	14.93	15.18	15.51	16.24	16.19	16.18	16.88
caja 3	15.86	14.36	15.72	15.66	15.55	15.77	15.68	16.34
caja 3	15.62	14.71	15.71	15.34	15.98	16.24	15.42	16.90

Muestras						
Lectura	Pto. C1	M1	Pto. C2	M2	Pto. C3	M3
caja 1	14.50	15.09	14.89	15.09	15.16	14.57
caja 1	15.67	15.67	15.55	15.33	14.96	14.81
caja 1	15.08	14.34	14.82	14.29	15.34	15.36
caja 2	14.73	14.78	14.78	14.17	14.75	14.15
caja 2	14.51	15.39	15.21	15.56	14.41	15.59
caja 2	15.22	14.36	14.62	14.59	15.87	15.94
caja 3	14.60	14.58	15.07	15.38	15.07	14.72
caja 3	15.27	15.14	15.18	14.87	15.02	15.22
caja 3	15.18	15.20	14.99	14.40	14.95	14.53