

UNIVERSIDAD NACIONAL DE SAN ANTONIO ABAD DEL CUSCO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA PROFESIONAL DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA



TESIS

**COMPARACIÓN DE LA POTENCIA ANTIBIÓTICA Y ANÁLISIS
INSPECTIVO DE ERITROMICINA 250MG/5ML SUSPENSIÓN
ORAL, MEDICAMENTO INNOVADOR Y GENÉRICOS FRENTE AL
ESTÁNDAR SECUNDARIO DE ERITROMICINA**

Presentado por:

- Bach. Marlene Panihuara Llanca
- Bach. Saul Hermogenes Sulcahuaman Medrano

PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE
QUÍMICO FARMACÉUTICO.

Asesor:

- Dra. Tatiana Del Castillo De Loayza

Cusco – Perú
2023

INFORME DE ORIGINALIDAD

(Aprobado por Resolución Nro. CU-303-2020-UNSAAC)

El que suscribe, **Asesor** del trabajo de investigación/tesis titulada: Comparación de la potencia antibiótica y análisis inspectivo de Eritromicina 250mg/5ml Suspensión oral, medicamento innovador y genéricos frente al estándar secundario de Eritromicina

presentado por: Saúl Hermógenes Sulcahuaman Medrano con DNI Nro. 31094592 presentado por: Marlene Panhuara Llancay con DNI Nro.: 40171835 para optar el título profesional/grado académico de Químico Farmacéutico

Informo que el trabajo de investigación ha sido sometido a revisión por dos veces, mediante el Software Antiplagio, conforme al Art. 6° del **Reglamento para Uso de Sistema Antiplagio de la UNSAAC** y de la evaluación de originalidad se tiene un porcentaje de Siete %.

Evaluación y acciones del reporte de coincidencia para trabajos de investigación conducentes a grado académico o título profesional, tesis

Porcentaje	Evaluación y Acciones	Marque con una (X)
Del 1 al 10%	No se considera plagio.	X
Del 11 al 30 %	Devolver al usuario para las correcciones.	
Mayor a 31%	El responsable de la revisión del documento emite un informe al inmediato jerárquico, quien a su vez eleva el informe a la autoridad académica para que tome las acciones correspondientes. Sin perjuicio de las sanciones administrativas que correspondan de acuerdo a Ley.	

Por tanto, en mi condición de asesor, firmo el presente informe en señal de conformidad y **adjunto** la primera página del reporte del Sistema Antiplagio.

Cusco, 15 de abril de 2024

Universidad Nacional de San Antonio Abad del Cusco

Tatiana Del Castillo De Loayza

Dra. Tatiana Del Castillo De Loayza
DOCENTE DEL DEPARTAMENTO
ACADÉMICO DE FARMACIA

Firma

Post firma Tatiana Del Castillo de Loayza

Nro. de DNI 23981477

ORCID del Asesor 0000-0002-9070-580X

ORCID del Co-Asesor: 0000-0003-7459-9675

DNS: 40063092

Se adjunta:

1. Reporte generado por el Sistema Antiplagio.
2. Enlace del Reporte Generado por el Sistema Antiplagio: oid: 27259:347434541 ✓

NOMBRE DEL TRABAJO

Comparación de la potencia antibiótica y análisis inspectivo de Eritromicina 250mg_5mL suspensión or

AUTOR

**Saul Hermógenes Sullcahuaman Medrano
o Marlene Panihuara Llanca**

RECUENTO DE PALABRAS

26452 Words

RECUENTO DE CARACTERES

139434 Characters

RECUENTO DE PÁGINAS

131 Pages

TAMAÑO DEL ARCHIVO

1.9MB

FECHA DE ENTREGA

Apr 15, 2024 4:04 PM GMT-5

FECHA DEL INFORME

Apr 15, 2024 4:11 PM GMT-5

● 7% de similitud general

El total combinado de todas las coincidencias, incluidas las fuentes superpuestas, para cada base de datos.

- 7% Base de datos de Internet
- Base de datos de Crossref
- 1% Base de datos de publicaciones
- Base de datos de contenido publicado de Crossref

● Excluir del Reporte de Similitud

- Base de datos de trabajos entregados
- Material citado
- Coincidencia baja (menos de 20 palabras)
- Material bibliográfico
- Material citado
- Bloques de texto excluidos manualmente

DEDICATORIAS:

Este trabajo de investigación está dedicado a:

A Dios que me da las oportunidades, a mis padres que siempre fueron mi motor e impulso, a mi esposa e hijos que son mi inspiración y soporte.

Saul Sullcahuaman

Este estudio está dedicado a:

A mis padres y toda mi familia, quienes son soporte, guía y ejemplo de superación y esfuerzo.

A mi esposo e hijo, fuente de amor incondicional, aliento y motivación diaria.

Marlene Panihuara

AGRADECIMIENTOS:

Agradezco a mi Universidad San Antonio Abad de Cusco a todos y cada uno de mis docentes que siempre supieron inspirar en mi la necesidad de investigar y el cariño por mi carrera.

A nuestra asesora Dra. Tatiana del Castillo Yañez y co asesora Dra. Zany Frisancho Triveño quienes siempre tuvieron un apoyo incondicional con nuestra tesis.

Saul Sullcahuaman

Agradezco a la Universidad San Antonio Abad de Cusco, a mis docentes, por ser fuente de inspiración y conocimiento. A la Dra. Tatiana del Castillo Yañez y Dra. Zany Frisancho Triveño, por apoyo, aliento y soporte constante.

Marlene Panihuara

RESUMEN

Según la política nacional de medicamentos, el acceso limitado a los medicamentos esenciales por parte de la población, se aumentaría con la promoción del uso de los medicamentos genéricos, estos deben proporcionar la misma calidad, eficacia y seguridad que el medicamento de marca, requisitos que se debieran asegurar mediante legislación farmacéutica. Sin embargo, algunos estudios concluyeron que los medicamentos genéricos no cumplen con los estándares de control de calidad, debido a que no presentan la misma eficacia en comparación con los medicamentos de marca o innovadores. El objetivo de la presente investigación fue comparar la potencia antibiótica y el análisis inspectivo de eritromicina 250 mg/5 mL. suspensión oral del medicamento innovador y los genéricos frente al estándar secundario. El estudio fue de tipo descriptivo, analítico, enfoque cuantitativo, prospectivo, transversal. Se obtuvo como muestra 6 medicamentos utilizando la fórmula de Murray y Larry para universos finitos, las marcas fueron seleccionadas por muestreo aleatorio simple. Para evaluar la potencia antibiótica se utilizó *Micrococcus luteus* ATCC 4698 y se aplicaron dos métodos, el primero fue el método turbidimétrico y el segundo fue el método de cilindro placa. Para el análisis de datos se usó el software SPSS 26, primero se utilizaron los estadísticos descriptivos, posteriormente se determinó una curva estándar de todos los medicamentos genéricos, para lograr evidenciar las diferencias o asociaciones se utilizó la estadística inferencial con el chi-cuadrado.

Como resultado se determinó que no existe diferencia significativa de la potencia antibiótica al comparar el innovador y los genéricos frente al estándar secundario por el método turbidimétrico y cilindro placa. Todas las muestras están en el rango requerido de potencia antibiótica. Estos porcentajes calculados están dentro del rango aceptado por la "USP-36/NF-31" para la eritromicina que va entre 90% a 120%.

Palabras claves: Eritromicina, potencia antibiótica, medicamento genérico

SUMMARY

According to the national drug policy, the limited access to essential medicines by the population would increase with the promotion of the use of generic medicines, which must provide the same quality, efficacy and safety as the brand-name medicine, requirements that should be ensured through pharmaceutical legislation. However, some studies have concluded that generic drugs do not meet quality control standards because they do not have the same efficacy compared to brand-name or innovative drugs. The aim of the present research was to compare the antibiotic potency and inspection analysis of erythromycin 250 mg/5 mL Oral Suspension of the Innovative Drug and Generics vs. the Secondary Standard. The study was descriptive, analytical, quantitative, prospective, cross-sectional. A sample of 6 drugs was obtained using Murray and Larry's formula for finite universes, the brands were selected by simple random sampling. *Micrococcus luteus* ATCC 4698 was used to evaluate the antibiotic potency and two methods were applied, the first was the turbidimetric method and the second was the plate cylinder method. For data analysis, SPSS 26 software was used, first descriptive statistics were used, then a standard curve of all generic drugs was determined, to evidence the differences or associations, inferential statistics with chi-square were used.

As a result, it was determined that there is no significant difference in antibiotic potency when comparing the innovator and generics against the secondary standard by the turbidimetric and plate cylinder method. All samples are in the required range of antibiotic potency. These calculated percentages are within the accepted range of USP-36/NF-31 for erythromycin, which ranges from 90% to 120%.

Keywords: Erythromycin, antibiotic potency, generic drug

ÍNDICE

ÍNDICE	V
CAPÍTULO I	2
PLANTEAMIENTO EL PROBLEMA.....	2
1.1. Planteamiento del problema	2
1.2.1. Problema general	3
1.3. Objetivos.....	4
1.3.1. Objetivo general.....	4
1.3.2. Objetivos específicos.....	4
1.4. Justificación del estudio	4
1.4.1. En el conocimiento:	4
1.4.2. Prioridad:.....	5
1.4.3. Aplicabilidad:.....	5
1.5. Limitación del estudio.....	5
1.6. Hipótesis.....	5
MARCO TEÓRICO Y CONCEPTUAL.....	6
2.1. Antecedentes del problema de investigación	6
2.1.1. Antecedentes internacionales	6
2.1.2. Antecedentes nacionales	8
2.1.3. Antecedentes locales	10

2.2.	Bases teórico - científicas	11
2.2.1.	Potencia antibiótica.....	11
2.2.3.	Medicamento innovador y genérico	14
2.2.4.	Análisis inspectivo de los envases mediato e inmediato	16
2.2.5.	Calidad de los medicamentos	16
2.2.6.	Registro sanitario.....	17
2.2.8.	Ensayos microbiológicos en el control de calidad de medicamentos	20
2.2.9.	Valoración microbiológica de antibióticos	21
2.2.9.1.	Método turbidimétrico o ensayo en tubo:	22
2.2.9.2.	Espectrofotómetro:	23
2.2.9.3.	Estimación de la actividad (potencia) de la muestra	24
2.2.9.4.	Método difusión en agar o de difusión en placa:	24
2.10.	Glosario de términos	26
CAPITULO III		29
MATERIALES Y MÉTODOS		29
3.	Materiales.....	29
3.1.	Materiales biológicos.....	29
3.2.	Materiales, equipos y reactivos.....	29
3.2.1.	Producto farmacológico.....	29
3.2.2.	Materiales de laboratorio	29
3.2.3.	Solventes y reactivos.....	30

3.2.4. Equipos e instrumentos	30
3.2.5. Otros	30
3.3. Infraestructura.....	31
3.4. Diseño metodológico.....	31
3.4.1. Tipo de estudio:.....	31
3.5. Población y muestra.....	31
3.5.1. Población	31
3.5.2. Muestra	32
3.6. Metodología.....	33
3.7. Diseño de la investigación	34
La investigación es de tipo descriptivo, observacional, transversal prospectivo.....	34
3.7.1. Diseño del estudio	34
3.7.2. Diseño para la evaluación de la potencia antibiótica.....	34
3.7.3. Criterios de selección	35
3.7.3.1. Criterios de inclusión	35
3.7.3.2. Criterios de exclusión	35
3.7.4. Análisis inspectivo	35
3.7.5. Técnicas e instrumentos de recolección de datos.....	36
3.7.6. Técnicas para el análisis y procesamiento de datos	36
CAPÍTULO IV.....	45
4. ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS.....	45

4.1.	Determinación de la potencia antibiótica mediante el método turbidimétrico....	45
4.1.1.	Lecturas de absorbancia obtenidas luego del análisis	45
4.1.2.	Lecturas de absorbancia obtenidas de las muestras problema	46
4.1.3.	Determinación de la curva estándar	48
4.1.4.	Resultados del Porcentaje de Potencia Antibiótica	52
4.1.5.	Análisis comparativo de datos.....	54
4.2.	Determinación de la potencia antibiótica mediante el método cilindro placa	56
4.2.1.	Lecturas de diámetro de inhibición obtenidas luego del análisis	56
4.2.2.	Determinación de la curva estándar	65
4.2.3.	Resultados del porcentaje de la potencia antibiótica.....	71
4.3.	Análisis Inspectivo.....	79
	Discusión	85
	Conclusiones.....	87
	Recomendaciones	89
ANEXOS	94
	Anexo N° 01: Procedimiento de la determinación de potencia antibiótica	94
	Procedimiento De La Determinación De Potencia Antibiótica	94
	Anexo N° 02: Procedimiento del Análisis inspectivo	107

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 01 Propiedades Químicas Eritromicina.....	19
Tabla 02 Clasificación FDA Eritromicina.....	19
Tabla N° 03: Lectura de absorbancia de las 5 diluciones estándares.	45
Tabla N° 04: Lecturas de absorbancia obtenidas de las muestras problema.....	46
Tabla N° 05: Datos utilizados para generar la línea de la curva estándar correspondiente al análisis de las diluciones del estándar.	48
Tabla N° 06: Resumen del modelo coeficiente de correlación de Pearson.....	49
Tabla N° 07: Análisis de varianza.....	50
Tabla N° 08: Resultados de concentración y % de potencia antibiótica correspondientes al análisis de las muestras e innovador.....	53
Tabla N° 09: Análisis de varianza (ANOVA) de potencia para las 6 muestras e innovador.....	54
Tabla N° 10: Lectura del diámetro de inhibición de las diluciones del estándar.....	56
Tabla N° 11: Lectura del diámetro de inhibición de las muestras.	59
Tabla N° 12: Datos utilizados para generar la línea de la curva estándar correspondiente al análisis de las diluciones del estándar.....	65
Tabla N° 13: Resumen del modelo coeficiente de correlación de Pearson.....	70
Tabla N° 14: Análisis de varianza (ANOVA) de potencia para las diluciones del estándar.	70
Tabla N° 15: Resultados de concentración y porcentaje de potencia antibiótica correspondientes al análisis de las muestras.....	72

Tabla N° 16: Análisis de varianza (ANOVA) de potencia para las muestras e innovador	78
Tabla N° 17: Rotulado inmediato Eritromicina 250mg/5mL.....	80
Tabla N° 19: Evaluación del inserto eritromicina 250mg/5mL.....	84
Tabla N° 20 Cantidad de muestras y estándar de referencia evaluadas:	94
Tabla N° 21 Componentes de medios de cultivo.....	95
Tabla N° 21 Preparación de soluciones madre	95
Tabla N° 22 Preparación de Diluciones Estándar.....	96
Tabla N° 23 Preparación del inóculo.....	97
Tabla N° 24 Concentración De Las Diluciones Y Numero De Repeticiones Según Diseño Metodológico Método Turbidimétrico	98
Tabla N° 25 Concentración De Las Diluciones Y Numero De Repeticiones Según Diseño Metodológico Método Cilindro Placa	102

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico N° 01: Dispersión simple con ajuste de línea de absorbancia por logaritmo de la concentración de las diluciones del estándar.....	51
Gráfico N° 02: Dispersión simple con ajuste de línea de diámetro por logaritmo de la concentración	69
Gráfico N° 03 Preparación solución madre método turbidimétrico	97
Gráfico N° 04 preparación del innovador método turbidimétrico.....	100
Gráfico N° 5 preparación de las muestras método turbidimétrico	100
Gráfico N° 6 preparación de control método turbidimétrico.....	101
Gráfico N° 7 lectura de la absorbancia método turbidimétrico	101
Gráfico N° 8 Esquema Del Procedimiento Del Método De Cilindro Placa	103
Gráfico N° 9 distribución de Cilindros método cilindro placa	104
Gráfico N° 10 medida de los halos de inhibición método cilindro placa.....	104
Gráfico N° 11 Esquema de la disposición de cilindros conteniendo diluciones estándar	105
Gráfico N° 12 Esquema de la disposición de cilindros conteniendo diluciones muestra y S3	106

INTRODUCCIÓN

Según la política nacional de medicamentos, el acceso limitado a los medicamentos esenciales por parte de la población, se aumentaría con la promoción del uso de los medicamentos genéricos, estos deben proporcionar la misma calidad, eficacia y seguridad que el medicamento de marca, requisitos que se debieran asegurar mediante legislación farmacéutica. Sin embargo, algunos estudios concluyeron que los medicamentos genéricos no cumplen con los estándares de control de calidad, debido a que no presentan la misma eficacia en comparación con los medicamentos de marca o innovadores (1-3)

Como parte de las acciones de vigilancia de medicamentos, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), detectó que varios medicamentos genéricos no cumplían con los criterios de control de calidad, por lo que, emitió "Alertas Digemid"(4-6)

La eritromicina es un macrólido ampliamente utilizado y es uno de los medicamentos que se encuentra en el petitorio nacional del Perú. Actualmente hay una gran cantidad de laboratorios farmacéuticos en el mercado nacional que producen eritromicina genérica y de marca, es necesario un control de calidad, de la inocuidad y de la eficacia, lo cual incluye, pruebas analíticas para determinar la potencia antibiótica (7).

El presente estudio determinará la potencia antibiótica de presentaciones genéricas de eritromicina 250mg /5mL y el innovador frente al estándar secundario, aplicando las técnicas de control de calidad para medición de la potencia antibiótica, según la farmacopea de los Estados Unidos (USP-39/NF-34), que incluyen dos métodos generales: la valoración en cilindro-placa y la valoración turbidimétrica. Además, se realizó el análisis inspectivo del envase mediato e inmediato de las presentaciones genéricas de eritromicina 250mg /5mL y el innovador.

CAPITULO I

PLANTEAMIENTO EL PROBLEMA

1.1. Planteamiento del problema

En el Perú, la población tiene acceso limitado a los medicamentos de marca o especialidades farmacéuticas, situación que se amplía debido al incremento de la pobreza, inadecuada legislación farmacéutica y las alzas periódicas del precio de los medicamentos. La presencia de los medicamentos genéricos en el mercado contribuye a mejorar el acceso, por lo que, es necesario que estos medicamentos proporcionen la misma calidad, eficacia y seguridad que el medicamento de marca o innovador, requisitos que deben ser garantizados por la autoridad nacional de salud, en cumplimiento de regulaciones, como el otorgamiento del registro sanitario, que debería garantizar la bioequivalencia y su posterior intercambiabilidad. Sin embargo, algunos estudios concluyeron que los medicamentos genéricos no presentan la misma eficacia en comparación con los medicamentos de marca. (1-3) (8) Por lo que, es necesario realizar estudios de control de la eficacia de los antibióticos genéricos, que incluyan evaluación de la potencia antibiótica, en particular de la eritromicina, ya que es un macrólido ampliamente utilizado, debido a su amplio espectro antibiótico y es uno de los medicamentos que se encuentra en el grupo 1, del petitorio nacional de medicamentos del Perú, constituyéndose como antibiótico de acceso clave. (7)

Este estudio busca comparar si existe una diferencia significativa entre la potencia antibiótica de eritromicina suspensión oral 250 mg/5mL genéricas e innovador frente a un estándar secundario. Además, se realizó el análisis inspectivo del envase mediato e inmediato de las presentaciones de genéricas de eritromicina y el innovador. Estableciendo así, si las presentaciones de Eritromicina suspensión oral 250 mg/5mL genéricas están dentro del rango requerido de potencia antibiótica, son igual de eficaces y pueden ser usados de manera indistinta con eritromicina de marca e innovador.

1.2. Formulación del problema

1.2.1. Problema general

- ¿Cuál será el resultado de la comparación de la potencia antibiótica y el resultado del análisis inspectivo de Eritromicina 250mg/5mL suspensión oral medicamento innovador y genéricos, frente al estándar secundario de Eritromicina 250 mg/5mL suspensión oral?

1.2.2. Problemas específicos

- ¿Cuál será el resultado de la comparación de la potencia antibiótica de Eritromicina 250mg/5mL genéricos comercializados en el país frente al innovador y el estándar secundario por el método turbidimétrico?
- ¿Cuál será el resultado de la comparación de la potencia antibiótica de Eritromicina 250mg/5mL genéricos comercializados en el país frente al innovador y el estándar secundario por el método cilindro placa?
- ¿Cuál será el resultado de la comparación del análisis inspectivo del envase mediato, inmediato e inserto de Eritromicina 250mg/5mL genéricos comercializados en el país frente al innovador y el estándar secundario?

1.3. Objetivos

1.3.1. Objetivo general

- Comparar la potencia antibiótica y el análisis inspectivo de Eritromicina 250 mg/5mL suspensión oral del medicamento innovador y los genéricos frente al estándar secundario.

1.3.2. Objetivos específicos

- Comparar la potencia antimicrobiana por el método turbidimétrico de Eritromicina 250 mg/5 mL, suspensiones orales del medicamento innovador y genéricos frente al estándar secundario de Eritromicina 250 mg/5 mL suspensión oral.
- Comparar la potencia antimicrobiana de Eritromicina 250 mg/5 mL suspensión oral, por el método de cilindro placa, suspensión oral medicamento innovador y genéricos frente al estándar secundario de Eritromicina 250 mg/5 mL suspensión oral.
- Realizar una evaluación inspectiva del envase mediato, inmediato e inserto de las muestras del medicamento innovador y genéricos.

1.4. Justificación del estudio

1.4.1. En el conocimiento:

El presente estudio nos permitirá determinar y comparar, la potencia antibiótica de Eritromicina 250 mg/5 mL suspensión oral, medicamento innovador y genéricos frente al estándar secundario, determinando así, si las muestras genéricas de eritromicina analizadas cumplen con los criterios de control de calidad definido por las farmacopeas, en consecuencia, comprobar si son equivalentes terapéuticos. Por lo tanto, los resultados constituirán un soporte científico al conocimiento teórico, ya que en la actualidad existen dudas y debates sobre la calidad y eficacia de estos medicamentos.

1.4.2. Prioridad:

Los antibióticos como la eritromicina 250 mg/5 mL suspensión oral, es de uso pediátrico, población que constituye un grupo sensible y de cuidado, la eritromicina suspensión se encuentra en el grupo 1 (medicamentos de acceso clave), del petitorio nacional de medicamentos del Perú, por lo que, se requiere estar en constante vigilancia para que todos los productos genéricos o de marca, cumplan con los estándares de calidad. El presente estudio permitirá establecer, si los medicamentos genéricos y de marca de eritromicina 250 mg/5 mL suspensión oral, están dentro del rango antibiótico aprobado por las farmacopeas.

1.4.3. Aplicabilidad:

El estudio se realiza a fin de brindar a profesionales del área de salud, como a la población en general, la certeza que la eritromicina 250 mg/5 mL suspensión oral, medicamento genérico cumple con los estándares de calidad y pueden ser sustituidos indistintamente frente a otra eritromicina 250 mg/5 mL suspensión oral, de marca comercial o genérica, y así poder asegurar que los medicamentos que llegan a manos de los pacientes sean de buena calidad, seguros y eficaces.

1.5. Limitación del estudio

El elevado costo del estándar de eritromicina USP, no permitió comparar la potencia antibiótica de las formulaciones genéricas y de marca frente al estándar USP o primario, por lo que se usó el estándar secundario como patrón de comparación.

1.6. Hipótesis

Las presentaciones de las suspensiones orales de Eritromicina genérica 250mg/5mL comercializadas, no están dentro del rango de potencia antibiótica establecido por la farmacopea de los Estados Unidos vigente (USP-39/NF-34) en relación al innovador y a un estándar secundario de Eritromicina.

CAPITULO II

MARCO TEÓRICO Y CONCEPTUAL

2.1. Antecedentes del problema de investigación

2.1.1. Antecedentes internacionales

López JC, Romero-Ruíz A, Jiménez N, en Colombia 2018, en su trabajo titulado: “Comparación de la eficacia por bioequivalencia *in vitro* e *in vivo* entre antibacterianos genéricos e innovadores: una revisión de la literatura”. Cuyo objetivo principal fue, realizar una revisión sistémica de los artículos publicados sobre la eficacia de los antibacterianos genéricos en comparación con los medicamentos innovadores, donde se realizaron estudios de bioequivalencia. Las bases de datos que se utilizaron fueron Scielo y MEDLINE. Los resultados dieron a conocer que existen pocos estudios *in vivo* y la mayoría de los estudios *in vitro* determinan que los medicamentos genéricos son inferiores a los fármacos innovadores a excepción del Meropenem. Los autores concluyeron que, existe poca evidencia de la efectividad de los antibióticos en estudios *in vivo*, se necesitan realizar más trabajos de investigación (9)

Uribe Merlano S, Caraballo Mairimón R, Martínez Zambrano J. en Colombia 2020, en su trabajo titulado: “Actividad antimicrobiana *in vitro* del meropenem genérico vs. innovador sobre cepas causantes de infección intraabdominal”, estudio que tuvo como principal objetivo comparar la actividad antibacteriana *in vitro* del meropenem genérico versus el meropenem innovador frente a cepas de *Escherichia coli* y *Pseudomonas aeruginosa*, provenientes de pacientes con infección intraabdominal del Hospital Universitario del Caribe de Cartagena. Los resultados dieron a conocer que: El meropenem genérico e innovador comercializados en Colombia presentan igual actividad antibacteriana *in vitro* tanto bactericida como bacteriostática frente a cepas de *Escherichia coli* y *Pseudomonas aeruginosa* aisladas de pacientes hospitalizados con infección peritoneal y abscesos intraabdominales. (10)

Cervantes M, Cifuentes F. en México 2017, en su trabajo titulado “Comparación de la actividad antimicrobiana de amoxicilina trihidratada original, similar y genérica”. Tuvo como objetivo: “evaluar la actividad antimicrobiana de amoxicilina trihidratada comercial, genérica y similar sobre cepas de *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*”. Se determinó la susceptibilidad del fármaco aplicando el método con discos de papel filtro con 3 microlitros de los antibióticos comercial, Genérico y Similar. Los resultados del estudio fueron: que los 3 antibióticos que se aplicaron mostraron ser sensibles para el “*Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus epidermidis*”. En el caso del microorganismo *S. epidermidis* se vio que la Amoxicilina Trihidratada original presento mejor actividad antimicrobiana que la de los genéricos y medicamentos similares. Pero, para el caso de *S. aureus*, todos los medicamentos que se emplearon tuvieron la misma actividad antimicrobiana. Por lo que se concluye que la mayor sensibilidad la presentan con Amoxil (medicamento de patente), mientras que los genéricos y similares están por debajo de este promedio. (11)

Mora J. en Costa Rica 2017, en su trabajo titulado “Implementación y desarrollo de la técnica de potencia microbiológica de antibióticos y su impacto económico en la empresa calox de Costa rica, S.A.” El objetivo del estudio fue: “estandarizar la metodología de la actividad microbiana de los antibióticos y analizar la factibilidad de su implementación por parte de la industria farmacéutica”. El método utilizado fue el método Cylinder-Plate basado en la metodología estadounidense. Se realizó un estudio en *Staphylococcus epidermidis* con la finalidad de estudiar la actividad antimicrobiana de la gentamicina y neomicina. Para el análisis de los datos, se determinó a partir de un estándar de referencia de alta pureza, la exactitud de los resultados como el porcentaje de actividad de la muestra. En el caso de neomicina, los resultados obtenidos demostraron que solo Calox Dry no se encuentra de los parámetros de la USP (80-125%). En el caso de los productos que contienen gentamicina, se incluyó dentro del procedimiento del estudio, pero no se llegó a obtener los resultados por lo que no se logró la

estandarización. Finalmente, se concluyó que, aunque la prueba no es técnicamente compleja, el laboratorio de control de calidad de la empresa no está calificado de manera óptima para reemplazar los envíos a laboratorios, principalmente debido a la falta de equipo adecuado para el montaje y evaluación de las pruebas (12).

2.1.2. Antecedentes nacionales

Irigoyen Fuentes J. en Lima 2021, en su trabajo titulado: “Actividad antibacteriana in vitro del *Psidium guajava* en comparación a la Clorhexidina al 0.12% sobre el *Streptococcus Mutans* (ATCC 25175)”, tuvo como objetivo “determinar la actividad antimicrobiana in vitro del *Psidium Guajava* al comparar con la Clorhexidina al 0.12%, sobre el *Streptococcus Mutans*”. El método que se empleó fue un diseño experimental, transversal, aplicativo y comparativo. Para este estudio se obtuvieron 20 discos embebidos en extracto etanólico de guayaba en 5%,10%,15% y 20%, y Clorhexidina al 0.12%, se colocó sobre el agar Mueller Hinton sembrado con cepas de *S. Mutans*, durante unas 24 horas se realizó la observación y medición los halos de inhibición. El autor llegó a la conclusión que el extracto etanólico de Guayaba en sus concentraciones de 15% y 20% tuvieron una actividad antibacteriana parecida a la Clorhexidina al 0.12% para el microorganismo *S. Mutans* (13).

Huapaya H et Al. En Lima 2018, en su trabajo titulado: “Validación de Método Microbiológico Cilindro-Placa para Cuantificación de Gentamicina sulfato en Dermolab NF crema de Laboratorios Vitapharma S.A.C, Lima 2018.” Tuvo como objetivo, estandarizar un método Microbiológico Cilindro-Placa para cuantificar gentamicina y posteriormente validarlo, es decir, demostrar mediante evidencia documentada, en el laboratorio de Control de Calidad de Laboratorios Vitapharma S.A.C., que el producto Dermolab NF crema cumple con los requisitos exigidos para la validación del método”. El método que se empleó para determinar la potencia antibiótica fue de difusión en Agar con el microorganismo estándar “*Staphylococcus epidermidis*

ATCC 12228". Los resultados en la evaluación fueron "el método analítico es específico, lineal ($r^2 = 0.98$ para estándar y $r^2 = 0.97$ para muestra, siendo la especificación mínimo 0.95), preciso (CV= 2,03% y ,1,73%, siendo la especificación < 5%, tolerancia= 19,15% y 16,28 % siendo la especificación < 30% ; Repetibilidad y Precisión intermedia respectivamente) y exacto (Sesgo = 1,06%, siendo la especificación <3%, $G_{exp} = 0.511 < G_{tab} = 0,871$, $T_{exp} = 0.765 < T_{tab} = 2,306$), en el intervalo de concentraciones estudiadas". El autor concluyo que los resultados analíticos que se obtuvieron concuerdan con el producto evaluado (14).

Alcántara López J. en Lima 2003, en su trabajo titulado: "Comparación de la calidad de amoxicilina 250mg/5mL suspensión oral, por métodos fisicoquímico, microbiológico y valoración de los niveles plasmáticos en perro común (*Cannis familiaris*)". El objetivo de este ensayo fue realizar un análisis comparativo cualitativo de fármacos que contienen amoxicilina. Para esta investigación se comparó la calidad de la suspensión oral de amoxicilina 250 mg/5 mL, de 5 productos del mercado que pertenecían a 2 laboratorios nacionales y 2 extranjeros y 1 producto de marca registrada, se realizó una evaluación mediante un "análisis físico, químico y microbiológico, la potencia antibiótica y valoración microbiológica de los niveles plasmáticos y séricos en el perro común (*Cannis familiaris*)". Se obtuvo como resultados: Existe diferencias en los 5 productos en relación con el rotulado de los envases inmediato, mediano e inserto, esto evidencia el pobre control por parte de las autoridades. Las pruebas fisicoquímicas aplicadas en las 5 muestras dan como resultado una calidad óptima de estos fármacos. Para determinar los niveles plasmáticos de amoxicilina se realizó el análisis por cromatografía líquida de alta performance (HPLC) además de una valoración microbiológica y se evidencio que existe el antibiótico en las muestras utilizadas. El autor concluye que, se cumplen con los estándares de calidad que se establecieron Farmacopeas oficiales de referencia en las cinco muestras estudiadas (15).

2.1.3. Antecedentes locales

Coanqui E. y Cama N en Cusco 2013, en su trabajo titulado: "Determinación y comparación de la potencia antibiótica, frente a un estándar secundario, de cloranfenicol". Este estudio se centra en la aplicación de una técnica analítica para poder realizar el control de calidad a partir de la determinación de la actividad antibacteriana mediante la medición de la turbidez del antibiótico cloranfenicol (cápsulas, comprimidos de 500 mg y suspensión oral a 250 mg / mL, en muestras comerciales y genéricas, comercializadas en farmacias y dispensarios en la ciudad de Cusco-2012. Se determinó la potencia antibiótica de diferentes muestras de cloranfenicol y se comparó con el patrón secundario. El diseño de investigación fue descriptiva, transversal, correlacional y prospectiva. Usaron el método de medición de la turbidez que se fundamenta en la capacidad de inhibir el crecimiento del microorganismo estándar que en este caso fue la *Escherichia coli* ATCC 10536, al exponerlo en el preparado antibiótico homogéneo en un medio líquido promotor del crecimiento. Los autores realizaron un análisis estadístico para determinar la actividad del antibiótico en estudio donde interpolaron la curva estándar obtenida por transformación logarítmica y ajustada por mínimos cuadrados. Como resultados obtuvieron que las capsulas de cloranfenicol 500 mg, presentaron potencia antibiótica en los rangos de 95.4% (muestra comercial 2) y 114.9% (muestra comercial 1). Para la suspensión oral 250 mg/5mL, presentaron una potencia antibiótica de 104% (muestra genérica 1) y 116% (muestra comercial 2). Por lo que los autores concluyeron que, tanto las cápsulas de cloranfenicol 500 mg, como la suspensión oral 250 mg/5mL, se encuentran dentro del rango de porcentaje de potencia antibiótica establecido en la Farmacopea de los Estados Unidos vigente (USP-39/NF-34) (16) .

2.2. Bases teórico - científicas

2.2.1. Potencia antibiótica

La potencia antibiótica se puede definir como la capacidad de acción antibacteriana por unidad de peso (17).

La potencia de los antibióticos se expresa en Unidades o μg de actividad. En cada caso, la Unidad o μg de actividad antibiótica se establece y define internacionalmente, no se debe asumir que la Unidad debe necesariamente corresponder a los μg (peso) del antibiótico (18)

Para la determinación de potencia de los antibióticos contenida en un determinado producto, hay que tener en cuenta primero, la forma de presentación farmacéutica. Además, la potencia antibiótica puede valorarse mediante su efecto inhibitor sobre los microorganismos, por lo que, se usan técnicas de valoraciones microbiológicas o bilógicas como: valoración cilindro placa y valoración turbidimétrica (18) (19).

2.2.2. Unidades y estándares de referencia

La actividad antibiótica se define en unidades o ' μg ' de actividad. La unidad o " μg " de actividad antibiótica se determinó de acuerdo con el estándar maestro federal asignado a ese antibiótico. El USP se calibra en base al estándar maestro. La USP Antibiotic Reference Standard es mantenida y distribuida por U,S Pharmacopeial Convention Inc (18)

El concepto de actividad de " μg " surgió ya que la preparación antibiótica elegida como patrón de referencia consistía en su totalidad en una sola entidad química y, por lo tanto, se asignó una concentración de 1.000 "microgramos" por mg. En algunos de estos casos, después de desarrollar métodos para la producción y purificación de ciertos antibióticos, se obtuvieron preparaciones con una actividad de más de 1000 " μg " por mg. A continuación, se interpreta que estas preparaciones tienen una actividad equivalente al número especificado de ' μg ' para el patrón de referencia básico. Sin embargo, en la mayoría de los casos, " μg " actúa como μg (peso) de una sustancia pura (18)

En algunos casos aparecen complicaciones, por ejemplo, cuando un antibiótico está presente como base libre y como sal, y el "µg" activo se determina basándose sólo en una de estas formas. Sin embargo, cuando un antibiótico consta de varios componentes químicos muy similares, pero con diferentes actividades antimicrobianas, o cuando la potencia de una familia de antibióticos se expresa como patrón de referencia que consta de un solo componente, la mayoría de ellos puede no ser uniforme. En tales casos, la actividad 'µg' se define como una función del criterio principal con una unidad. Por lo tanto, no se debe suponer que la 'µg' de actividad corresponde necesariamente a µg (peso) del antibiótico (18).

2.2.2.1. Patrón Primario

También conocido como estándar primario, es un material que se utiliza como referencia al realizar una evaluación o estandarización. Debe de tener las siguientes características (5)

- Reaccionar rápida y estequiométricamente con el titulante: Permite una visualización más precisa del punto final de la titulación mediante medición volumétrica y cálculos más precisos.
- Ser estable a temperatura ambiente: Las sustancias no deben ser alteradas por la temperatura, en su composición o su estructura ya que conduce a error.
- Ser posible su secado en estufa: Debe ser estable a temperaturas mayores al punto de ebullición del agua para que sea posible su secado.
- Tener un peso equivalente grande. Este parámetro reduce significativamente el error de peso de la muestra.
- Tener elevada pureza. utilizar un estándar que contenga un mínimo de impurezas que puedan interferir con la titulación. En todos los casos, la pureza es superior al 98,5% y se prefiere el 99,9%.
- No debe absorber gases y no debe reaccionar con los componentes del aire. Este hecho hace que se generaren posibles errores, así como el deterioro de la muestra.

- Tener una composición conocida. Conocer la composición estructural y elementos, esto permitirá hacer los cálculos estequiométricos.

Es necesario pesar la cantidad de patrón primario, es recomendable 100 mg (ó 50 mg como mínimo) con la finalidad de reducir el error al mínimo, veamos:

Tomando en cuenta el error absoluto de la balanza: $\pm 0,0001$ g

Error relativo de la pesada:

$$E_r = \frac{E_a}{W} \cdot 100$$

Entonces:

$$W_{min} = \frac{E_a}{E_r} \cdot 100$$

Teniendo en cuenta que un error aceptable es de 0,1% y el error absoluto de la balanza, tenemos:

$$W_{min} = \frac{0,0001}{0,1} \cdot 100$$

Entonces:

$$W_{min} = 0,1 \text{ g} = 100 \text{ mg}$$

Donde:

E_r = Error relativo (%)

E_a = Error absoluto

W = peso del patrón (5)

Los patrones farmacéuticos primarios son producidos y suministrados por organizaciones científicas como la Farmacopea europea (EP), la Farmacopea británica (BP) y la Farmacopea de los Estados Unidos (USP). (6)

2.2.2.2. Patrón Secundario

Se conoce como disolución valorante o estándar secundario. En la mayoría de los casos necesitara del patrón primario para conocer su concentración exacta. Este debe de cumplir algunas características (20)

- Ser estable durante la fase de análisis
- Ser capaz de reaccionar rápidamente
- Producir una reacción completa entre la disolución valorante y el patrón primario como entre la disolución valorante y el analito.
- Eliminar sustancias de la muestra que también pudieran reaccionar con la disolución valorante.
- La reacción debe de ser descrita mediante una ecuación ajustada o balanceada.

Los patrones farmacéuticos secundarios proporcionan a los laboratorios de control de calidad farmacéuticos alternativas prácticas y rentables para la producción y gestión de patrones de trabajo internos. Con trazabilidad múltiple a la USP y/o la EP y doble acreditación según ISO/IEC 17025 e ISO 17034. Los patrones secundarios ofrecen una certificación extensa, una trazabilidad sólida y un ahorro significativo de tiempo. (21)

2.2.3. Medicamento innovador y genérico

2.2.3.1. Medicamento genérico

Un medicamento genérico se puede definir como "todo medicamento que tenga la misma composición cualitativa y cuantitativa en principios activos y la misma forma farmacéutica, y cuya bioequivalencia con el medicamento de referencia haya sido demostrada por estudios adecuados de biodisponibilidad". (22)

Según la FDA "un medicamento genérico es un medicamento creado para ser igual a un medicamento de marca ya comercializado en cuanto a su dosificación, seguridad, potencia, vía

de administración, calidad, características de rendimiento y uso previsto. Estas similitudes ayudan a demostrar la bioequivalencia, lo que significa que un medicamento genérico funciona de la misma manera y proporciona el mismo beneficio clínico que su versión de marca”. (23)

La Organización Mundial de la Salud refiere que, “los medicamentos genéricos se comercializan con el nombre de la sustancia medicinal en cuestión o la denominación común internacional (DCI)”. El medicamento genérico debe demostrar equivalencia terapéutica con el medicamento genérico de referencia. (24)

2.2.3.2. Medicamentos innovadores

Un medicamento innovador es un medicamento que contiene un nuevo ingrediente activo, obtenido a través de la investigación y el desarrollo. La planta de fabricación del titular tiene los derechos de comercialización con una marca registrada. la cual es autorizada sobre la base de documentación de calidad, seguridad y eficacia (19) (21)

Una vez que expira la patente, diferentes laboratorios pueden comercializar libremente los ingredientes activos que se encuentran en medicamentos innovadores. Esto da como resultado un medicamento genérico que es un producto con los mismos ingredientes activos, la misma dosis, la misma forma farmacéutica y las mismas propiedades farmacológicas que el medicamento de marca utilizado como referencia. (10)

Dos medicamentos se consideran bioequivalentes si contienen la misma cantidad del mismo principio activo, están en la misma forma galénica y tienen la misma biodisponibilidad, entonces no muestran diferencias significativas en la cantidad y velocidad de absorción del medicamento. El mismo principio de acción, cuando se toma a la misma dosis y en condiciones de prueba similares. (24)

2.2.4. Análisis inspectivo de los envases mediato e inmediato

El análisis inspectivo de los envases mediato e inmediato es una disposición legal comprendida en “reglamento para el registro, control y vigilancia sanitaria de productos farmacéuticos, dispositivos médicos y productos sanitarios DS016-2011 MINSA y su modificatoria en la DS. 016-2017 MINSA”. (25)

Esta normativa especifica condiciones básica como:

- Condiciones mínimas del envase: estos deben de ser inocuos y debe de garantizar que el producto mantenga sus propiedades. Se especifica a detalle en el artículo 15. (10)
- El rotulado cuyo texto contiene la información del producto como el número de registro sanitario. Se especifica a detalle en el artículo 16. (10)
- Para el reglamento esta información del rotulado debe de encontrarse en idioma español, ser fácilmente legible y con características indelebles. En caso el fabricante lo desea también puede ponerlo en otro idioma. Debe de contener solo la información necesaria. (10)
- Se permite el reacondicionamiento del envase mediato o inmediato solo en caso de que el producto sea importado. Se detalla en el artículo 17. (10)
- Estos rotulados para su comercialización deben de estar aprobados por “Autoridad Nacional de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios (ANM)” así como su comercialización en forma de kits. Se detalla en el artículo 18. (10)
- La fecha de expiración es obligatoria en todos los productos y debe de estar sustentada en estudios de estabilidad. Se detalla en el artículo 19. (10)

2.2.5. Calidad de los medicamentos

En la producción farmacéutica, así como en otros productos de salud relacionados, es esencial implementar una inspección completa del proceso de producción aplicando reglas

establecidas para garantizar que los productos tengan buena calidad. Los productos farmacéuticos tienen actividad biológica y también pueden causar efectos no deseados. (26)

Las actividades de producción y control necesarios se llevan a cabo en materias primas, productos terminados, productos a granel, así como la calibración de equipos y control durante el proceso. En el concepto de garantía de calidad, BPMS es un factor que garantiza que los productos se implementen de manera uniforme y controlada, de acuerdo con los estándares de calidad adecuados para su uso que pretende proporcionar productos de acuerdo con los requisitos médicos. La aplicación de BPM con fabricantes garantiza que todos los lotes farmacéuticos sean producidos con materiales suficientes de calidad, de acuerdo con las especificaciones de la farmacopea, con correcto empacando y etiquetando, así como que sean estables y tengan una biodisponibilidad completa a lo largo de su vida útil. (26)

La información de medicamentos, según la Organización Mundial de la Salud (OMS): "Debe ser clara, precisa, confiable, actualizada, completa y basada en evidencia científica válida". La demanda de información sobre medicamentos está aumentando según la y es una parte integral de los programas de atención farmacéutica.

2.2.6. Registro sanitario

En el marco del libre mercado o comercio, la regulación de las autoridades en materia de registro de medicamentos tiene serias limitaciones. En nuestro entorno, dado que la ley exige el registro automático, la autoridad sanitaria tiene un máximo de 7 días y 8 días para emitir el registro, luego de presentar los requisitos pertinentes. Por otro lado, la agencia de encargada del seguimiento, control y registro de medicamentos en el sector salud, es la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Medicamentos (DIGEMID).

En la actualidad existen 20 000 medicamentos que cuentan con registro sanitario. Los medicamentos genéricos representan los 1/3 de estos mientras que los medicamentos registrados. (26)

2.2.7. Eritromicina

La eritromicina fue descubierta en 1952 por McGuire, en los productos metabólicos de una cepa de *Streptomyces erythreus*. (27)

Es un macrólido que cuenta con un amplio espectro antibacteriano. Su mecanismo de acción es a partir de la difusión a través de la membrana celular bacteriana para juntarse reversiblemente a la subunidad 50S del ribosoma con la finalidad de evitar la síntesis de proteínas del microorganismo. La eritromicina puede ser bacteriostática o bactericida, según la concentración del fármaco en el lugar de la infección y la sensibilidad del organismo en cuestión (27)

La eritromicina A es una eritromicina que consiste en eritronolida A que tiene “2,6-didesoxi-3-C-metil-3-O-metil-alfa-L-ribo-hexopiranosilo y 3,4,6-tridesoxi-3 (dimetilamino) residuos -beta-D-xilo-hexopiranosilo” unidos en las posiciones 4 y 6 respectivamente. Es una eritromicina y una cetona cíclica. Se deriva de una eritronolida A. Es una base conjugada de una eritromicina A (1+). (27)

Características

Se caracteriza por ser un polvo cristalino blanco o ligeramente amarillo. Es soluble en alcohol, cloroformo, acetona y acetato de etilo; ligeramente soluble en éter, cloruro de metileno y agua. (27)

Tabla 01 Propiedades Químicas Eritromicina

Formula Química:	C37H67NO13
Estructura Química:	
Peso molecular:	733,9268
Densidad:	1,209 g/cm ³
Unión proteica:	90 %

Tabla 02 Clasificación FDA Eritromicina

FDA UNII	63937KV33D
Resto activo	ERITROMICINA
Clases farmacológicas	Efectos fisiológicos [PE]: disminución de la actividad de las glándulas sebáceas
Clases farmacológicas	Clase farmacológica establecida [EPC] – Macrólido
Clases farmacológicas	Clase farmacológica establecida [EPC] - Antimicrobiano macrólido
Clases farmacológicas	Estructura química [CS] – Macrólidos
Presión de vapor:	2.12X10-25 mm Hg a 25 ° C (est.)
pH: (solución saturada):	8 a 10,5; pH <4 es destructivo

Índice de refracción:	1.490 (ALPHA), 1.515 (BETA), 1.567 (GAMMA)
Constantes de disociación:	pKa = 8,9
Ligeramente higroscópico	

2.2.7.1. Toxicidad

La DL50 oral de la eritromicina en ratas es de 9272 mg / kg. Información sobre sobredosis
 Los síntomas de una sobredosis pueden incluir diarrea, náuseas, calambres estomacales y vómitos. La eritromicina debe suspenderse inmediatamente en caso de sobredosis. Debe intentarse la eliminación rápida del fármaco no absorbido. Deben iniciarse medidas de apoyo. La eritromicina no se elimina adecuadamente mediante diálisis peritoneal o hemodiálisis. (27)

2.2.8. Ensayos microbiológicos en el control de calidad de medicamentos

La evaluación de antibióticos tiene varios métodos de seguimiento y control. Puede evaluarse mediante técnicas automatizadas o pruebas biológicas. Los bioensayos son métodos diagnósticos que se aplican en forma experimental en organismos vivos con la finalidad de poder determinar los efectos de ciertos agentes físicos y químico. Estas sustancias pueden tener efectos inhibidores o magnificados y se evalúan por las respuestas en el organismo. (muerte, crecimiento, reproducción, multiplicación, cambio morfológico, fisiológico o histológico). (28)

Existen dos categorías de bioensayos:

- a. Biológicos: Se utiliza animales de laboratorio, preparaciones de origen animal y tejidos vivos aislados.
- b. Microbiológicos: se usan hongos, bacterias, virus y levaduras.

Mediante estas pruebas se determina la potencia antimicrobiana de los antibióticos, esto nos permite estudiar ya sea a un medicamento o compararlo con otros en relación con su desempeño, efectividad o características del producto. (26)

Existen varios factores a considerar, estos son el microorganismo, la concentración, el medio de cultivo, la temperatura y el tiempo de incubación. Todos los mencionados pueden influir de manera positiva o negativa en la prueba. (26)

Además, la precisión de estos análisis difiere de las pruebas químicas. La precisión de ± 20 del valor real es muy buena y ± 10 es excelente en el ensayo biológico, debido al alto contraste. Existen estándares de referencia para evitar el error por la variación animal durante los ensayos biológicos. (29)

2.2.9. Valoración microbiológica de antibióticos

Se realiza mediante un proceso de comparación en condiciones similares de ensayo, se valora tanto la inhibición de la multiplicación por concentraciones que se identificaron como el efecto inhibitorio producido por las diluciones del antimicrobiano estudiado, cuya finalidad es revelar la verdadera actividad antimicrobiana del producto. (29)

Las sustancias de referencia que se utiliza son prototipos ya estandarizados para estos ensayos microbiológicos con una potencia o actividad regulada de forma internacional. (29)

El diseño de investigación debe poder validar el modelo matemático basado en la fórmula de cálculo de potencia. Si se elige un modelo de línea paralela, las dos líneas formadas por el logaritmo dosis y la respuesta correspondiente a la preparación de la muestra y la preparación de control deben ser paralelas. También debe ser lineal sobre el rango de dosis utilizado en el cálculo. Además, ambas líneas deben tener una pendiente significativa. Estas condiciones deben verificarse mediante una prueba de probabilidad de validez $p = 0,05$. (29)

Para determinar si un antibiótico cumple con los requisitos de eficacia, la evaluación debe repetirse y los resultados deben recopilarse estadísticamente hasta que se logre la precisión

deseada. El resultado debe de encontrarse en el límite de confianza expresado como porcentaje ($P = 0,95$) en el intervalo de potencia. (29)

Con esta finalidad existen 2 métodos:

Método de difusión en agar o en placa: Se utilizan placas agar con microorganismos, donde se le inocula un antibiótico que difunde, esto producirá halos que inhiben el crecimiento bacteriano cuyo tamaño es medido con la finalidad de cuantificar la concentración y potencia del antibiótico aplicado.

El método turbidimétrico: Para realizarlo se preparan medios líquidos con microorganismos estandarizados. Posterior, se inocula el antibiótico en diferentes concentraciones y se deja la muestra en un periodo de incubación. Al finalizar se mide la turbidez con el espectrofotómetro que nos dirá la potencia del antibiótico para el posterior análisis de los datos.

En ambas pruebas se debe de obtener un intervalo de concentración a partir de las curvas dosis respuesta para posteriormente aplicar los métodos estadísticos.

Para poder expresar la potencia antibiótica la unidad de medida según estándares internacionales es unidades o μg de actividad. No se debe suponer que la unidad debe corresponder a los μg (peso) del antibiótico. (29)

2.2.9.1. Método turbidimétrico o ensayo en tubo:

Se basa en la incubación de cultivos líquidos en microorganismos sensibles a antibióticos en una concentración conocida. Después de un tiempo adecuado, el crecimiento se detiene y se evalúa mediante mediciones de turbidez. (29)

Se utiliza un espectrofotómetro o colorímetro para medir el cambio de densidad óptica, dependiendo de si la turbidez provocada por el crecimiento de microorganismos es mayor o menor, evitando así la potencial subjetividad de los resultados, se mide en la escala de parámetros de MacFarland. La base cuantitativa de la prueba es “la relación entre la concentración de antibióticos y la densidad óptica del medio de cultivo”. Se utiliza cotidianamente

en el laboratorio. El fundamento en común es medir la cantidad de luz transmitida o dispersada por medio del cultivo bacteriano. Es importante tener en cuenta efecto Tyndall así como partículas suspendidas en agua tienden a dispersar la luz, las suspensiones bacterianas tienden a producir el mismo efecto. Dentro de un cierto límite, la dispersión de la luz es proporcional a la masa del cultivo. (29)

2.2.9.2. Espectrofotómetro:

Es un dispositivo que mide la densidad óptica en base a la absorbancia de la luz transmitida a través de una suspensión. Para analizar el valor de una muestra con la masa bacteriana, se debe generar una curva de calibración para correlacionarlos. La cantidad de luz dispersa es proporcional al tamaño total de partícula y la longitud de onda incidente, la sensibilidad de esta tecnología aumenta en longitudes de onda cortas.

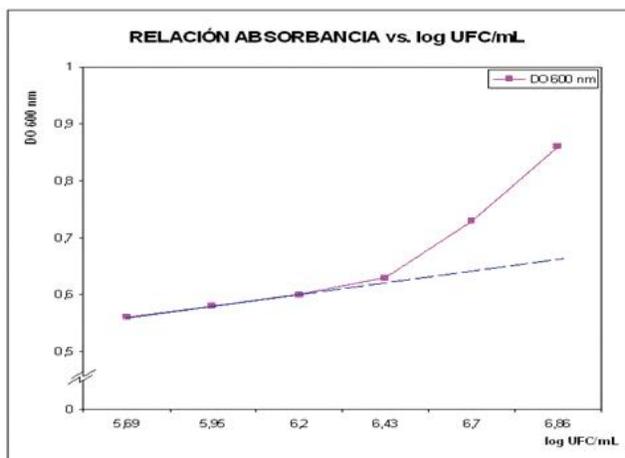
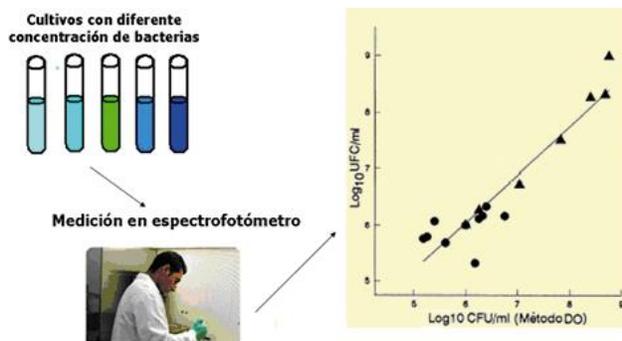


Figura 1: Fundamento del método turbidimétrico, con lecturas en el espectrofotómetro, mostrando la relación directa entre las lecturas y la población microbiana (29)

2.2.9.3. Estimación de la actividad (potencia) de la muestra

Se debe de promediar los valores de transmitancia para la muestra, así como determinar la concentración interpolando la línea dosis respuesta. El cálculo se obtiene de: “multiplicar la concentración obtenida por el factor de dilución para obtener la potencia del antibiótico en la muestra”.

2.2.9.4. Método difusión en agar o de difusión en placa:

Se utilizan medios de cultivo agar con microorganismos estandarizados que son sensibles, donde se le inocula una muestra del antibiótico a estudiar, este difunde a través de la placa. Se comparan las diferentes medidas de reactivos en placas con un medio de cultivo estándar con los microorganismos apropiados. Las placas pasan por un proceso de incubación que depende de la bacteria que se requiere en el proceso. Durante este proceso, el fármaco se esparce desde su tanque mientras los microorganismos aumentan. El resultado de este proceso es un área clara o también conocido como halo de inhibición del crecimiento bacteriano. La concentración mínima que es capaz de inhibir el crecimiento bacteriano en el cultivo se denomina concentración crítica del antibiótico y es el límite de la zona de inhibición. (29)

Se debe ser muy precisos para medir los halos de inhibición, se utiliza instrumentos de ayuda como una regla y un sistema de proyección que amplía la imagen. El fundamento estadístico para esta prueba se basa en “la relación entre el diámetro de la zona de inhibición y la concentración del antibiótico”. En la mayoría de los casos la determinación de la sensibilidad por este medio resulta ser suficiente. En algunos casos es deseable determinar la MIC midiendo la turbidez. (29)

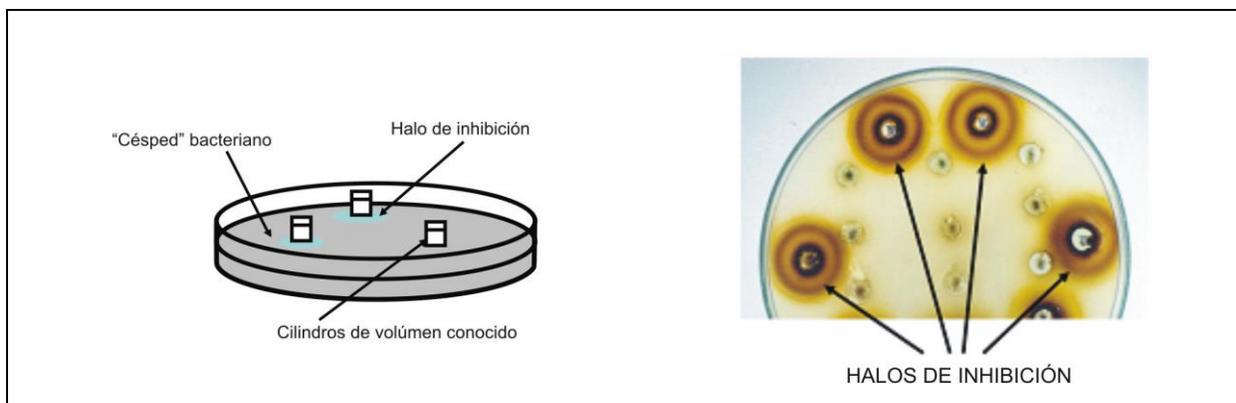


Figura 2: Fundamento del método de difusión en placa, indicando con las flechas la formación de los halos de inhibición en el “césped bacteriano”.

Comparación de ambos métodos de evaluación de actividad antimicrobiana

CILINDRO PLACA	TURBIDIMETRÍA
Mayor facilidad de operación	Mayor complejidad de operación
Igual tiempo de incubación	Igual tiempo de incubación
Placas iguales fondo plano	Tubos con igual diámetro y espesor
Placas se preparan en superficie plana	La medición del volumen del medio debe ser muy cuidadosa
La muestra (antibiótico) debe difundir	Antibiótico (muestra) debe solubilizarse
La muestra no debe precipitar ni absorberse	La muestra no debe dar color o turbidez
En caso de mezclas se pueden evitar interferencias ajustando las condiciones de difusión	No deben emplearse microorganismos que formen aglomerados
Error subjetivo de lectura	La contaminación del inóculo es crítica

(30)

2.10. Glosario de términos

Biodisponibilidad. - Velocidad y cantidad con la cual la fracción activa es absorbida desde la forma farmacéutica y se encuentra disponible en forma inalterada en la circulación general. Se asume, en consecuencia, que, en un mismo individuo, una concentración plasmática esencialmente similar en el curso del tiempo resultará en una concentración esencialmente similar en el sitio de acción (19).

Bioequivalencia. - Comparación de las biodisponibilidades de un medicamento multifuente y un producto de referencia. Dos medicamentos son bioequivalentes si son equivalentes o alternativas farmacéuticos y sus biodisponibilidades, en términos de concentración máxima ($C_{m\acute{a}x}$), tiempo máximo ($t_{m\acute{a}x}$) y grado de absorción (área bajo la curva - AUC), después de su administración en la misma dosis molar, bajo las mismas condiciones son similares a tal punto que cabe prever que sus efectos serán esencialmente los mismos (19).

Calidad. - es el conjunto de medidas que deben adaptarse con el fin de asegurar que los productos farmacéuticos sean de la calidad requerida para el uso al que están destinados. Donde se aseguran que los productos farmacéuticos están diseñados y elaborados de tal forma que se tengan en cuenta los requerimientos de las BPM (19).

Cultivo de Agar. - medio de cultivo capaz de mantener vivos los microorganismos por un periodo prolongado, sin alterar su concentración (29).

Eritromicina. - Eritromicina es una mezcla de antibióticos macrólidos producidos por una cepa de *Streptomyces erythreus*. (27)

Estequiometría. - cálculo de las relaciones cuantitativas entre los reactivos y productos en el transcurso de una reacción química (19).

Espectrofotómetro: Es un dispositivo que mide la densidad óptica en base a la absorbancia de la luz transmitida a través de una suspensión (30).

Eficacia. - Aptitud de un medicamento, determinada por métodos científicos, para producir los efectos propuestos. La eficacia es aquella propiedad intrínseca de cada fármaco que define qué tan “bueno” es el agonista (19).

Equivalente farmacéutico: medicamentos que contienen la misma cantidad molar de ingrediente farmacéutico activo, en la misma forma farmacéutica, igual vía de administración y cumplen con estándares de calidad comparables (19).

Equivalente terapéutico: Equivalentes farmacéuticos que después de la administración en la misma dosis molar, sus efectos con respecto a eficacia y seguridad serán esencialmente los mismos (19).

Medicamento. - El medicamento se puede definir como toda sustancia medicinal, así como sus asociaciones, destinadas a su utilización en el hombre y en los animales que se presenta dotada de propiedades para prevenir, diagnosticar, aliviar o curar enfermedades o dolencias, o para modificar funciones corporales o el estado mental (19).

Medicamento Genérico. - Es el nombre de un fármaco que no es identificado con marcas de fábrica, que posee el mismo principio activo, la misma forma farmacéutica, la misma composición y el mismo efecto terapéutico que el medicamento original que le sirve de referencia; y se comercializan una vez expirado el plazo de protección que confiere la patente (19).

Medicamento de Marca Comercial. - Es el medicamento con nombre de fantasía, propuesto por el laboratorio productor de un medicamento, debidamente autorizado por la autoridad sanitaria. También denominado marca registrada, se lo identifica como propiedad exclusiva de una determinada compañía (19).

Turbidimetría. - es el proceso de medir la pérdida de intensidad de la luz transmitida debido al efecto de dispersión de las partículas suspendidas en ella (30).

Cepas certificadas (ATCC).- Es un material biológico de referencia certificado. La colección certifica que se suministra una determinada cepa, que es un cultivo puro, y que se han observado las convenientes pruebas morfológicas, bioquímicas y moleculares correspondientes.

(30)

CAPITULO III
MATERIALES Y MÉTODOS

3. Materiales

3.1. Materiales biológicos

- Cepas certificada de *Micrococcus luteus* ATCC 4698

3.2. Materiales, equipos y reactivos

3.2.1. Producto farmacológico

- Eritromicina (estolato, etilsuccinato) 250/5mL. Genérica de laboratorios nacionales e internacionales.
- Medicamento Innovador: Ilosone
- Estándar: secundario de eritromicina 1ug/mL

3.2.2. Materiales de laboratorio

- Tubos de ensayo de 5 y 10 mL.
- Vasos de precipitados de 150, 250, 500 Y 1000 mL.
- Pipetas de 1mL, 5mL, y 10mL.
- Fiolas de 25, 50, 100mL, 250 y 500 mL.
- Probetas de 50, 100, 250 y 1000mL.
- Baguetas
- Pizetas
- Placas Petri 50, 100, 250 y 500mL
- Agujas y asas de siembra
- Matraz de erlenmeyer 25, 50, 100mL
- Micropipetas
- Pipetas volumétricas
- Papel filtro whatman Numero 04

3.2.3. Solventes y reactivos

- Agua bidestilada
- Fosfato dibásico de potasio 16,73 g.
- Fosfato monobásico de potasio 0,523 g.
- Metanol 10 mg/mL.
- Agar tripticasa soya
- Ácido fosfórico 18 N
- Hidróxido de potasio 10N
- Formaldehido

3.2.4. Equipos e instrumentos

- Balanza analítica con precisión 0,01 g.
- Termómetro estándar de mercurio de -10 °C a 100 °C graduación de 0,1 °c
- Espectrofotómetro con variación de longitud de onda de 530 o de 580 nm.
- pH metro digital
- Incubadora de 50L temperatura ambiente + 5 °C a 70 °C
- Esterilizador 10L T° Quirúrgica 30' – 180 °C
- Baño isotérmico profundidad de 15 cm T° ambiente +5 °C a 99.9 °C
- Autoclave volumen de 18L 0.05 – 0.14 Mpa

3.2.5. Otros

- Algodón
- Barbijos
- Gorros
- Guantes
- Lentes
- Batas estériles

- Bolsas de Bioseguridad
- Papel Kraft
- Jeringas de 1, 5 y 10 mL
- Guantes estériles
- Plumón indeleble
- Cinta masking
- Gasa estéril
- Mechero de bunsen
- Soporte universal
- Pinzas

3.3. Infraestructura.

Laboratorios de la Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional San Antonio Abad del Cusco. Av. de La Cultura 773, Cusco.

3.4. Diseño metodológico

3.4.1. Tipo de estudio:

El estudio es:

Descriptivo. - la finalidad del estudio fue describir un fenómeno no buscar una posible relación causa - efecto

Observacional. - no manipulamos variables, no ejercemos un control directo

De Corte Transversal, porque se realizó en un momento específico.

Prospectivo, ya que la recolección de datos se realizará mientras ocurren los fenómenos.

3.5. Población y muestra

3.5.1. Población

Todos los productos que contengan Eritromicina 250 mg/5 mL suspensión oral genérica, en el mercado farmacéutico nacional, actualmente son 12 laboratorios que ofertan Eritromicina 250 mg/5 mL suspensión oral genérica. (31)

3.5.2. Muestra

Para calcular el Tamaño de muestra para estimar la proporción de la población utilizaremos la fórmula propuesta por Murray y Larry al tener un universo finito de 12 marcas de eritromicina.

Para calcular el tamaño de la muestra de una población, se debe de considerar los mismos factores que en el caso de la media. La fórmula que nos permite determinar el tamaño de la muestra es la siguiente:

$$n = \frac{N z_{\alpha/2}^2 P(1-P)}{(N-1)e^2 + z_{\alpha/2}^2 P(1-P)}$$

Donde:

$z_{\alpha/2}$: z correspondiente al nivel de confianza elegido

P: proporción de una categoría de la variable

e: error máximo

N: tamaño de la población

En el estudio se tomó como población, muestras de Eritromicina 250 mg/5mL genérica que tenían registro sanitario nacional en DIGEMID. Se encontraron 12 marcas de eritromicina 250mL/5mL genérica registradas. Calculando el tamaño de muestra con un nivel de confianza del 95%, desviación estándar del 0,5 y un error del 0,3%.

$$n = \frac{N z_{\alpha/2}^2 P(1-P)}{(N-1)e^2 + z_{\alpha/2}^2 P(1-P)}$$

$$n = \frac{12(1,96)^2(0,5)(0,5)}{(12-1)(0,3)^2 + (1,96)^2(0,5)(0,5)} = 5.90894176$$

$n = 6$

n= 5.96, redondeando nuestra muestra es 6 laboratorios que oferten eritromicina 250 mg/5 mL suspensión oral genérica, elegidos por sorteo anexo 07.

Para estudio se tomaron 3 lotes de cada laboratorio, haciendo un total de 18 muestras de Eritromicina 250mg/5mL.

La selección las muestras: se realizó por muestreo aleatorio simple.

Codificación de las muestras: Las muestras fueron codificadas según el Anexo 1.

3.6. Metodología

- Para determinar la potencia antibiótica se utilizó el método turbidimétrico y el método de cilindro placa, para lo cual se prepararon soluciones madre, disoluciones del estándar, disoluciones de las muestras e inóculos.
- Por el método turbidimétrico se preparó el inóculo hasta lograr la relación dosis respuesta logrando que la dosis media estándar tenga la absorbancia mínima requerida.
- Para la determinación de la potencia antibiótica por el método de cilindro placa, se preparó las placas de Petri con el medio de cultivo y el inóculo indicado
- Para el análisis se emplearon materiales certificados debidamente calibrados. Se cumplió con las normas de bioseguridad establecidas evitando así, la contaminación de los materiales, medios de cultivo, microorganismos, muestras instrumentos y otros.
- Los resultados obtenidos se analizaron usando el software SPSS 26, primero se utilizaron los estadísticos descriptivos, para lograr evidenciar las diferencias o asociaciones se utilizó la estadística inferencial con el chi-cuadrado. Posteriormente con los valores de absorbancia obtenidos, se determinó mediante regresión lineal, una curva estándar donde se graficaron los valores de absorbancia de las muestras de los medicamentos genéricos e innovador y se comparó las concentraciones obtenidas para determinar la potencia antibiótica de las muestras en estudio.

- Para el análisis inspectivo evaluará el Rotulado mediato, Inmediato e inserto de las muestras problema y registrará en la ficha respectiva (anexo N° 3,4 y 5).

3.7. Diseño de la investigación

La investigación es de tipo descriptivo, observacional, transversal prospectivo, no experimental

3.7.1. Diseño del estudio

El diseño muestra la comparación de la potencia antibiótica determinada por valoración en cilindro placa y método turbidimétrico de las 6 muestras del estudio.

Donde:

P: potencia antibiótica

M1, M2, M3, M4, M5, M6: Muestras de Eritromicina 250mg/5mL suspensión

O1: valoración de potencia antibiótica por valoración en cilindro placa

O2: valoración por método turbidimétrico

\cong o \neq : semejanza o diferencia entre los datos de O1 y O2

3.7.2. Diseño para la evaluación de la potencia antibiótica

P	(M1O1)	(M2O1)	(M3O1)	(M4O1)	(M5O1)	(M6O1)
	\cong o \neq					
	(M1O2)	(M2O2)	(M3O2)	(M4O2)	(M5O2)	(M6O2)

3.7.3. Criterios de selección

3.7.3.1. Criterios de inclusión

- Se incluyó muestras de Eritromicina (estolato, etilsuccinato) en forma de suspensión oral de 250mg/5mL.
- La muestra debe estar registrada en el observatorio de productos farmacéuticos de la DIGEMID.
- Se incluyeron las muestras que salieron sorteadas

3.7.3.2. Criterios de exclusión

- Se excluyeron muestras de eritromicina con fechas de vencimiento no vigentes.
- Se excluyeron las muestras que no fueron sorteadas

3.7.4. Análisis inspectivo

Evaluación del rotulado inmediato:

Para la evaluación del Rotulado Inmediato, mediato e inserto, se tomó en cuenta las condiciones precisadas en el “Reglamento para el registro, control y vigilancia sanitaria de productos Farmacéuticos, dispositivos médicos y productos sanitarios”, creada por un comité de expertos a nivel nacional, aprobado por D.S. N° 016-2011-S.A.

Evaluación del rotulado inmediato:

Se evaluó el Rotulado Inmediato de las muestras problema y registró en la ficha respectiva (Anexo N° 3).

Evaluación del rotulado mediato:

Se evaluó el Rotulado mediato de las muestras problema y registró en la ficha respectiva (anexo N° 4,).

Evaluación del inserto:

Se evaluó el Inserto de las muestras problema y registró en la ficha respectiva (anexo N° 5).

3.7.5. Técnicas e instrumentos de recolección de datos

Las herramientas de recolección de datos que se aplicaron en el estudio fueron:

- Para la determinación de la potencia antibiótica: Los datos fueron registrados en una base de datos excel, para posterior análisis.
- Para el análisis inspectivo: la evaluación del Rotulado Inmediato, mediato e inserto, se elaboró una Ficha técnica de recopilación de datos, instrumento que ordenó y categorizó los condiciones mínimas del envase inmediato, mediato e inserto, para la aprobación de un producto farmacéutico, la ficha se elaboró en base a las precisiones que figuran en el “Reglamento para el registro, control y vigilancia sanitaria de productos Farmacéuticos, dispositivos médicos y productos sanitarios”, creado por un comité de expertos a nivel nacional, y aprobado por D.S. N° 016-2011-S.A., cuyo uso y aplicación fue implementado por la DIGESA; por tanto, es una ficha validada y de uso nacional por decreto supremo.

3.7.6. Instrumentos para el análisis y procesamiento de datos

- Determinación de la potencia antibiótica: Para el análisis estadístico, los datos ingresados fueron transportados, de la base de datos creada en Excel a una base de datos en el paquete estadístico Software Statistical Package for the Social Sciences o paquete estadístico para ciencias sociales (SPSS) en su versión 26.0 en español.
- Para las variables cuantitativas continuas se calculó las medidas de tendencia central y de dispersión, para las variables cualitativas categóricas se determinó su distribución de frecuencia, porcentaje y gráficos de distribución.
- Posteriormente se determinó la curva estándar de Eritromicina 250 mg/5 mL suspensión oral del innovador y de los productos genéricos, con este resultado se procedió a realizar los cálculos matemáticos necesarios para determinar la potencia antimicrobiana por el método difusión en agar y método turbidimétrico. Finalmente se compararon de los resultados de la

potencia antimicrobiana de Eritromicina, suspensión oral innovador frente a las muestras genéricas.

- Adicionalmente, se usó la estadística inferencial, para establecer las relaciones entre las variables, diferencias y asociaciones entre los grupos, mediante la prueba del Chi-cuadrado o Chi-cuadrado de Pearson, se trabajó con un nivel de confianza de 95% y se consideró como nivel de significancia estadística $p < 0.05$.
- Análisis inspectivo: Los datos registrados en la ficha técnica, resultantes del análisis inspectivo del rotulado mediato, inmediato e inserto de los productos problema, se sometieron a un análisis estadístico de tipo descriptivo

3.8. Operacionalización De Variables

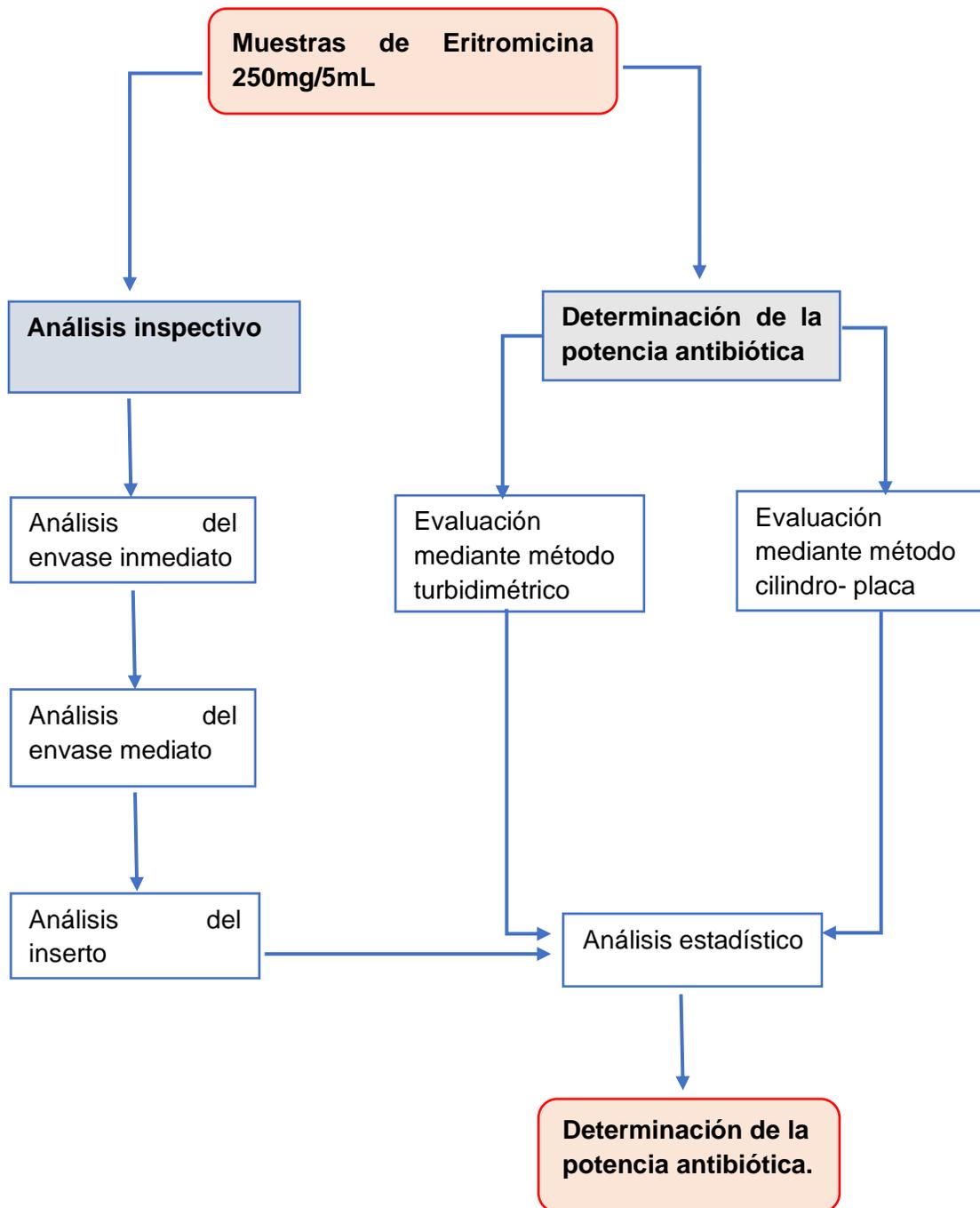
VARIABLE INDEPENDIENTE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	TIPO DE VARIABLE	EXPRESIÓN FINAL	ESCALA DE MEDICIÓN	FORMA DE MEDICIÓN	INSTRUMENTO
Suspensión oral de Eritromicina genérica 250mg/5ml.	Medicamento comercializado exclusivamente con su denominación común internacional (DCI)	Cualitativa	Medicamento Genérico Medicamento innovador	Nominal	Directa	Determinación del producto genérico o especialidad farmacéutica
Porcentaje de potencia antibiótica	Capacidad de acción antibiótica por unidad de peso.	Cuantitativa	Porcentaje de potencia antibiótica.	De Razón	Indirecta	Espectrofotómetro UV- Visible con filtro de 530nm.
VARIABLE NO IMPLICADAS	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	TIPO DE VARIABLE	EXPRESIÓN FINAL	ESCALA DE MEDICIÓN	FORMA DE MEDICIÓN	INSTRUMENTO
Lote de Eritromicina genérica 250m/5MI	El lote de producción es una determinada unidad de medida de fabricación de un conjunto que se planifica y se fabrica con referencia a un número.	Cualitativa	Lote de Eritromicina genérica 250mL/5mL	Nominal	Directa	Mediante la revisión del producto farmacéutico, Ficha técnica, anexo 3,

Fecha de vencimiento	Esta información indica hasta qué día, mes y año puede ser consumido o usado el producto en óptimas condiciones. Una vez superada dicha fecha, el contenido del envase puede resultar nocivo para la salud	Cualitativa	- Vigente - No vigente	Nominal	Directa	Mediante la revisión del producto farmacéutico, Ficha técnica, anexo 3,
Características del rotulado del envase inmediato	Es el recipiente o envoltura dentro del cual se coloca directamente el producto en una forma de presentación determinada.	Cualitativa	- Cumple - No cumple.	Nominal	Directa	Mediante la revisión de cumplimiento de los requisitos consignados en la Ficha técnica, anexo 3,
Características del rotulado del envase mediato	Es el recipiente, envoltura, o material de empaque dentro del cual se coloca el envase inmediato y que es usado para la distribución y/o comercialización de un producto.	Cualitativa	- Cumple - No cumple	Nominal	Directa	Mediante la revisión de cumplimiento de los requisitos consignados en la ficha técnica, anexo 4.

Características del rotulado del inserto	Toda información impresa relativa al producto, que se adhiere a su envase o lo acompaña	Cualitativa	- Cumple - No cumple.	Nominal	Directa	Mediante la revisión de cumplimiento de los requisitos consignados en la ficha técnica, anexo 5.
--	---	-------------	--------------------------	---------	---------	--

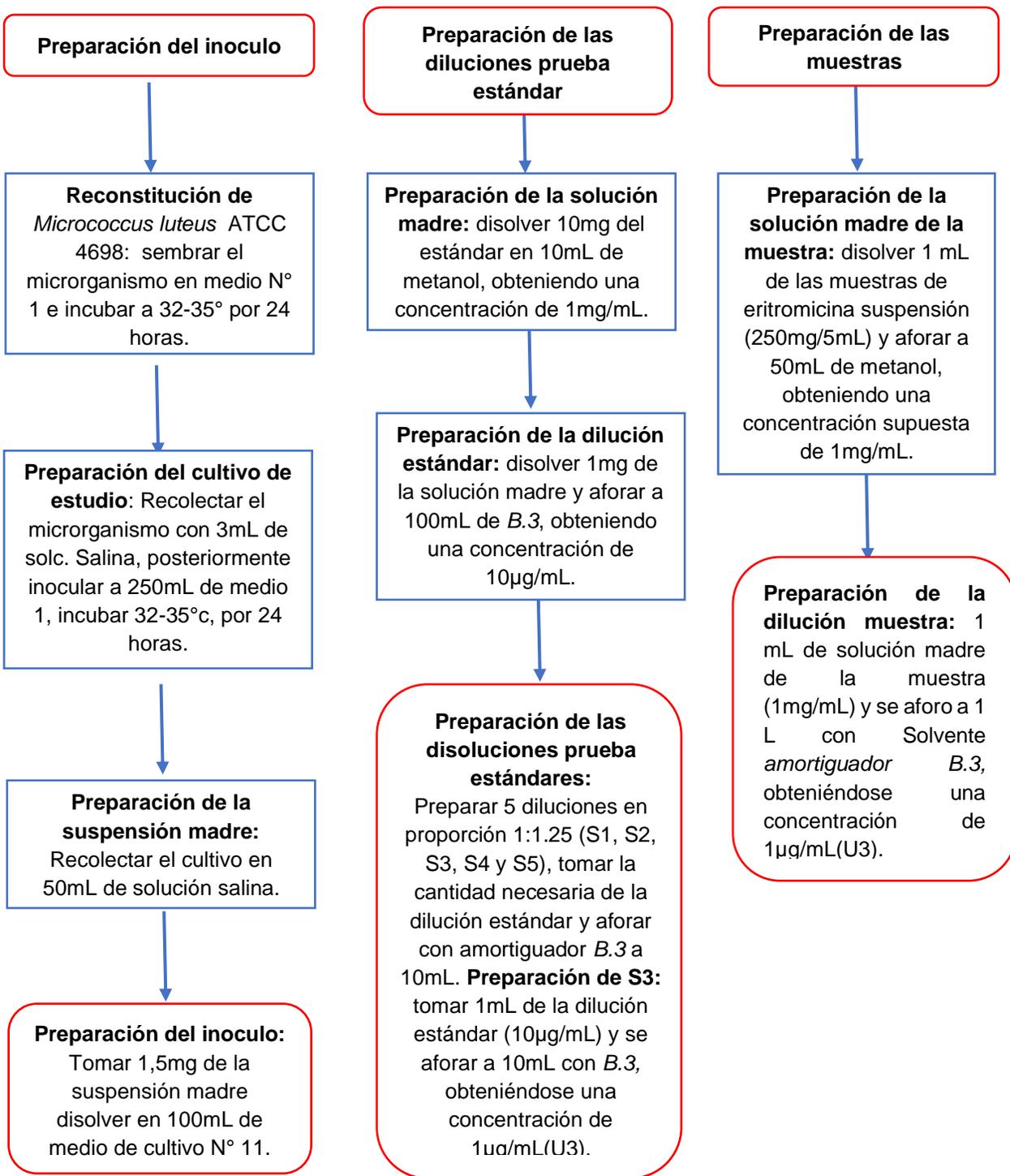
3.9. Procedimiento

3.9.1. Diagrama de la Investigación



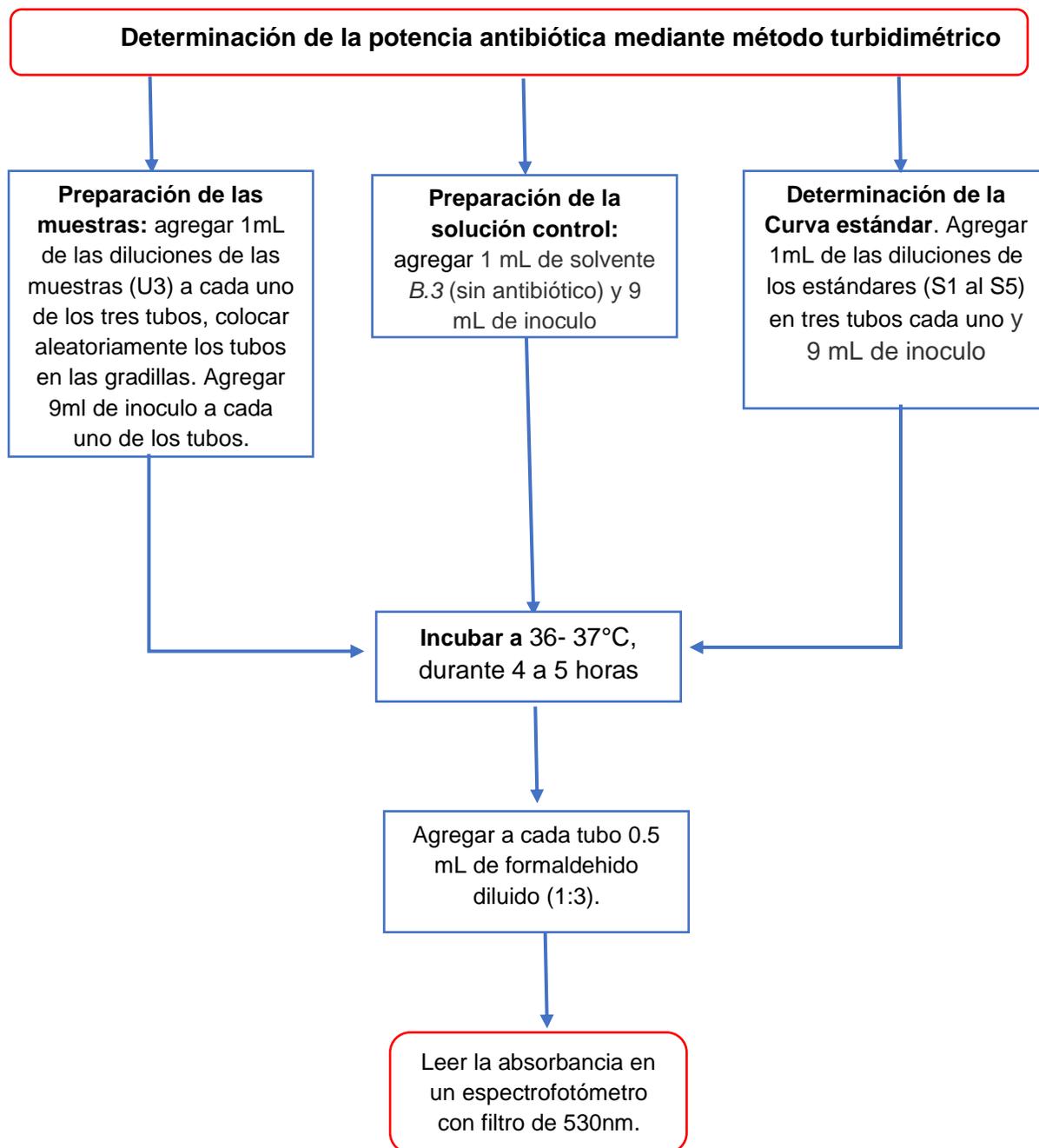
Fuente: Elaboración propia de Los autores.

3.9.2. Flujoograma: Preparaciones de inóculo, diluciones estándar y muestras



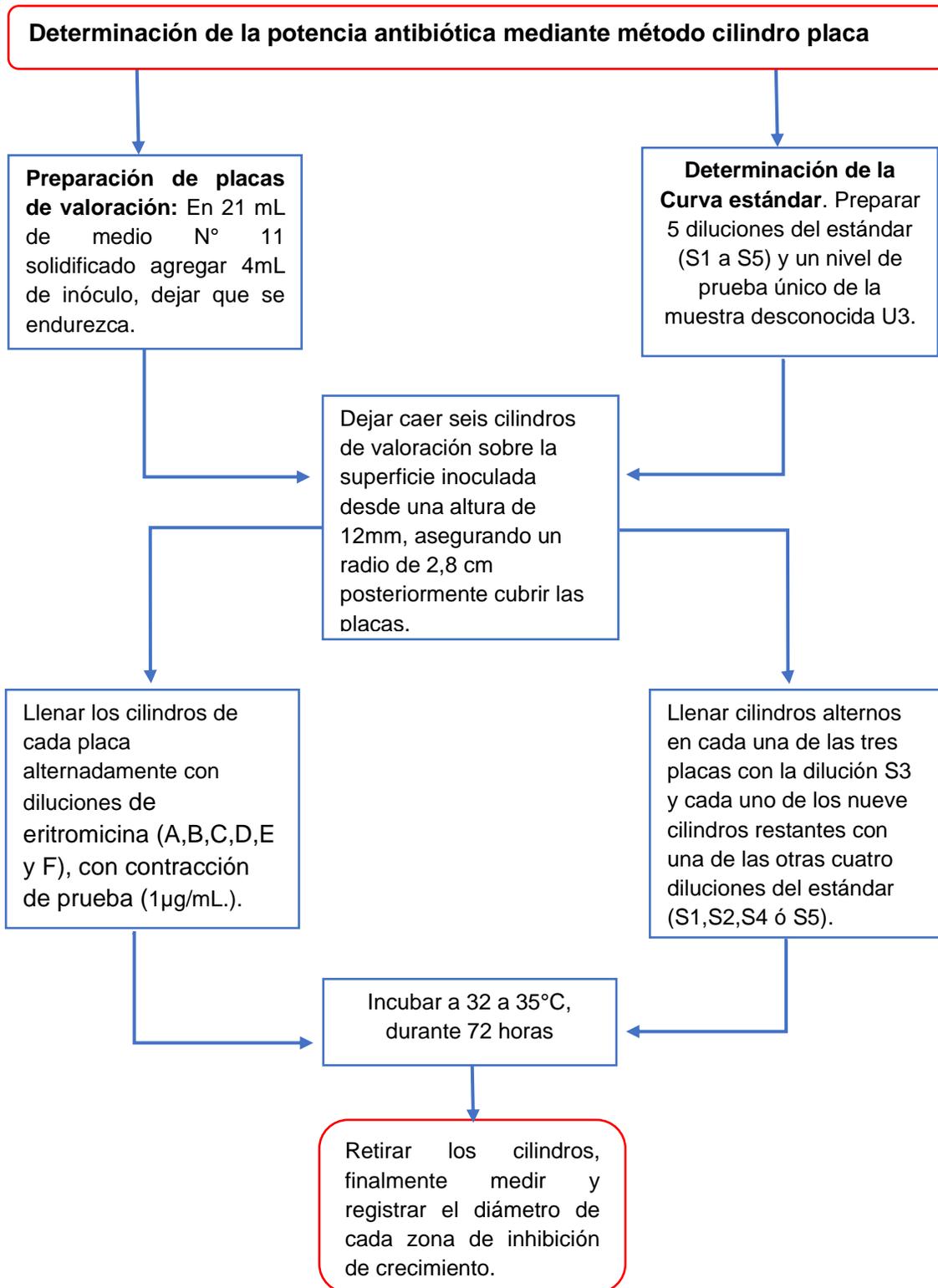
FUENTE: Adaptado de USP. USP 39 NF34. 39th ed.: The United States Pharmacopeial Convention; 2016

3.9.3. Flujograma: Determinación de la potencia antibiótica mediante método turbidimétrico



FUENTE: Adaptado de USP. USP 39 NF34. 39th ed.: The United States Pharmacopeial Convention; 2016

3.9.4. flujograma: Determinación de la potencia antibiótica mediante método cilindro



FUENTE: Adaptado de USP. USP 39 NF34. 39th ed.: The United States Pharmacopeial Convention; 2016

CAPÍTULO IV

4. ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

En el presente capítulo se presentan los resultados, análisis e interpretación de los datos obtenidos durante la determinación, comparación de la potencia antibiótica y análisis inspectivo de Eritromicina 250mg/5mL suspensión oral, medicamento innovador y genérico frente al estándar secundario de Eritromicina 250mg/5mL por el método turbidimétrico y método de cilindro placa.

4.1. Determinación de la potencia antibiótica mediante el método turbidimétrico

4.1.1. Lecturas de absorbancia obtenidas luego del análisis

Tabla N° 03: Lectura de absorbancia de las 5 diluciones estándares.

Estándar	Concentración Unidades físicas (µg/mL)	Absorbancia	Absorbancia promedio	Desviación estándar
S1	1.56	0.498	0.498	0.0005
S1		0.499		
S1		0.498		
S2	1.25	0.508	0.503	0.0043
S2		0.501		
S2		0.500		
S3	1.00	0.506	0.503	0.0020
S3		0.503		
S3		0.502		
S4	0.80	0.526	0.523	0.0025
S4		0.523		
S4		0.521		
S5	0.64	0.534	0.5316	0.0040
S5		0.527		
S5		0.534		

Dónde: S1, S2, S3, S4 y S5: estándares empleados en el análisis

Fuente: Elaboración propia.

Análisis

La tabla N° 03 muestra la absorbancia de las diluciones de los 5 estándares, cada uno con 3 repeticiones a la misma concentración, luego de realizar su inoculación con el microorganismo *Micrococcus luteus* (ATCC 4698) y posterior inactivación con Formaldehído diluido. Además, se evidencia la absorbancia promedio de cada uno de los 5 estándares, así como su desviación estándar. Como se puede observar no existe marcada variación en la desviación estándar, además, tiende a cero.

Interpretación

Se evidencia que existe una relación inversamente proporcional entre la concentración y la absorbancia de la dilución de los estándares. Esto se debe al fundamento fisicoquímico que la absorbancia depende directamente de la concentración de la sustancia que se estudia, por lo que, a mayor concentración de eritromicina, menor proliferación de *Micrococcus luteus*, en consecuencia, la lectura de absorbancia será menor.

4.1.2. Lecturas de absorbancia obtenidas de las muestras problema

Tabla N° 04: Lecturas de absorbancia obtenidas de las muestras problema

Muestra	Concentración µg/mL	Absorbancia	Absorbancia promedio	Desviación estándar
A1	1	0.509	0.513	0.0037
A2	1	0.516		
A3	1	0.515		
B1	1	0.515	0.514	0.0015
B2	1	0.516		
B3	1	0.513		
C1	1	0.514	0.513	0.0010
C2	1	0.513		
C3	1	0.512		

D1	1	0.513	0.514	0.0015
D2	1	0.515		
D3	1	0.516		
E1	1	0.515	0.513	0.0015
E2	1	0.514		
E3	1	0.512		
F1	1	0.518	0.513	0.0058
F2	1	0.516		
F3	1	0.507		
I1	1	0.508	0.510	0.0025
I2	1	0.513		
I3	1	0.510		

Dónde: A1, A2, A3, B1, B2, B3, C1, C2, C3, D1, D2, D3, E1, E2, E3, F1, F2, F3. Muestras problema empleadas en el análisis. I1, I2, I3 medicamento innovador

Fuente: Resultados de la valoración (Microsoft Excel). Elaboración propia.

Análisis:

La tabla N° 04 evidencia las lecturas de absorbancia de las diluciones de las 6 muestras preparadas de eritromicina genérica y del innovador, cada uno con 3 repeticiones, luego de realizar su inoculación con *Micrococcus luteus* (ATCC 4698), y posterior inactivación del crecimiento bacteriano con formaldehído diluido. Los resultados obtenidos de la lectura de absorbancia de las muestras estudiadas determinan que las muestras B y D dieron la mayor absorbancia promedio de 0,514. Además, tanto la muestra C como I presentaron lecturas de absorbancia más baja de 0,513 y 0.510 respectivamente.

Interpretación:

Las muestras se prepararon con la misma metodología que S3, por lo que, tienen una concentración hipotética de 1 µg/mL en unidades físicas. Asimismo, en la tabla se

muestra que, la desviación estándar resultó no significativa, ya que los promedios de las lecturas de absorbancias no varían marcadamente.

Las lecturas de absorbancia obtenidas fueron levemente diferentes, esto pudo deberse a los diversos procesos de producción de los laboratorios de los cuales provienen las muestras.

4.1.3. Determinación de la curva estándar

Tabla N° 05: Datos utilizados para generar la línea de la curva estándar correspondiente al análisis de las diluciones del estándar.

Estándar	Repetición	Concentración ($\mu\text{g/mL}$)	Log10_concentración	Absorbancia
S1	1	1.56	0.193	0.498
S1	2	1.56	0.193	0.499
S1	3	1.56	0.193	0.498
S2	1	1.25	0.096	0.508
S2	2	1.25	0.096	0.501
S2	3	1.25	0.096	0.500
S3	1	1.00	0.000	0.506
S3	2	1.00	0.000	0.503
S3	3	1.00	0.000	0.502
S4	1	0.80	-0.096	0.526
S4	2	0.80	-0.096	0.523
S4	3	0.80	-0.096	0.521
S5	1	0.64	-0.193	0.534
S5	2	0.64	-0.193	0.527
S5	3	0.64	-0.193	0.534

Dónde: S1, S2, S3, S4 y S5: estándares empleados en el análisis

Fuente: Resultados de la valoración (Microsoft Excel). Elaboración propia.

Interpretación:

La tabla N° 05 nos muestra el logaritmo decimal de cada una de las concentraciones de las diluciones del estándar y su correspondiente absorbancia. En base a estos datos se elaboró la curva estándar, la técnica de modelo estadístico empleado fue la regresión simple.

Determinación de la ecuación de la curva estándar por regresión simple: Absorbancia Vs. Log10_Concentracion (grafico 01)

Datos:

- Y: Absorbancia
- X: Log10_Concentración
- Ecuación Lineal: $Y = a + b \cdot X$

La grafica es una recta generada por la ecuación que correlaciona ambas variables:

$$Y=0.512-0.0889X$$

$$\text{Absorbancia} = 0.512 - 0.0889 \cdot (\text{Log10_Concentración}).$$

Tabla N° 06: Resumen del modelo coeficiente de correlación de Pearson

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado ajustado	Error estándar de estimación	Estadísticos de cambio				
					Cambio en R cuadrado	Cambio en F	gl1	gl2	Sig. Cambio en F
1	-0,925	0,857	0,845	0,0054	0,856	77,373	1	13	0,000
a. Predictores: (Constante), LOGARITMO									

FUENTE: elaborado en base a los datos obtenidos en el análisis

Interpretación:

El “coeficiente de determinación o R²” (85.7%), indica una fuerte relación de linealidad. El “coeficiente de correlación de Pearson” obtenido fue -0.925, lo que indica que, existe una asociación fuerte con una relación lineal negativa. Lo que indica que los datos

obtenidos se agrupan en relación a un recta en la cual mientras una variable aumenta la otra disminuye

Tabla N° 07: Análisis de varianza

RESUMEN

Grupos	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
S1	3	1.495	0.498	3.3333E-07
S2	3	1.509	0.503	0.000019
S3	3	1.511	0.504	4.3333E-06
S4	3	1.57	0.523	6.3333E-06
S5	3	1.595	0.532	1.6333E-05

ANÁLISIS DE VARIANZA

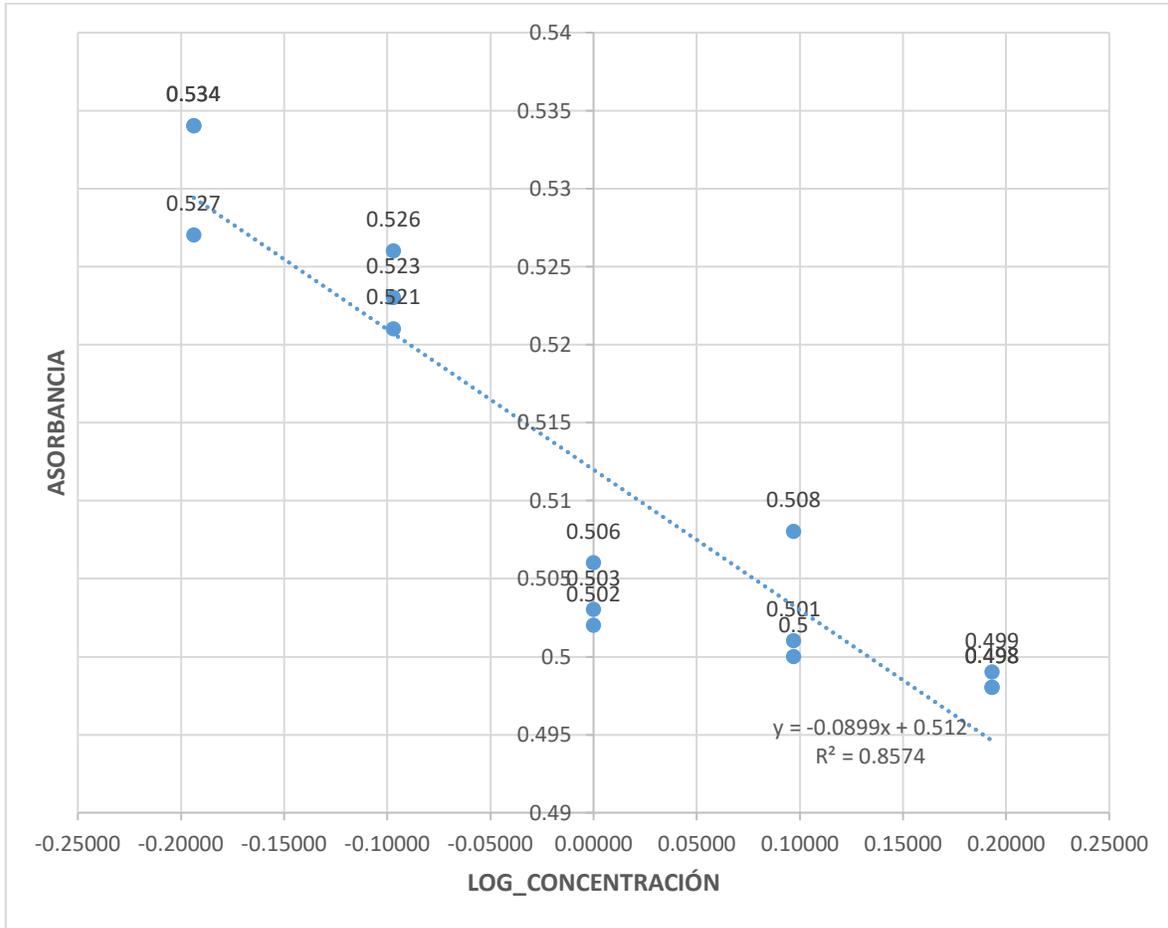
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Entre grupos	0.0026	4	0.00064	68.993	3.0458E-07	3.478
Dentro de los grupos	9.2667E-05	10	9.2667E-06			
Total	0.0026	14				

FUENTE: elaborado en base a los datos obtenidos en el análisis

Interpretación:

Como el valor F (68.99) es mayor que el F crítico (3.47), determinamos que las medias son diferentes, lo que nos permite crear una curva de calibración a diferentes concentraciones. Como el valor de probabilidad ($p= 3.045 \times 10^{-7}$) es menor al nivel de significación 0.05, esto quiere decir que, existe variación estadísticamente significativa entre las concentraciones del estándar.

Gráfico N° 01: Dispersión simple con ajuste de línea de absorbancia por logaritmo de la concentración de las diluciones del estándar.



Fuente: elaboración propia mediante el estadístico SPSS versión 26.

Análisis:

El origen de la recta de regresión es el coeficiente de constante (intercepto), que resultó ser 0.512. La pendiente de la recta de regresión corresponde al segundo coeficiente que es $b = - 0.0899$, esto nos da entender que, el cambio medio que corresponde a la absorbancia por cada cambio de Log_{10} Concentración. Este valor al ser negativo nos da una relación indirecta.

El pronóstico de la absorbancia será igual a $0.512 - 0.0899$ del logaritmo de las concentraciones.

Interpretación:

En el grafico 1 se puede evidenciar que la relación entre la absorbancia y el \log_{10} concentración, es indirecta. Es decir, a mayor concentración de la dilución estándar de eritromicina, la lectura de la absorbancia será menor.

4.1.4. Resultados del Porcentaje de Potencia Antibiótica

Para calcular la concentración se aplicó la formula obtenida en los estándares:

$$\text{ABSORBANCIA} = 0.512 - 0.0889 * (\text{LOG}_{10} \text{CONCENTRACIÓN}).$$

$$0.512 - 0.0889 * (\text{LOG}_{10} \text{CONCENTRACIÓN}) = \text{ABSORBANCIA}$$

$$-0.512 + 0.0889 * (\text{LOG}_{10} \text{CONCENTRACIÓN}) = -\text{ABSORBANCIA}$$

$$0.0889 * (\text{LOG}_{10} \text{CONCENTRACIÓN}) = 0.512 - \text{ABSORBANCIA}$$

$$\text{LOG}_{10} \text{CONCENTRACIÓN} = \frac{0.512 - \text{ABSORBANCIA}}{0.0889}$$

$$\text{CONCENTRACIÓN} = 10 \wedge \frac{0.512 - \text{ABSORBANCIA}}{0.0889}$$

Para el cálculo de la potencia se consideró la concentración de S3 que fue de $1 \mu\text{g/mL}$ correspondiente al 100%.

Tabla N° 08: Resultados de concentración y % de potencia antibiótica correspondientes al análisis de las muestras e innovador.

Muestra	Absorbancia	Concentración (µg/mL)	Concentración promedio (µg/mL)	Potencia antibiótica (%)
A1	0.509	1.080	0.9692	96.92
A2	0.516	0.901		
A3	0.515	0.925		
B1	0.515	0.925	0.9338	93.38
B2	0.516	0.901		
B3	0.513	0.974		
C1	0.514	0.949	0.9746	97.46
C2	0.513	0.974		
C3	0.512	1.000		
D1	0.513	0.974	0.9744	97.44
D2	0.515	0.925		
D3	0.516	0.901		
E1	0.515	0.925	0.9583	95.83
E2	0.514	0.949		
E3	0.512	1.000		
F1	0.518	0.856	0.9653	96.53
F2	0.516	0.901		
F3	0.507	1.138		
I1	0.508	1.109	1.0456	104.56
I2	0.513	0.974		
I3	0.510	1.053		

Dónde: A1, A2, A3, B1, B2, B3, C1, C2, C3, D1, D2, D3, E1, E2, E3, F1, F2, F3: Muestras problema empleadas en el análisis. I1, I2, I3 innovador

Análisis:

En la tabla N° 08 se observa concentraciones de las muestras genéricas e innovador, obtenidas a partir de la ecuación lineal de la curva estándar. Se obtuvo los correspondientes porcentajes de potencia antibiótica a partir de la ecuación obtenida por la regresión lineal, considerando que S3 es la mediana de concentración cuyo valor es de 1 µg/mL y representa el 100% de potencia.

Interpretación:

Los porcentajes calculados de potencia antibiótica estuvieron dentro del rango aceptado por la “USP-36/NF-31” para la eritromicina, que va entre 90% a 120%. Según los cálculos, la muestra I (innovador), obtuvo la mayor concentración y en consecuencia la mayor potencia antibiótica de 104.56%, seguido por las muestras C y D, con 97.44% y 97.46% respectivamente. El menor porcentaje de potencia antibiótica obtenido fue de 93.83%, correspondiente a la muestra B.

4.1.5. Análisis comparativo de datos

Para realizar la comparación de los datos de las muestras, del % de potencia antibiótica, aplicamos el análisis de varianza ANOVA multifactorial.

Tabla N° 09: Análisis de varianza (ANOVA) de potencia para las 6 muestras e innovador

RESUMEN				
Grupos	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
A	3	2.907	0.969	0.0094
B	3	2.801	0.933	0.0013
C	3	2.923	0.974	0.0006
D	3	2.801	0.933	0.0013
E	3	2.874	0.958	0.0014
F	3	2.895	0.965	0.0229

I	3	3.136	1.045	0.0040
---	---	-------	-------	--------

Análisis De Varianza						
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Entre grupos	0.025	6	0.0042	0.711	0.646	2.847
Dentro de los grupos	0.083	14	0.0059			
Total	0.109	20				

Análisis e Interpretación:

Como el valor F 0.711 es menor que el F crítico 2.84 determinamos que las medias son iguales. Como el valor (probabilidad) $p=0.646$ es mayor al nivel de significación 0.05 esto quiere decir que no existe variación estadísticamente significativa entre las muestras estudiadas y el innovador.

4.2. Determinación de la potencia antibiótica mediante el método cilindro placa

4.2.1. Lecturas de diámetro de inhibición obtenidas luego del análisis

Tabla N° 10: Lectura del diámetro de inhibición de las diluciones del estándar

N°	Código	Concentración (1µg/mL)	Diámetro (mm)	Diámetro promedio (mm)	Desviación estándar
1	S1	1.56	15.90	15.87	0.115
2	S1	1.56	15.90		
3	S1	1.56	15.80		
4	S1	1.56	15.90		
5	S1	1.56	15.70		
6	S1	1.56	16.00		
7	S1	1.56	15.90		
8	S1	1.56	16.00		
9	S1	1.56	15.90		
10	S1	1.56	15.90		
11	S1	1.56	15.80		
12	S1	1.56	15.90		
13	S1	1.56	15.70		
14	S1	1.56	16.00		
15	S1	1.56	15.90		
16	S1	1.56	16.00		
17	S1	1.56	15.60		
18	S1	1.56	15.80		
19	S2	1.25	15.00	14.93	0.177
20	S2	1.25	14.90		
21	S2	1.25	14.80		
22	S2	1.25	15.10		
23	S2	1.25	14.50		
24	S2	1.25	14.80		
25	S2	1.25	15.20		
26	S2	1.25	15.00		

27	S2	1.25	14.90		
28	S2	1.25	14.80		
29	S2	1.25	15.10		
30	S2	1.25	14.80		
31	S2	1.25	14.80		
32	S2	1.25	15.20		
33	S2	1.25	15.00		
34	S2	1.25	14.90		
35	S2	1.25	14.80		
36	S2	1.25	15.10		
37	S3	1	14.50	14,38	0,153
38	S3	1	14.40		
39	S3	1	14.30		
40	S3	1	14.40		
41	S3	1	14.15		
42	S3	1	14.30		
43	S3	1	14.40		
44	S3	1	14.70		
45	S3	1	14.50		
46	S3	1	14.40		
47	S3	1	14.30		
48	S3	1	14.40		
49	S3	1	14.15		
50	S3	1	14.30		
51	S3	1	14.40		
52	S3	1	14.70		
53	S3	1	14.20		
54	S3	1	14.40		
55	S4	0.8	14.20	14.24	0.104
56	S4	0.8	14.10		
57	S4	0.8	14.30		
58	S4	0.8	14.40		
59	S4	0.8	14.30		

60	S4	0.8	14.20		
61	S4	0.8	14.10		
62	S4	0.8	14.30		
63	S4	0.8	14.40		
64	S4	0.8	14.20		
65	S4	0.8	14.10		
66	S4	0.8	14.20		
67	S4	0.8	14.10		
68	S4	0.8	14.30		
69	S4	0.8	14.40		
70	S4	0.8	14.30		
71	S4	0.8	14.30		
72	S4	0.8	14.20		
73	S5	0.64	13.70	13.94	0.109
74	S5	0.64	14.00		
75	S5	0.64	14.00		
76	S5	0.64	14.00		
77	S5	0.64	14.00		
78	S5	0.64	14.00		
79	S5	0.64	13.70		
80	S5	0.64	14.00		
81	S5	0.64	14.00		
82	S5	0.64	14.00		
83	S5	0.64	14.00		
84	S5	0.64	14.00		
85	S5	0.64	13.80		
86	S5	0.64	14.00		
87	S5	0.64	14.00		
88	S5	0.64	14.00		
89	S5	0.64	14.00		
90	S5	0.64	13.80		

Dónde: S1, S2, S3, S4 y S5: estándares empleados en el análisis

Fuente: Resultados de la valoración (Microsoft Excel). Elaboración propia

Análisis:

En la tabla N° 10 se evidencia el diámetro de inhibición de las diluciones del estándar, posteriormente a la inoculación con el microorganismo *Micrococcus luteus* (ATCC 4698), cada dilución con 18 repeticiones.

También, se muestra el cálculo del diámetro promedio en cada una de las concentraciones del estándar, así como su desviación estándar.

Interpretación:

Se evidencia que existe una relación directamente proporcional entre la concentración y el diámetro del halo de inhibición de los estándares. Esto se debe a que, a mayor concentración de la eritromicina estándar se inhibe en mayor proporción el crecimiento bacteriano.

Tabla N° 11: Lectura del diámetro de inhibición de las muestras.

N°	Código	Concentración (µg/mL)	Diámetro (mm)	Diámetro promedio (mm)	Desviación estándar
1	I3	1	14.5	14.61	0.136
2	I3	1	14.5		
3	I3	1	14.8		
4	I3	1	14.6		
5	I3	1	14.6		
6	I3	1	14.6		
7	I3	1	14.4		
8	I3	1	14.7		
9	I3	1	14.8		
10	A1	1	14.4	14.57	0.212
11	A1	1	14.3		
12	A1	1	14.7		

13	A1	1	14.3		
14	A1	1	14.7		
15	A1	1	14.4		
16	A1	1	14.7		
17	A1	1	14.8		
18	A1	1	14.8		
19	A2	1	14.7	14.58	0.164
20	A2	1	14.3		
21	A2	1	14.7		
22	A2	1	14.7		
23	A2	1	14.4		
24	A2	1	14.6		
25	A2	1	14.7		
26	A2	1	14.4		
27	A2	1	14.7		
28	A3	1	14.7	14.55	0.165
29	A3	1	14.7		
30	A3	1	14.4		
31	A3	1	14.7		
32	A3	1	14.3		
33	A3	1	14.5		
34	A3	1	14.7		
35	A3	1	14.7		
36	A3	1	14.4		
37	B1	1	14.4	14.51	0.092
38	B1	1	14.5		
39	B1	1	14.5		
40	B1	1	14.5		
41	B1	1	14.6		
42	B1	1	14.4		
43	B1	1	14.7		
44	B1	1	14.5		
45	B1	1	14.5		

46	B2	1	14.5	14.51	0.116
47	B2	1	14.6		
48	B2	1	14.3		
49	B2	1	14.4		
50	B2	1	14.5		
51	B2	1	14.5		
52	B2	1	14.5		
53	B2	1	14.6		
54	B2	1	14.7		
55	B3	1	14.7		
56	B3	1	14.5		
57	B3	1	14.3		
58	B3	1	14.5		
59	B3	1	14.5		
60	B3	1	14.5		
61	B3	1	14.6		
62	B3	1	14.7		
63	B3	1	14.4		
64	C1	1	14.3	14.60	0.187
65	C1	1	14.5		
66	C1	1	14.7		
67	C1	1	14.7		
68	C1	1	14.5		
69	C1	1	14.7		
70	C1	1	14.4		
71	C1	1	14.9		
72	C1	1	14.7		
73	C2	1	14.6		
74	C2	1	14.7		
75	C2	1	14.5		
76	C2	1	14.8		
77	C2	1	14.4		
78	C2	1	14.7		

79	C2	1	14.6	14.60	0.223
80	C2	1	14.7		
81	C2	1	14.4		
82	C3	1	14.3		
83	C3	1	14.7		
84	C3	1	14.9		
85	C3	1	14.6		
86	C3	1	14.4		
87	C3	1	14.6		
88	C3	1	14.3		
89	C3	1	14.8		
90	C3	1	14.8		
91	D1	1	14.3	14.46	0.240
92	D1	1	14		
93	D1	1	14.8		
94	D1	1	14.6		
95	D1	1	14.7		
96	D1	1	14.5		
97	D1	1	14.5		
98	D1	1	14.3		
99	D1	1	14.4		
100	D2	1	14.5		
101	D2	1	14.3		
102	D2	1	14.6		
103	D2	1	14.4		
104	D2	1	14.3		
105	D2	1	14.7		
106	D2	1	14.6		
107	D2	1	14.5		
108	D2	1	14.2		
109	D3	1	14.3	14.47	0.122
110	D3	1	14.6		
111	D3	1	14.6		

112	D3	1	14.5		
113	D3	1	14.5		
114	D3	1	14.3		
115	D3	1	14.6		
116	D3	1	14.4		
117	D3	1	14.4		
118	E1	1	14.7	14.56	0.088
119	E1	1	14.5		
120	E1	1	14.6		
121	E1	1	14.5		
122	E1	1	14.5		
123	E1	1	14.6		
124	E1	1	14.6		
125	E1	1	14.6		
126	E1	1	14.4		
127	E2	1	14.7		
128	E2	1	14.6		
129	E2	1	14.4		
130	E2	1	14.8		
131	E2	1	14.5		
132	E2	1	14.6		
133	E2	1	14.5		
134	E2	1	14.6		
135	E2	1	14.4		
136	E3	1	14.7	14.54	0.142
137	E3	1	14.8		
138	E3	1	14.4		
139	E3	1	14.4		
140	E3	1	14.4		
141	E3	1	14.5		
142	E3	1	14.6		
143	E3	1	14.6		
144	E3	1	14.5		

145	F1	1	14.7	14.57	0.086
146	F1	1	14.6		
147	F1	1	14.6		
148	F1	1	14.5		
149	F1	1	14.6		
150	F1	1	14.4		
151	F1	1	14.6		
152	F1	1	14.5		
153	F1	1	14.6		
154	F2	1	14.5		
155	F2	1	14.6		
156	F2	1	14.5		
157	F2	1	14.5		
158	F2	1	14.6		
159	F2	1	14.6		
160	F2	1	14.6		
161	F2	1	14.6		
162	F2	1	14.6		
163	F3	1	14.6	14.57	0.1000
164	F3	1	14.5		
165	F3	1	14.5		
166	F3	1	14.6		
167	F3	1	14.7		
168	F3	1	14.5		
169	F3	1	14.4		
170	F3	1	14.6		
171	F3	1	14.7		

Dónde: A1, A2, A3, B1, B2, B3, C1, C2, C3, D1, D2, D3, E1, E2, E3, I3 Muestras problema empleadas en el análisis.

Fuente: Resultados de la valoración (Microsoft Excel). Elaboración propia.

Análisis:

En la tabla N° 11 se evidencia el diámetro de inhibición de las muestras analizadas (eritromicina genérica e innovador), cada una con 27 repeticiones y el medicamento innovador con 9 repeticiones, luego de realizar su inoculación con el microorganismo *Micrococcus luteus* (ATCC 4698), todos se encuentra a la concentración de 1µg/mL. También, observamos el cálculo del diámetro promedio en cada una de las muestras, así como su desviación estándar.

Interpretación:

Los resultados obtenidos del diámetro en las muestras estudiadas determinan que, el medicamento innovador resulto tener el mayor diámetro de inhibición de 14.61 mm, seguido por los diámetros de las muestras C (C1,C2 y C3), de 16.60mm. Las muestras D1 y D2 dieron un diámetro promedio menor de 14.46 mm. Esta variabilidad pudo deberse a que cada muestra procede de un laboratorio distinto, los cuales probablemente apliquen diferentes procesos de producción y/o controles de calidad.

4.2.2. Determinación de la curva estándar

Tabla N° 12: Datos utilizados para generar la línea de la curva estándar correspondiente al análisis de las diluciones del estándar

N°	Código	Concentración (µg/mL)	Diámetro (mm)	Log_concentración
1	S1	1.56	15.90	0.19
2	S1	1.56	15.90	0.19
3	S1	1.56	15.80	0.19
4	S1	1.56	15.90	0.19
5	S1	1.56	15.70	0.19
6	S1	1.56	16.00	0.19

7	S1	1.56	15.90	0.19
8	S1	1.56	16.00	0.19
9	S1	1.56	15.90	0.19
10	S1	1.56	15.90	0.19
11	S1	1.56	15.80	0.19
12	S1	1.56	15.90	0.19
13	S1	1.56	15.70	0.19
14	S1	1.56	16.00	0.19
15	S1	1.56	15.90	0.19
16	S1	1.56	16.00	0.19
17	S1	1.56	15.60	0.19
18	S1	1.56	15.80	0.19
19	S2	1.25	15.00	0.10
20	S2	1.25	14.90	0.10
21	S2	1.25	14.80	0.10
22	S2	1.25	15.10	0.10
23	S2	1.25	14.50	0.10
24	S2	1.25	14.80	0.10
25	S2	1.25	15.20	0.10
26	S2	1.25	15.00	0.10
27	S2	1.25	14.90	0.10
28	S2	1.25	14.80	0.10
29	S2	1.25	15.10	0.10
30	S2	1.25	14.80	0.10
31	S2	1.25	14.80	0.10
32	S2	1.25	15.20	0.10
33	S2	1.25	15.00	0.10
34	S2	1.25	14.90	0.10
35	S2	1.25	14.80	0.10
36	S2	1.25	15.10	0.10
37	S3	1	14.50	0.00
38	S3	1	14.40	0.00
39	S3	1	14.30	0.00

40	S3	1	14.40	0.00
41	S3	1	14.15	0.00
42	S3	1	14.30	0.00
43	S3	1	14.40	0.00
44	S3	1	14.70	0.00
45	S3	1	14.50	0.00
46	S3	1	14.40	0.00
47	S3	1	14.30	0.00
48	S3	1	14.40	0.00
49	S3	1	14.15	0.00
50	S3	1	14.30	0.00
51	S3	1	14.40	0.00
52	S3	1	14.70	0.00
53	S3	1	14.20	0.00
54	S3	1	14.40	0.00
55	S4	0.8	14.20	-0.10
56	S4	0.8	14.10	-0.10
57	S4	0.8	14.30	-0.10
58	S4	0.8	14.40	-0.10
59	S4	0.8	14.30	-0.10
60	S4	0.8	14.20	-0.10
61	S4	0.8	14.10	-0.10
62	S4	0.8	14.30	-0.10
63	S4	0.8	14.40	-0.10
64	S4	0.8	14.20	-0.10
65	S4	0.8	14.10	-0.10
66	S4	0.8	14.20	-0.10
67	S4	0.8	14.10	-0.10
68	S4	0.8	14.30	-0.10
69	S4	0.8	14.40	-0.10
70	S4	0.8	14.30	-0.10
71	S4	0.8	14.30	-0.10
72	S4	0.8	14.20	-0.10

73	S5	0.64	13.70	-0.19
74	S5	0.64	14.00	-0.19
75	S5	0.64	14.00	-0.19
76	S5	0.64	14.00	-0.19
77	S5	0.64	14.00	-0.19
78	S5	0.64	14.00	-0.19
79	S5	0.64	13.70	-0.19
80	S5	0.64	14.00	-0.19
81	S5	0.64	14.00	-0.19
82	S5	0.64	14.00	-0.19
83	S5	0.64	14.00	-0.19
84	S5	0.64	14.00	-0.19
85	S5	0.64	13.80	-0.19
86	S5	0.64	14.00	-0.19
87	S5	0.64	14.00	-0.19
88	S5	0.64	14.00	-0.19
89	S5	0.64	14.00	-0.19
90	S5	0.64	13.80	-0.19

Dónde: S1, S2, S3, S4 y S5: Diluciones del estándar empleado en el análisis

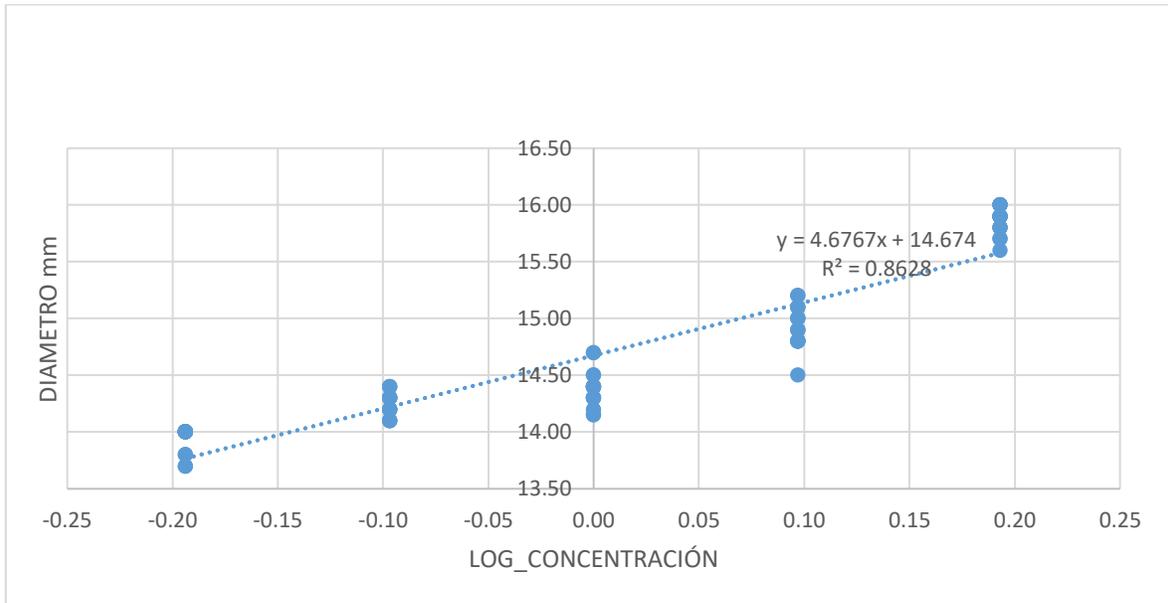
Fuente: Resultados de la valoración (Microsoft Excel). Elaboración propia.

Interpretación:

La tabla N° 12 nos muestra las 5 concentraciones del estándar empleados en el estudio con el cálculo del logaritmo decimal de cada una de las concentraciones. En base a estos datos se elaboró la curva estándar, se utilizó la regresión simple y se obtuvo una gráfica lineal: Diámetro Vs. Log10_Concentración

- Y: Diámetro
- X: Log10_concentración
- **Lineal: $Y = a + b \cdot X$**

Gráfico N° 02: Dispersión simple con ajuste de línea de diámetro por logaritmo de la concentración



Fuente: elaboración propia mediante el estadístico SPSS versión 26.

Análisis:

En el gráfico 2 se evidencia la curva estándar generada por el análisis de los diámetros de inhibición de las diluciones del estándar, esta recta fue generada por la ecuación que correlaciona ambas variables: Diámetro y el Log10_concentración, que poseen relación directa.

$$\text{DIÁMETRO} = 14.674 + 4.6767 * (\text{LOG}_{10} \text{CONCENTRACIÓN}).$$

Interpretación:

El coeficiente o constante que corresponde al origen de la recta de la regresión es 14.674, el coeficiente es la pendiente de la recta de regresión ($b = 4.6767$). Esto indica el cambio medio que corresponde al diámetro por cada cambio del Log10_concentración. Este valor al ser positivo nos da una relación directa.

El pronóstico del diámetro será $= 14.674 + 4.6767$ del logaritmo de las concentraciones.

Tabla N° 13: Resumen del modelo coeficiente de correlación de Pearson

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado ajustado	Error estándar de la estimación	Estadísticos de cambio				
					Cambio en R cuadrado	Cambio en F	gl1	gl2	Sig. Cambio en F
1	0,928 ^a	0,8628	0,856	0,26312	0,857	529,218	1	88	0,000

a. Predictores: (Constante), LOG10_CONCENTRACIÓN

FUENTE: elaborado en base a los datos obtenidos en el análisis.

Interpretación:

El R² o coeficiente de determinación (86.28%), indica una alta correlación de linealidad entre los datos. El coeficiente de correlación de Pearson es de 0.928 que indica que existe un alto grado de correlación, al ser positiva, revela una relación directa entre los datos.

Tabla N° 14: Análisis de varianza (ANOVA) de potencia para las diluciones del estándar.

RESUMEN						
Grupos	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza		
S1	18	285.6	15.866	0.0129		
S2	18	268.7	14.927	0.0315		
S3	18	258.9	14.383	0.0235		
S4	18	256.4	14.244	0.0108		
S5	18	251	13.944	0.01202		

ANÁLISIS DE VARIANZA						
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Entre grupos	41.186	4	10.2965	566.47411	2.2169E-60	2.47901547

Dentro de los grupos	1.545	85	0.01817647			
Total	42.731	89				

FUENTE: elaborado en base a los datos obtenidos en el análisis.

Interpretación:

Como el valor F (566.47) es mayor que el F crítico (2.47), determinamos que las medias son diferentes lo que nos permite crear una curva de calibración a diferentes concentraciones. Como el valor (probabilidad) $p = 2.2169 \times 10^{-60}$ es menor al nivel de significación 0.05, esto quiere decir que, existe variación estadísticamente significativa entre las concentraciones de los estándares.

4.2.3. Resultados del porcentaje de la potencia antibiótica

Para calcular la concentración se aplicó la formula obtenida en los estándares:

$$\text{DIÁMETRO} = 14.674 + 4.6767 * (\text{LOG}_{10} \text{CONCENTRACIÓN})$$

$$-14.674 + 4.6767 * (\text{LOG}_{10} \text{CONCENTRACIÓN}) = \text{DIÁMETRO}$$

$$4.6767 * (\text{LOG}_{10} \text{CONCENTRACIÓN}) = \text{DIÁMETRO} - 14.674$$

$$(\text{LOG}_{10} \text{CONCENTRACIÓN}) = \frac{\text{DIÁMETRO} - 14.674}{4.6767}$$

$$4.6767$$

$$\text{CONCENTRACIÓN} = 10^{\frac{\text{DIÁMETRO} - 14.674}{4.6767}}$$

Para el cálculo de la potencia se consideró que la concentración de S3 fue de 1 µg/mL., correspondiente al 100% de actividad antibiótica.

}

Tabla N° 15: Resultados de concentración y porcentaje de potencia antibiótica correspondientes al análisis de las muestras

N°	Código	Concentración (µg/mL)	Diámetro (mm)	Diámetro promedio (mm)	Potencia antibiótica (%)	Porcentaje promedio (%)
1	I3	0.917	14.5	14.61	91.789	97.146
2	I3	0.917	14.5		91.789	
3	I3	1.064	14.8		106.400	
4	I3	0.964	14.6		96.422	
5	I3	0.964	14.6		96.422	
6	I3	0.964	14.6		96.422	
7	I3	0.873	14.4		87.379	
8	I3	1.012	14.7		101.288	
9	I3	1.064	14.8		106.400	
10	A1	0.873	14.4		14.57	
11	A1	0.831	14.3	83.181		
12	A1	1.012	14.7	101.288		
13	A1	0.831	14.3	83.181		
14	A1	1.012	14.7	101.288		
15	A1	0.873	14.4	87.379		
16	A1	1.012	14.7	101.288		
17	A1	1.064	14.8	106.400		
18	A1	1.064	14.8	106.400		
19	A2	1.012	14.7	14.58	101.288	95.645
20	A2	0.831	14.3		83.181	
21	A2	1.012	14.7		101.288	
22	A2	1.012	14.7		101.288	
23	A2	0.873	14.4		87.379	
24	A2	0.964	14.6		96.422	
25	A2	1.0128	14.7		101.288	
26	A2	0.873	14.4		87.3799	
27	A2	1.0128	14.7		101.288	

28	A3	1.012	14.7	14.55	101.288	95.130
29	A3	1.012	14.7		101.288	
30	A3	0.873	14.4		87.379	
31	A3	1.012	14.7		101.288	
32	A3	0.831	14.3		83.181	
33	A3	0.917	14.5		91.789	
34	A3	1.012	14.7		101.288	
35	A3	1.012	14.7		101.288	
36	A3	0.873	14.4		87.379	
37	B1	0.873	14.4		14.51	
38	B1	0.917	14.5	91.789		
39	B1	0.917	14.5	91.789		
40	B1	0.917	14.5	91.789		
41	B1	0.964	14.6	96.422		
42	B1	0.873	14.4	87.379		
43	B1	1.012	14.7	101.288		
44	B1	0.917	14.5	91.789		
45	B1	0.917	14.5	91.789		
46	B2	0.917	14.5	14.51	91.789	92.428
47	B2	0.964	14.6		96.422	
48	B2	0.831	14.3		83.181	
49	B2	0.873	14.4		87.379	
50	B2	0.917	14.5		91.789	
51	B2	0.917	14.5		91.789	
52	B2	0.917	14.5		91.789	
53	B2	0.964	14.6		96.422	
54	B2	1.012	14.7		101.288	
55	B3	1.012	14.7	14.52	101.288	92.968
56	B3	0.917	14.5		91.789	
57	B3	0.831	14.3		83.181	
58	B3	0.917	14.5		91.789	
59	B3	0.917	14.5		91.789	
60	B3	0.917	14.5		91.789	

61	B3	0.964	14.6		96.422	
62	B3	1.012	14.7		101.288	
63	B3	0.873	14.4		87.379	
64	C1	0.831	14.3	14.60	83.181	96.784
65	C1	0.917	14.5		91.789	
66	C1	1.012	14.7		101.288	
67	C1	1.012	14.7		101.288	
68	C1	0.917	14.5		91.789	
69	C1	1.012	14.7		101.288	
70	C1	0.873	14.4		87.379	
71	C1	1.117	14.9		111.769	
72	C1	1.012	14.7		101.288	
73	C2	0.964	14.6		14.60	
74	C2	1.012	14.7	101.288		
75	C2	0.917	14.5	91.789		
76	C2	1.064	14.8	106.400		
77	C2	0.873	14.4	87.379		
78	C2	1.012	14.7	101.288		
79	C2	0.964	14.6	96.422		
80	C2	1.0128	14.7	101.288		
81	C2	0.873	14.4	87.379		
82	C3	0.831	14.3	14.60		83.181
83	C3	1.012	14.7		101.288	
84	C3	1.117	14.9		111.769	
85	C3	0.964	14.6		96.422	
86	C3	0.873	14.4		87.379	
87	C3	0.964	14.6		96.422	
88	C3	0.831	14.3		83.181	
89	C3	1.064	14.8		106.400	
90	C3	1.064	14.8		106.400	
91	D1	0.831	14.3		14.46	83.181
92	D1	0.717	14	71.759		
93	D1	1.064	14.8	106.400		

94	D1	0.964	14.6		96.422	
95	D1	1.012	14.7		101.288	
96	D1	0.917	14.5		91.789	
97	D1	0.917	14.5		91.789	
98	D1	0.831	14.3		83.181	
99	D1	0.873	14.4		87.379	
100	D2	0.917	14.5	14.46	91.789	90.071
101	D2	0.831	14.3		83.181	
102	D2	0.964	14.6		96.422	
103	D2	0.873	14.4		87.379	
104	D2	0.831	14.3		83.181	
105	D2	1.012	14.7		101.288	
106	D2	0.964	14.6		96.422	
107	D2	0.917	14.5		91.789	
108	D2	0.7918	14.2		79.185	
109	D3	0.831	14.3	14.47	83.181	90.441
110	D3	0.964	14.6		96.422	
111	D3	0.964	14.6		96.422	
112	D3	0.917	14.5		91.789	
113	D3	0.917	14.5		91.789	
114	D3	0.831	14.3		83.181	
115	D3	0.964	14.6		96.422	
116	D3	0.873	14.4		87.379	
117	D3	0.873	14.4		87.379	
118	E1	1.012	14.7	14.56	101.288	94.414
119	E1	0.917	14.5		91.789	
120	E1	0.964	14.6		96.422	
121	E1	0.917	14.5		91.789	
122	E1	0.917	14.5		91.789	
123	E1	0.964	14.6		96.422	
124	E1	0.964	14.6		96.422	
125	E1	0.964	14.6		96.422	
126	E1	0.873	14.4		87.379	

127	E2	1.012	14.7	14.57	101.288	95.032
128	E2	0.964	14.6		96.422	
129	E2	0.873	14.4		87.379	
130	E2	1.064	14.8		106.400	
131	E2	0.917	14.5		91.789	
132	E2	0.964	14.6		96.422	
133	E2	0.917	14.5		91.789	
134	E2	0.964	14.6		96.422	
135	E2	0.873	14.4		87.379	
136	E3	1.012	14.7		14.54	
137	E3	1.064	14.8	106.400		
138	E3	0.873	14.4	87.379		
139	E3	0.873	14.4	87.379		
140	E3	0.873	14.4	87.379		
141	E3	0.917	14.5	91.789		
142	E3	0.964	14.6	96.422		
143	E3	0.964	14.6	96.422		
144	E3	0.917	14.5	91.789		
145	F1	1.012	14.7	14.57	101.288	94.928
146	F1	0.964	14.6		96.422	
147	F1	0.964	14.6		96.422	
148	F1	0.917	14.5		91.789	
149	F1	0.964	14.6		96.422	
150	F1	0.873	14.4		87.379	
151	F1	0.964	14.6		96.422	
152	F1	0.917	14.5		91.789	
153	F1	0.964	14.6		96.422	
154	F2	0.917	14.5	14.57	91.789	94.878
155	F2	0.964	14.6		96.422	
156	F2	0.917	14.5		91.789	
157	F2	0.917	14.5		91.789	
158	F2	0.964	14.6		96.422	
159	F2	0.964	14.6		96.422	

160	F2	0.964	14.6		96.422	
161	F2	0.964	14.6		96.422	
162	F2	0.964	14.6		96.422	
163	F3	0.964	14.6	14.57	96.422	94.954
164	F3	0.917	14.5		91.789	
165	F3	0.917	14.5		91.789	
166	F3	0.964	14.6		96.422	
167	F3	1.012	14.7		101.288	
168	F3	0.917	14.5		91.789	
169	F3	0.873	14.4		87.379	
170	F3	0.964	14.6		96.422	
171	F3	1.012	14.7		101.288	

Dónde: A1, A2, A3, B1, B2, B3, C1, C2, C3, D1, D2, D3, E1, E2, E3, F1, F2, F3: Muestras problema empleadas en el análisis. I3 innovador

Interpretación:

En la tabla N° 15 Se obtuvo la potencia a partir de la ecuación obtenida por la regresión lineal considerando que S3 es la mediana de concentración, cuyo valor es de 1 µg/mL y representa el 100% de potencia. El medicamento innovador obtuvo una potencia antibiótica promedio de 97.84%, la mayor del grupo, seguido por las muestras C3 con una potencia promedio de 96.94%, el menor porcentaje la obtuvo la muestra D2 con 90.07%. Estos porcentajes calculados están dentro del rango aceptado por la “USP-36/NF-31” para la eritromicina, que va entre 90% a 120%.

4.2.5. Análisis comparativo de datos

Para realizar la comparación de los datos de las 6 muestras genéricas e innovador, aplicamos el análisis de varianza ANOVA multifactorial para el % de potencia antibiótica.

Tabla N° 16: Análisis de varianza (ANOVA) de potencia para las muestras e innovador

RESUMEN				
Grupos	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
I	9	8.74314524	0.97146058	0.00428453
A1	9	8.57789002	0.95309889	0.00966443
A2	9	8.60805692	0.95645077	0.00564739
A3	9	8.56173296	0.95130366	0.00579583
B1	9	8.31419211	0.92379912	0.00184301
B2	9	8.31853625	0.92428181	0.00278768
B3	9	8.36719806	0.92968867	0.00353667
C1	9	8.71064645	0.96784961	0.00786337
C2	9	8.72446565	0.96938507	0.01110399
C3	9	8.72446565	0.96938507	0.01110399
D1	9	8.13193789	0.90354865	0.01094311
D2	9	8.10641683	0.90071298	0.00541328
D3	9	8.13969781	0.90441087	0.00293862
E1	9	8.49726239	0.94414027	0.00166907
E2	9	8.55294342	0.95032705	0.00390382
E3	9	8.46252104	0.94028012	0.0044982
F1	9	8.54358634	0.94928737	0.00160359
F2	9	8.53902295	0.94878033	0.00053648
F3	9	8.54592419	0.94954713	0.00217648

ANÁLISIS DE VARIANZA						
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Entre grupos	0.08167813	18	0.00453767	0.88595904	0.59616508	1.67209841
Dentro de los grupos	0.77850827	152	0.00512176			
Total	0.8601864	170				

FUENTE: elaborado en base a los datos obtenidos en el análisis.

Análisis e Interpretación:

Como el valor F (0.88) es menor que el F crítico (1.67) determinamos que las medias son iguales. Como el valor (probabilidad) $p=0.59$ es mayor al nivel de significación 0.05, esto quiere decir que no existe variación estadísticamente significativa entre las muestras estudiadas y el innovador.

4.3. Análisis Inspectivo

Para el análisis inspectivo se utilizó la ficha técnica de recolección de datos para el rotulado mediato, inmediato y el inserto para los 6 laboratorios e innovador, resultando que, el 100% cumplió con todos los requerimientos normados por la DIGESA, especificados en el Decreto Supremo N.º 016-2011-SA.

Tabla N° 17: Rotulado inmediato Eritromicina 250mg/5mL

ROTULADO INMEDIATO ERITROMICINA 250mg/5mL						
REQUISITOS	HERSIL	IQ FARMA	PORTUGAL	LCG	INDUQUIMICA	FARMINDUSTRIA
Nombre del producto.	Eritromicina	Eritromicina	Eritromicina Etilsuccionato	Eritromicina	Eritromicina	Eritromicina
Denominación común internacional (D.C.I.) si es monofármaco o asociación a dosis definida.	Eritromicina 250mg/5mL polvo para suspensión oral	Eritromicina 250mg/5mL polvo para suspensión oral	Eritromicina Etilsuccionato 250mg/5mL gránulos para suspensión oral	Eritromicina 250mg/5mL polvo para suspensión oral	Eritromicina 250mg/5mL polvo para suspensión oral	Eritromicina 250mg/5mL polvo para suspensión oral
Forma farmacéutica.	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Vía de administración.	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Nombre o razón social o logo que identifica al laboratorio fabricante y/o titular del Registro Sanitario.	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Número de lote.	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Fecha de vencimiento.	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple

Tabla N° 18: Rotulado mediato Eritromicina 250mg/5mL

ROTULADO MEDIATO ERITROMICINA 250mg/5mL						
REQUISITOS	HERSIL	IQ FARMA	PORTUGAL	LCG	INDUQUIMICA	FARMINDUSTRIA
Nombre del producto.	Eritromicina	Eritromicina	Eritromicina Etilsuccinato	Eritromicina	Eritromicina	Eritromicina
Denominación Común Internacional (D.C.I.) si es monofármaco o asociación a dosis definida.	Eritromicina 250mg/5mL polvo para suspensión oral	Eritromicina 250mg/5mL polvo para suspensión oral	Eritromicina Etilsuccinato 250mg/5mL gránulos para suspensión oral	Eritromicina 250mg/5mL polvo para suspensión oral	Eritromicina 250mg/5mL polvo para suspensión oral	Eritromicina 250mg/5mL polvo para suspensión oral
Concentración del principio activo (en un lugar visible cercano al nombre del medicamento).	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Forma farmacéutica.	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Vía de administración.	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Contenido neto por envase.	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Fórmula del producto (por cada 100 mL, composición líquida no inyectable, polvo para reconstituir)	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple

Condición de venta (si es con receta médica)	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Nombre y país del laboratorio fabricante: Fabricado (nombre del laboratorio nacional) R.U.C. (del laboratorio fabricante)	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Nombre del Director Técnico (para Laboratorios Nacionales)	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Número de R.U.C. (del fabricante para laboratorios nacionales).	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Se debe consignar las siguientes leyendas: Manténgase alejado de los niños, Uso pediátrico (donde corresponda) Venta con receta médica No usar por más de.....días Consultar a su médico	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple

Guardar en lugar fresco y seco Protéjase de la luz, Agitar antes de usar Producto peruano						
Número de Registro Sanitario.	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Número de lote.	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Fecha de expiración.	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Datos del importador (productos importados) Nombre y dirección.	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Condiciones especiales de almacenamiento (si el producto lo requiere).	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Información de preparación previa (si el producto lo requiere).	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
ADVERTENCIAS dispuestas por DIGEMID mediante Resolución Directoral.	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple

Tabla N° 19: Evaluación del inserto eritromicina 250mg/5mL

EVALUACIÓN DEL INSERTO						
REQUISITOS	HERSIL	IQ FARMA	PORTUGAL	LCG	INDUQUIMICA	FARMINDUSTRIA
Nombre del producto	Eritromicina	Eritromicina	Eritromicina Etilsuccinato	Eritromicina	Eritromicina	Eritromicina
Denominación Común Internacional (D.C.I.).	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Forma farmacéutica	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Composición (principios activos y excipientes c.s.p.).	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Acción farmacológica	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Indicaciones	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Interacciones con otros medicamentos y alimentos (cuando sea necesario).	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Contraindicaciones (cuando sea necesario).	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Precauciones (cuando sea necesario).	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple

DISCUSIÓN

A partir de los hallazgos encontrados, aceptamos la hipótesis nula que establece que las muestras analizadas de las presentaciones de eritromicina genérica polvo para suspensión 250 mL/5 mL se encuentran dentro del rango de potencia antibiótica establecido por la Farmacopea y presentan potencias antibióticas semejantes al innovador, frente al estándar secundario.

Por el método turbidimétrico, se obtuvo la potencia a partir de la ecuación obtenida por la regresión lineal, considerando que S3 es la mediana de concentración, cuyo valor es de 1 µg/mL y representa el 100%. Los porcentajes de potencia están dentro del rango aceptado por la "USP-36/NF-31", el menor es de 93.38% para la muestra B y el más alto con 104.56 % para el innovador. Dentro del análisis de varianza el valor F (0.71) es menor que el F crítico (2.84), determinamos que las medias son iguales. Además, el valor (probabilidad) $p=0.646$ es mayor al nivel de significación 0.05, esto quiere decir que no existe variación estadísticamente significativa entre las muestras estudiadas y el innovador.

Por el método de cilindro placa, se obtuvo la potencia a partir de la ecuación obtenida por la regresión lineal. El medicamento innovador obtuvo una concentración promedio de 0.97 µg/mL y en consecuencia el más alto porcentaje una potencia antibiótica de 97.15%, seguido por la muestra C3 con un porcentaje de 96.93%. Estos porcentajes calculados están dentro del rango aceptado por la farmacopea vigente. En el análisis de varianza el valor F (0.89) es mayor que el F crítico (1.67), por lo que, determinamos que las medias tienen no tienen una variación. Como el valor (probabilidad) $p=0.59$ es mayor al nivel de significación 0.05, concluimos que no existe variación estadísticamente significativa entre las 6 muestras estudiadas y el innovador.

Estos resultados guardan relación con los que sostiene Uribe Merlano S, Caraballo Mairimón R, Martínez Zambrano J. en Colombia 2020, quienes sustentan que el meropenem genérico e innovador comercializados en Colombia presentan igual actividad

antibacteriana in vitro tanto bactericida como bacteriostática frente a cepas de *Escherichia coli* y *Pseudomonas aeruginosa* aisladas de pacientes hospitalizados con infección peritoneal y abscesos intraabdominales. Los resultados no guardan relación con el estudio de Cervantes M, Cifuentes F. en México 2017, quienes estudiaron amoxicilinas genéricas, las cuales mostraron ser sensibles para el “*Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus epidermidis*”. En el caso del microorganismo *S. epidermidis* se vio que la Amoxicilina Trihidratada original presento mejor actividad antimicrobiana que la de los genéricos y medicamentos similares. Pero, para el caso de *S. aureus*, todos los medicamentos que se emplearon tuvieron la misma actividad antimicrobiana. Por lo que se concluye que la mayor sensibilidad la presentan con Amoxil (medicamento de patente), mientras que los genéricos y similares están por debajo de este promedio. Tiene similitud con nuestro estudio, la investigación de Alcántara López J. en Lima 2003, quien concluye que, las muestras genéricas estudiadas cumplen con los estándares de calidad que se establecieron Farmacopeas oficiales de referencia. Los resultados hallados en nuestro estudio son congruentes con lo obtenidos por Coanqui E. y Cama N en Cusco 2013, quienes compararon la potencia antibiótica de cloranfenicol genérico frente a un estándar, y concluyeron que las muestras genéricas tenían un porcentaje de potencia antibiótica dentro del rango establecido por la farmacopea.

CONCLUSIONES

1. Se comparó la potencia antibiótica y el análisis inspectivo de eritromicina 250mg/5mL suspensión oral del medicamento innovador y los genéricos frente al estándar secundario. Aceptamos la hipótesis nula que establece que, las muestras analizadas de las presentaciones de eritromicina genérica polvo para suspensión 250mg/5mL, tienen un porcentaje de potencia dentro del rango establecido por la en la Farmacopea de referencia, al igual que el innovador, frente al estándar secundario.
2. Se comparó la potencia antimicrobiana por el método turbidimétrico de eritromicina 250mg/5mL, suspensiones orales del medicamento innovador y genéricos frente al estándar secundario de eritromicina 250mg/5mL, considerando que S3 es la mediana de concentración cuyo valor es de 1 µg/mL y representa el 100% de potencia. Según los cálculos, la muestra I (innovador), obtuvo la mayor concentración y en consecuencia la mayor potencia antibiótica de 104.56%, seguido por las muestras C y D, con 97.44% y 97.46% respectivamente. El menor porcentaje de potencia antibiótica obtenido fue de 93.83%, correspondiente a la muestra B.
3. Se comparó la potencia antimicrobiana de eritromicina 250mg/5mL suspensión oral, por el método de cilindro placa, suspensión oral medicamento innovador y genéricos frente al estándar secundario de eritromicina 250mg/5mL suspensión oral considerando que S3 es la mediana de concentración, cuyo valor es de 1 µg/mL y representa el 100% de potencia. El medicamento innovador obtuvo una potencia antibiótica de 97.84%, la mayor del grupo, seguido por las muestras C3 con una potencia de a 96.94%, el menor porcentaje la obtuvo la muestra D2 con 90.07%. Estos porcentajes calculados están dentro del rango aceptado por la "USP-36/NF-31" para la eritromicina, que va entre 90% a 120%.

4. Se realizó el análisis inspectivo de datos para el rotulado mediato, inmediato y el inserto para los 6 laboratorios, el 100% cumplió con todos los requerimientos establecidos por norma.

Recomendaciones

A Los Alumnos Que Deseen Trabajar Estudios Similares

- Al manejar el microorganismo que sugiere la Farmacopea, con la finalidad de tener resultados más exactos en los ensayos de potencia antibiótica, tener en cuenta la variabilidad de las condiciones climáticas en relación con las indicaciones de la literatura, al momento de la reconstitución e incubación.
- Al trabajar con microorganismos que deben ser inactivados posteriormente a su incubación, se debe procurar la inactivación oportuna del microorganismo, para evitar el crecimiento bacteriano posterior y generar alteraciones en la lectura de absorbancia de las muestras.
- Para la valoración de fármacos utilizar instrumentos previamente calibrados.
- En la preparación del inóculo interpretar de manera correcta las características esperadas por la técnica y repetir hasta lograr estas características.
- Para la parte estadística diferenciar las unidades físicas de las unidades de actividad antibiótica.

A los docentes de la Escuela Profesional de Farmacia

- Fomentar los estudios de control de calidad
- Promover los ensayos de eficacia clínica y bioequivalencia farmacológica
- Promover las pasantías en industria farmacéutica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ministerio De Salud. Política Nacional De Medicamentos. [Online].; 2004 [cited 2023 octubre 28. Available from: https://bvs.minsa.gob.pe/local/MINSA/105_POLNACMED.pdf.
2. Mendoza G. , Cubas W., Chachayma J., Mejia C., Montesinos R. Percepción de la población con respecto a medicamentos genéricos frente a los de marca en hospitales del Perú. [Online].; 2019 [cited 2023 OCTUBRE 28. Available from: <https://www.scielosp.org/article/csp/2019.v35n10/e00065118/es/>.
3. Rordriguez L., Cruz L., Cruz C., Alva P.. Calidad biofarmacéutica e intercambiabilidad de medicamentos. [Online].; 2021 [cited 2023 octubre 28. Available from: https://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S2340-98942021000300315&script=sci_arttext&tlng=en.
4. DIGEMID. Alerta DIGEMID N°31-2018. [Online].; 2018 [cited 2023 octubre 29. Available from: chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcqlclefindmkaj/https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/Alertas/2018/ALERTA_31-18.pdf.
5. DIGEMID. Alerta DIGEMID N°099-2023. [Online].; 2023 [cited 2023 octubre 29. Available from: <https://www.digemid.minsa.gob.pe/webDigemid/alertas-modificaciones/2023/alerta-digemid-no-99-2023/>.
6. DIGEMID. Alerta DIGEMID N°104-2023. [Online].; 2023 [cited 2023 octubre 30. Available from: <https://www.digemid.minsa.gob.pe/webDigemid/alertas-modificaciones/2023/alerta-digemid-no-104-2023/>.
7. MINSA. Resolución Ministerial N.º 1365-2018/MINSA. [Online].; 2018 [cited 2023 octubre 29. Available from: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/normas-legales/235908-1365-2018-minsa>.
8. Pathak P., Un Pandit V., Dhande P. Bioequivalencia de cápsulas genéricas y de marca de amoxicilina en voluntarios humanos sanos. PUB MED. 2017 marzo; 49(176).
9. Lopez C., Romero A., Jimenez N.. Comparación de la eficacia por bioequivalencia in vitro e in vivo entre antibacterianos genéricos e innovadores: Una revisión de la literatura. [Online].; 2018 [cited 2021 Octubre 9. Available from: <https://www.studocu.com/es-mx/document/benemerita-universidad-autonoma-de-puebla/farmacologia/bioequivalencia/32491757>.
10. Uribe S., Caraballo R. , Martinez J. . Actividad antimicrobiana in vitro del meropenem genérico vs. innovador sobre cepas causantes de infección

- intraabdominal. [Online].; 2020 [cited 2021 octubre 09. Available from: <https://revfarmacia.sld.cu/index.php/far/article/view/108/343>.
11. Cervantes M., Cifuentes F., Islas S. Comparación de la actividad antimicrobiana de amoxicilina trihidratada. [Online].; 2017 [cited 2021 octubre 2021. Available from: <https://www.feriadelasciencias.unam.mx/antecedentes/feria15/amoxicilina.pdf>.
 12. Mora D. Implementación y desarrollo de la técnica de potencia microbiológica de antibióticos y su impacto económico en la Empresa CALOX de Costa Rica S.A. [Online].; 2017 [cited 2021 agosto 9. Available from: <https://repositoriotec.tec.ac.cr/handle/2238/594?locale-attribute=en>.
 13. Irigoyen V. Actividad antibacteriana in vitro del psidium guajava en comparación a la Clorhexidina al 0.12% sobre el Streptococcus Mutans (ATCC 25175) - 2019. [Online].; 2019 [cited 2021 octubre 9. Available from: <https://repositorio.uwiener.edu.pe/handle/20.500.13053/4833?locale-attribute=en>.
 14. Huerto A., Vignolio E. Validación de Método Microbiológico Cilindro-Placa para Cuantificación de Gentamicina sulfato en Dermolab NF crema de Laboratorios Vitapharma S.A.C, Lima 2018. [Online].; 2018 [cited 2021 noviembre 2011. Available from: <https://repositorio.uwiener.edu.pe/handle/20.500.13053/3024>.
 15. Alcantará J. , Ota L. Comparación de la calidad de amoxicilina 250 mg/5 ml suspensión oral, por métodos físico-químico, microbiológico y valoración de los niveles plasmáticos en perro común (Cannis familiaris). [Online].; 2013 [cited 2021 octubre 11. Available from: <https://cybertesis.unmsm.edu.pe/handle/20.500.12672/293>.
 16. Coanqui S., Cama A. Determinación y comparación de la potencia antibiótica, frente a un estándar secundario, de cloranfenicol (cápsula 500 mg. y suspensión oral 250 mg/5ml) de muestras elegidas al azar entre comerciales y genéricos, expendidos en boticas y farmacias de la ci. [Online].; 2013 [cited 2021 octubre 12. Available from: <http://repositorio.unsaac.edu.pe/handle/20.500.12918/925>.
 17. Laurence L. Brunton B. Goodman & Gilman: Las Bases Farmacológicas De La Terapéutica. 13th ed.: MC Graw Hill Castellano ; 2018.
 18. USP. Estándares de Referencia de USP. [Online]. [cited 2021 octubre 12. Available from: <https://www.usp.org/espanol/productos/estandares-de-referencia>.
 19. MINSa. DS-024-2018. [Online].; 2018 [cited 2021 noviembre 6. Available from: <https://busquedas.elperuano.pe/normaslegales/aprueban-reglamento-que->

[regula-la-intercambiabilidad-de-medi-decreto-supremo-n-024-2018-sa-1692074-1/](#).

20. Galano A., Rojas A. Sustancias patrones para estandarización de ácidos y bases. [Online].; 2021 [cited 2021 octubre 12. Available from: <https://www.studocu.com/es-mx/document/instituto-tecnologico-superior-de-coatzacoalcos/cinetica-quimica-y-biologica/sustancias-patrones-para-estandarizacion-de-acidos-y-bases/22969049>.
21. MERK. Materiales de referencia analítica para la industria farmacéutica. [Online].; 2023 [cited 2023 Junio 24. Available from: <https://www.sigmaaldrich.com/PE/es/products/analytical-chemistry/reference-materials/pharma-secondary-standards#pharmaceutical-primary-and-secondary-standards>.
22. Iñesta A. Genericos Y Biogenericos. Farmacia Profesional. 2006 diciembre; 20(11) .
23. FDA. Medicamentos Genéricos: Preguntas y Respuestas. [Online].; 2018 [cited 2021 octubre 12. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/generic-drugs/medicamentos-genericos-preguntas-y-respuestas>.
24. De La Lama M., Llado J. Precios y Política de Medicamentos en el Perú. Banco Central Reserva Perú Estud ECONÓMICOS. [Online]. [cited octubre 2021 12. Available from: <chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.bcrp.gob.pe/docs/Publicaciones/Revista-Estudios-Economicos/11/Estudios-Economicos-11-5.pdf>.
25. DIGEMID. Decreto Supremo N.º 016-2011-SA. [Online].; 2011 [cited 2021 octubre 12. Available from: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/normas-legales/243290-016-2011-sa>.
26. Dongo V., Ley N.º 29459 Ley de los productos farmacéuticos, dispositivos médicos y productos sanitarios. Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica. 2009 OCTUBRE-DICIEMBRE; 26(4).
27. PUBCHEM. Erythromycin. [Online].; 2005 [cited 2021 octubre 12. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/12560>.
28. Galindo Y. Validación del método analítico microbiológico: valoración de bacitracina 50 000ui/100g en un producto terminado. [Online].; 2012 [cited 2021 octubre 12. Available from: chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12672/11573/Galindo_ry.pdf?sequence=3&isAllowed=y.

29. ANMAT. Farmacopea Argentina. [Online].; 2013 [cited 2021 noviembre 5. Available from: <https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacopea-argentina>.
30. USP. SCRIBD. [Online].; 2016 [cited 2022 noviembre 22. Available from: <https://es.scribd.com/document/348251289/USP-39-VOLUME-I>.
31. MINSA. Decreto Supremo N.º 020-2001-SA. [Online].; 2001 [cited 2021 octubre 06. Available from: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/normas-legales/255651-020-2001-sa>.

ANEXOS

Anexo N° 01: Procedimiento de la determinación de potencia antibiótica

Procedimiento De La Determinación De Potencia Antibiótica

Para la determinación de la potencia antibiótica de las muestras, se realizó el siguiente procedimiento:

Tabla N° 20 Cantidad de muestras y estándar de referencia evaluadas:

Se evaluaron en total 20 pruebas, cuya distribución se detalla en el siguiente cuadro:

	CARACTERÍSTICAS	LABORATORIO	N° DE LOTES	TOTAL
Estándar secundario	Eritromicina 1ug/mL	FARMINDUSTRIA (1)	1	1
Innovador (I)	ILOSONE Suspensión oral 250mg/5mL	(I) QUÍMICA SUIZA (1)	1	1
Muestras de eritromicina genérica (U)	Suspensión oral 250mg/5mL	(A) HERSIL (1)	3	18
	Suspensión oral 250mg/5mL	(B) IQ FARMA (1)	3	
	Suspensión oral 250mg/5mL	(C) PORTUGAL (1)	3	
	Suspensión oral 250mg/5mL	(D) LCG (1)	3	
	Suspensión oral 250mg/5mL	(E) INDUQUIMICA (1)	3	
	Suspensión oral 250mg/5mL	(F) FARMAINDUSTRIA (1)	3	
Total de muestras				20

Fuente: elaboración propia de los autores

A. Procedimiento de preparación de los insumos:

- Preparación de la solución amortiguadora (B.3): Concentración: 0.1m, pH=8

Se disolvió 16,73 g de fosfato dibásico de potasio y 0,523 g de monofosfato de potasio en 1 litro de agua. Para ajustar el pH se usó ácido fosfórico 18 N o hidróxido de potasio 10 N a 8 +/- 0.1. posteriormente la solución amortiguadora se esterilizó y se comprobó que la solución tenga un pH de 8,0.

- Preparación de los medios de cultivo:

Los medios empleados para la preparación del inóculo microbiano y para la realización del ensayo fueron los medios 1 y 11, según la metodología consignada en la USP.

Se disolvieron los componentes mencionados en cada medio, posteriormente se agregó agua hasta obtener un litro. Las soluciones se ajustaron con hidróxido de sodio 1 N o con ácido clorhídrico 1 N de manera que luego de la esterilización por vapor se obtuvo el pH especificado.

Tabla N° 21 Componentes de medios de cultivo

Componentes del medio de cultivo N° 1:	Componentes del medio de cultivo N° 11:
<ul style="list-style-type: none"> • Peptona.....6.0 g • Digerido pancreático4.0 g • Extracto de levadura.....3.0 g • Extracto de carne.....1.5 g • Dextrosa1.0 g • Agua1.0 L 	<ul style="list-style-type: none"> • Peptona.....6.0 g • Digerido pancreático4.0 g • Extracto de levadura.....3.0 g • Extracto de carne.....1.5 g • Dextrosa1.0 g • Agua.....1.0 L
pH después de la esterilización: 6,6 +/- 0,1	pH después de la esterilización: 8.3 +/- 0,1

B. Procedimiento de preparación de la solución madre, disoluciones de estándares de referencia, inóculo, y muestras

- Preparación de la solución madre:

Tabla N° 21 Preparación de solución madre

SOLUCIÓN MADRE			DILUCIÓN PRUEBA		
Antibiótico de valoración	Disolvente inicial	Concentración	Usar dentro de	Diluyente final	Dosis media (µg de actividad o unidades por mL)

Eritromicina CP	Metanol 10mg/mL	1mg/mL	14 días	Solución amortiguadora (B.3)	1,0 µg
--------------------	--------------------	--------	---------	------------------------------------	--------

Fuente: USP. USP 39 NF34. 39th ed.: The United States Pharmacopeial Convention; 2016

Se preparó la solución madre a partir del estándar secundario, disolviendo 10mg en 10mL de metanol, obteniendo 1mg/mL de concentración. Se almacenó la solución en un refrigerador y empleo dentro del periodo sugerido de 14 días.

- Preparación de las disoluciones de estándares:

Para la preparación de la **dilución estándar**, inicialmente se tomó 1 mL de la solución madre y se aforo a 100 mL con amortiguador B3, obteniéndose una concentración o dosis media de actividad de 10 µg/mL.

El día del ensayo se preparó, a partir de la dilución estándar, 5 diluciones prueba estándares (S1,S2,S3,S4 y S5) en progresión geométrica, en proporción 1:1.25. S3 representa la mediana de la concentración, por lo que, se tomó 1mL de la dilución estándar (10µg/mL) y se aforo a 10mL con B.3, obteniéndose una concentración de 1µg/mL(U3).

Proporción y concentraciones de los disolventes y diluciones estándar:

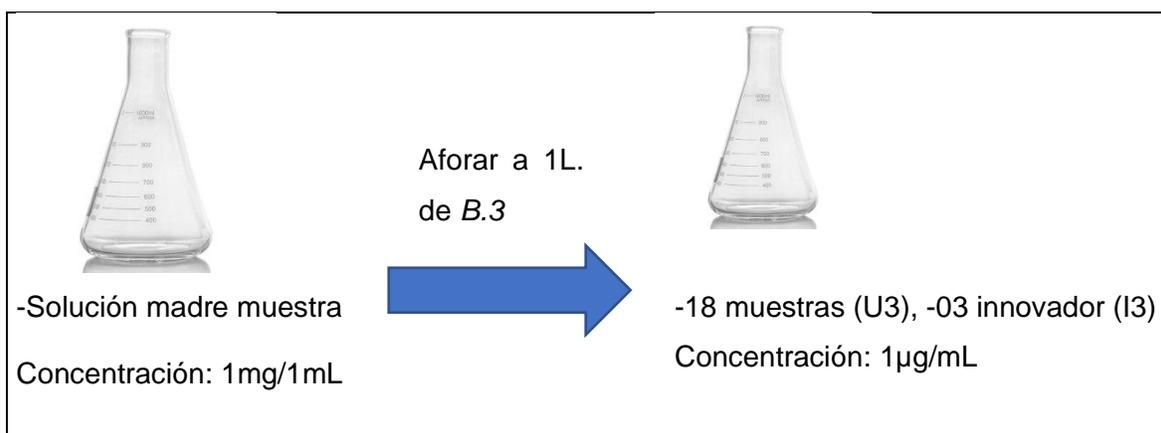
Tabla N° 22 Preparación de Diluciones Estándar

	Solc.. madre	dilución estándar	S1	S2	S3	S4	S5
Proporción recomendada según USP (1:1.25)			1.56/1	1.25/1	1/1	1/ 1.25	1/ 1.56
Volumen de dilución estándar	10mg	1mL	1.56mL	1.25mL	1mL	0.8mL	0.64 mL
Solvente	10mL metanol	100mL B.3	10mL B.3	10mL B.3	10mL B.3	10mL B.3	10mL B.3
Concentración obtenida	1mg/mL	10 µg/mL	1.56µg/mL	1.25µg/mL	1 µg/mL	0.8µg/mL	0.64µg/mL

Fuente: elaboración propia de los autores

- **Preparación de la solución madre de la muestra:** se disolvió 1 mL de las muestras de eritromicina suspensión (250mg/5mL) genérico e innovador y se aforó a 50mL de metanol, obteniendo una concentración supuesta de 1mg/mL.
Se asumió una potencia supuesta por unidad de peso, bajo este supuesto, el día del ensayo se preparó una dilución para cada muestra (U3) e innovador (I3), en una concentración equipotente con la preparación del estándar (S3).
- **Preparación de la dilución muestra:** 1 mL de solución madre de la muestra (1mg/mL) y se aforo a 1 L con Solvente *amortiguador B.3*, obteniéndose una concentración de 1µg/mL(U3).

Gráfico N° 03 Preparación solución madre método turbidimétrico



- **Preparación del inculo:**

Se preparo el inculo usando cepas certificada de *Micrococcus luteus* ATCC 4698, según las condiciones específicas en la USP:

Tabla N° 23 Preparación del inculo					
Organismo de prueba	Condiciones de incubación			Composición sugerida del inculo	
	Medio	Temperatura (°C)	Tiempo	Medio	Cantidad (mL por 100mL)
<i>Micrococcus luteus</i> ATCC 4698	1	32-35°C	24 horas	11	1.5

Fuente: USP. USP 39 NF34. 39th ed.: The United States Pharmacopeial Convention; 2016

- **Para la reconstitución de las cepas certificadas** de *Micrococcus luteus* ATCC 4698 se sembró en placas con medio de cultivo N°1, solidificado en forma inclinada, y se incubó durante 24 horas, a 32-35°C. Una vez desarrollados los microorganismos, se preparó **el cultivo de estudio**, recolectando el microorganismo de una pendiente de cultivo reciente, con 3mL de solución salina estéril y perlas de vidrio estériles, luego se inoculó, mediante dispersión homogénea con la ayuda de perlas de vidrio, sobre la superficie de 250mL del medio N°1, contenido en un frasco de Roux, luego se incubó a 32 – 35 °C, por 24 horas.
- Para la **preparación de la suspensión madre**, se recolectó el cultivo de la superficie en 50mL de solución salina y se transfirió a un matraz de vidrio.
- Para la **preparación del inóculo**, se tomó 1,5mL de la suspensión madre y se aforó a 100mL de medio 11. Se realizaron los ajustes necesarios para obtener una absorbancia no menos a 0.3 unidades de absorbancia.

C. Método turbidimétrico

El día de la valoración se preparó las dosis necesarias, diluyendo las soluciones madre del estándar y de cada muestra desconocida.

- Diseño metodológico:

Según el diseño metodológico usado para la determinación de la potencia antibiótica utilizando el método turbidimétrico, se evaluarán 18 lecturas de absorbancia de las 6 muestras de estudio, 3 del innovador y 15 de las diluciones del estándar, haciendo un total de 36 lecturas de absorbancia.

Tabla N° 24 Concentración De Las Diluciones Y Numero De Repeticiones Según Diseño

Metodológico Método Turbidimétrico

	Concentración	Codificación	Numero de repeticiones	Total de pruebas
Muestras	A (1µg/mL)	A1	1	3
		A2	1	
		A3	1	
	B (1µg/mL)	B1	1	3
		B2	1	

		B3	1	
	C (1µg/mL)	C1	1	3
		C2	1	
		C3	1	
	D ((1µg/mL)	D1	1	3
		D2	1	
		D3	1	
	E (1µg/mL)	E1	1	3
		E2	1	
		E3	1	
	F (1µg/mL)	F1	1	3
		F2	1	
F3		1		
Innovador	I (1µg/mL)	I3	1	3
Estándar	S1 (1,56µg/mL)	S1	3	3
	S2 (1,25µg/mL)	S2	3	3
	S3 (1µg/mL)	S3	3	3
	S4 (0,8µg/mL)	S4	3	3
	S5 (0,64µg/mL)	S5	3	3
			Total	36

- Fuente: elaboración propia de los autores

- **Preparación de las muestras:**

Se asignó una potencia supuesta por unidad de peso de 1µg/mL a la dilución estándar S3 y sobre esta suposición, el día de la valoración se preparó una solución madre y tres diluciones prueba para cada muestra.

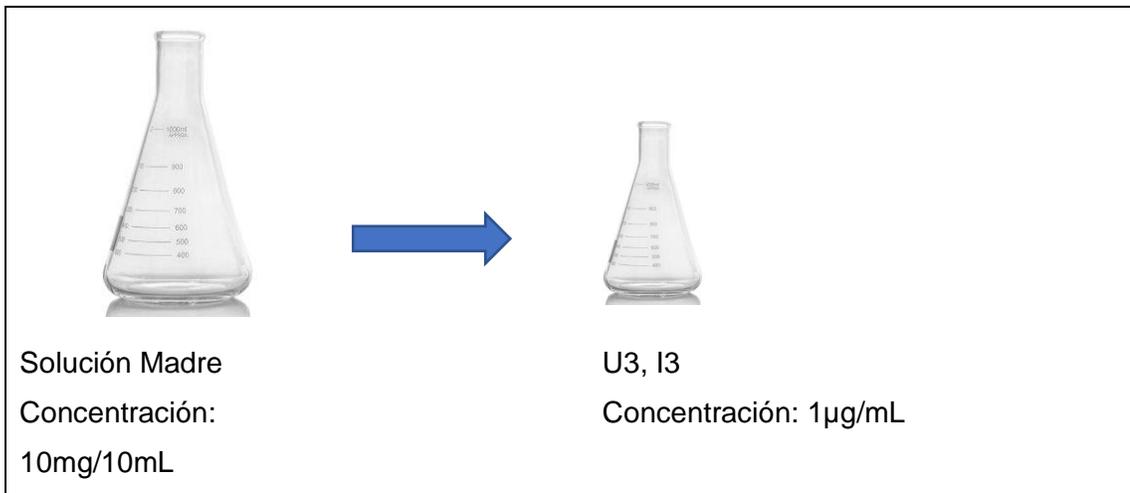


Gráfico N° 04 preparación del innovador método turbidimétrico

Se realizó la misma dilución para las 18 muestras genéricas, 03 muestras por cada laboratorio (U3) y 03 muestras del innovador (I3). Para lo cual, se agregó 1mL de disolución (U3, I3) a cada uno de los tres tubos de ensayo preparados y se colocó los tres tubos repicados en una posición elegida al azar en una gradilla, se incluyó de manera similar en cada gradilla un tubo de control, una vez completada la gradilla de soluciones de prueba y control, se agregó 9mL del inculo a cada tubo y se incubó a 36- 37°C, durante 4 a 5 horas. Después de la incubación se agregó a cada tubo 0.5 mL. de formaldehido diluido (1:3) y se procedió a leer la absorbancia en un espectrofotómetro con filtro de 530nm.

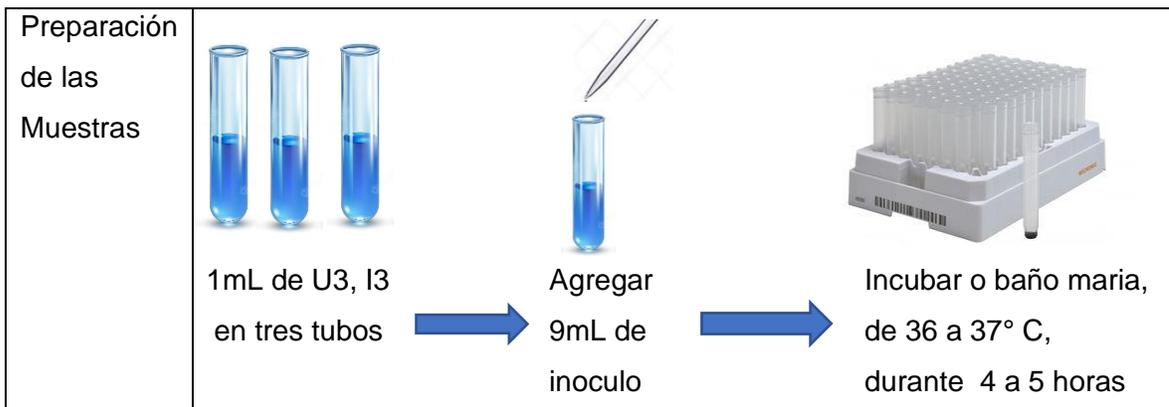


Gráfico N°5 preparación de las muestras método turbidimétrico

- **Preparación del control:**

Se preparó simultáneamente tres tubos control, a cada uno se agregó 1 mL de solvente amortiguador *B.3* (sin antibiótico) y 9 mL de inóculo, posteriormente se incubó a 36- 37°C, durante 4 a 5 horas. Consecutivamente, se agregó 0,5 mL de formaldehído diluido (1:3). Dos tubos fueron empleados como blanco y sirvió para calibrar el espectrofotómetro. El tubo restante, constituyó el testigo de crecimiento que se empleó para determinar la finalización de la incubación.

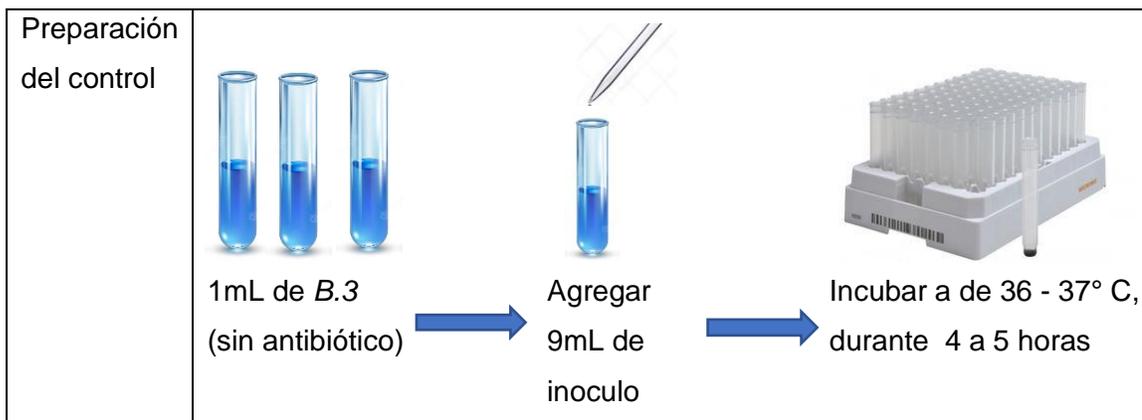


Gráfico N° 6 preparación de control método turbidimétrico

Después de la incubación, para detener la multiplicación de los microorganismos se agregó 0,5mL de formaldehído diluido a cada tubo. Tomando una gradilla a la vez, se midió la turbidez del contenido cada tubo con un espectrofotómetro apropiado, leyendo la absorbancia a 530 nm.

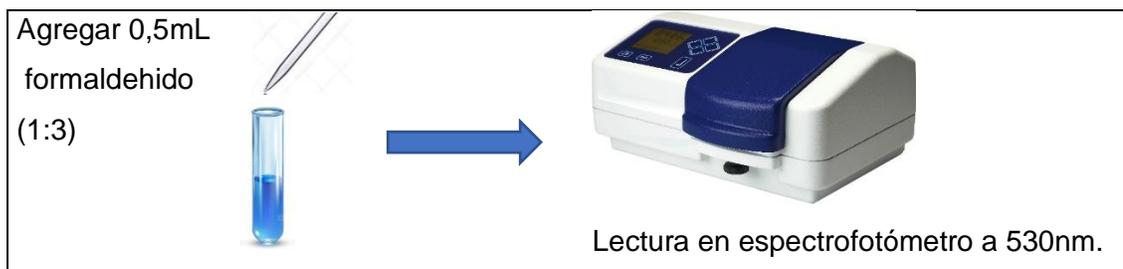


Gráfico N° 07 lectura de la absorbancia método turbidimétrico

- **Determinación de la Curva estándar.**

Para la valoración de un nivel con una curva estándar, se preparó diluciones con cinco niveles de prueba (S1,S2,S3,S4 y S5) y un nivel de prueba único de cada muestra de las 20 muestras desconocidas, comparables a S3 del estándar. Asimismo, se preparó un S3

adicional como prueba de crecimiento. Se agregó un mililitro de cada dilución de prueba (S1,S2,S3,S4 y S5) a tres tubos, se colocaron en una gradilla, intercalados al azar, posteriormente se agregó 9 mL del inóculo, se incubó a 36- 37° C, durante 4 a 5 horas. Finalmente, se agregó 0,5 mL de formaldehído diluido (1:3), finalmente se leyó la absorbancia en un espectrofotómetro con filtro de 530 nm.

D. Método de cilindro placa

- Diseño Metodológico:

Según el diseño metodológico usado para la determinación de la potencia antibiótica utilizando el método cilindro placa se evaluaron 162 halos de inhibición de las muestras de estudio, 9 del innovador y 90 de las diluciones del estándar, haciendo un total de 261 mediciones.

Tabla N° 25 Concentración De Las Diluciones Y Numero De Repeticiones Según Diseño Metodológico Método Cilindro Placa

	Concentración	Codificación	Numero de repeticiones	Total de pruebas
Muestras	A (1µg/mL)	A1	9	27
		A2	9	
		A3	9	
	B (1µg/mL)	B1	9	27
		B2	9	
		B3	9	
	C (1µg/mL)	C1	9	27
		C2	9	
		C3	9	
	D ((1µg/mL)	D1	9	27
		D2	9	
		D3	9	
	E (1µg/mL)	E1	9	27
		E2	9	
		E3	9	
F (1µg/mL)	F1	9	27	

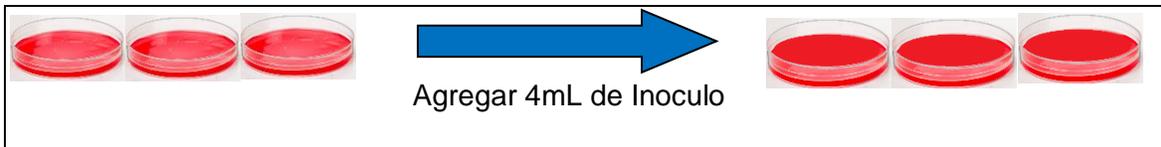
		F2	9	
		F3	9	
Innovador	I (1µg/mL)	I3	9	9
Estándar	S1 (1,56µg/mL)	S1	18	18
	S2 (1,25µg/mL)	S2	18	18
	S3 (1µg/mL)	S3	18	18
	S4 (0,8µg/mL)	S4	18	18
	S5 (0,64µg/mL)	S5	18	18
			Total	261

Fuente: elaboración propia de los autores

- Preparación placas de valoración:

Se colocó 21 mL de medio de cultivo N° 11 en cada una de las placas Petri requeridas, se dejó solidificar hasta formar una capa base lisa de profundidad uniforme. Se agregó 4mL de inóculo de capa de siembra, inclinando la placa hacia atrás y hacia adelante se esparció el inóculo uniformemente sobre la superficie y se dejó endurecer.





Para preparar las placas Petri con el medió de cultivo y el inóculo, se dejó caer seis cilindros de valoración sobre la superficie inoculada desde una altura de 12 mm, utilizando una guía mecánica para asegurar un espacio uniforme de radio de 2,8 cm., posteriormente se cubrió las placas para evitarla contaminación. Después de llenar los cilindros de cada placa alternadamente, con diluciones de eritromicina /A,B,C,D,E y F), con concentraciones de prueba de 1 µg/mL., se incubó las placas de 32 a 35 °C, durante 72 horas (tiempo en el que se obtuvo un crecimiento adecuado).

Placa conteniendo cilindros con diluciones de antibiótico, con halo de inhibición de al menos 2.8cm de radio.

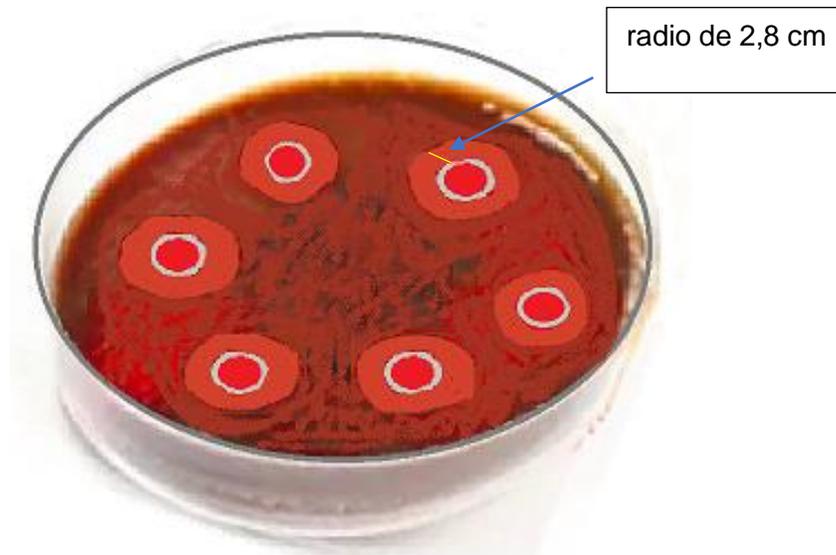
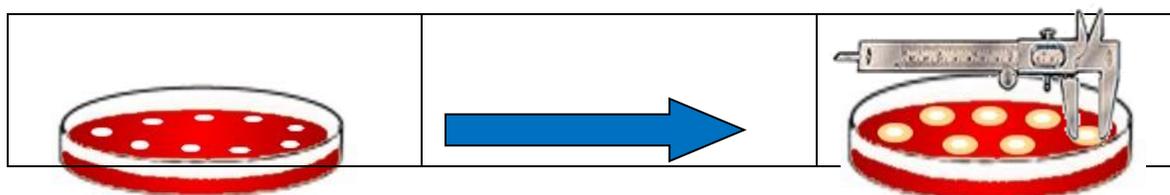


Gráfico N° 9 distribución de Cilindros método cilindro placa

Seguidamente se retiró los cilindros, se midió y registró el diámetro de cada zona de inhibición de crecimiento con una aproximación de 0,1mm.

Se preparó las soluciones problema (U3) con una concentración correspondiente al estándar (S3) una por cada lote.

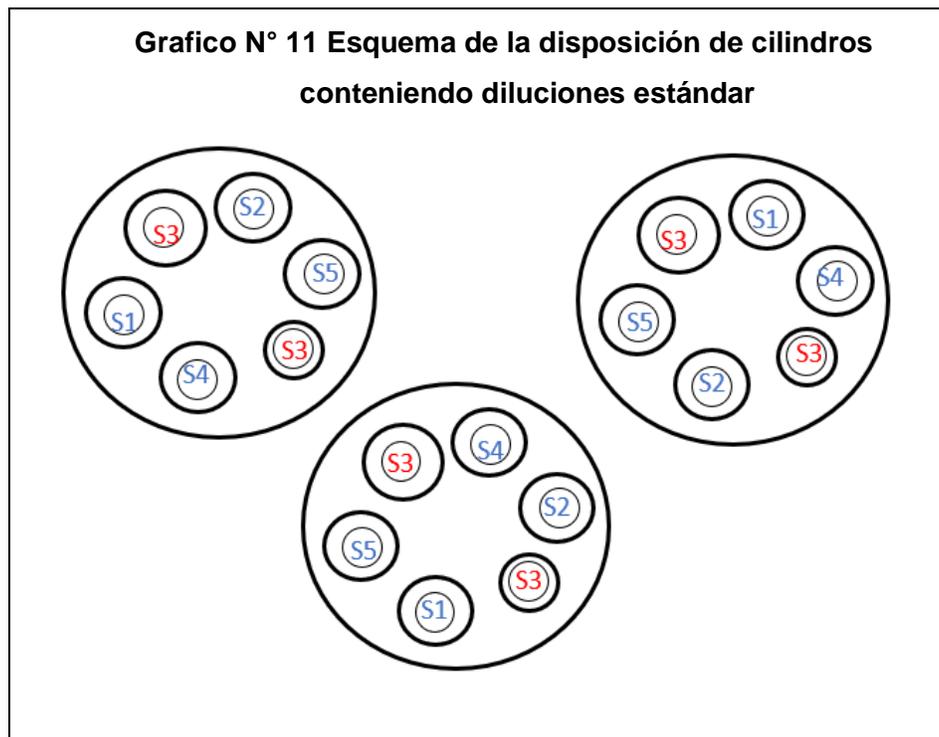
Gráfico N° 10 medida de los halos de inhibición método cilindro placa



Placa conteniendo cilindros con diluciones de antibiótico.	Incubar durante 72horas a 32-35°C.	Lectura de los halos de inhibición.

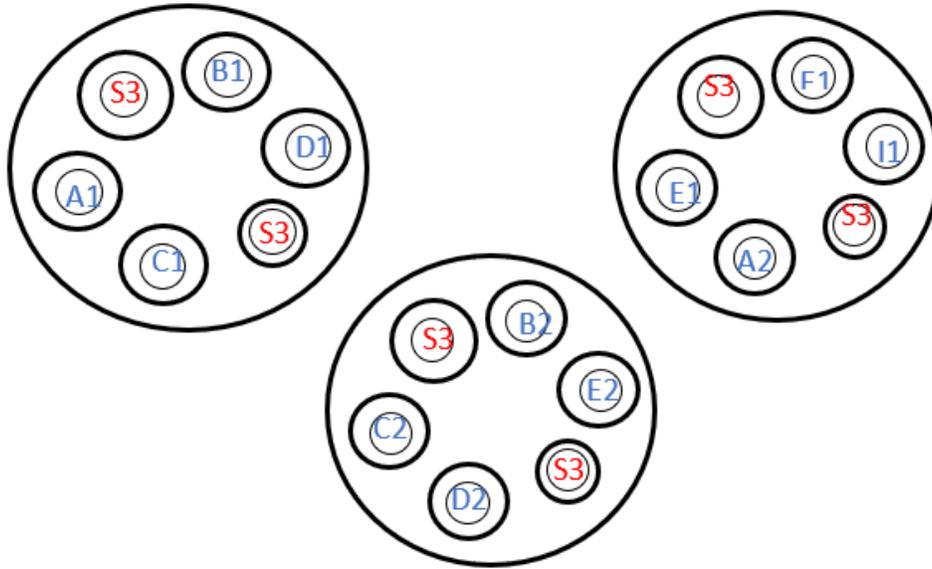
- **Para la determinación de la curva estándar:** se preparó diluciones en cinco concentraciones de prueba del estándar (S1 a S5) y una concentración de prueba de la muestra desconocida U3, con igual concentración a S3 de la curva estándar.

Para derivar la curva estándar, se llenó los cilindros alternos en cada una de las placas con la dilución de prueba S3 del estándar y cada uno de los cilindros restantes con una de las otras cuatro diluciones del estándar, se repitió el proceso para las otras diluciones del estándar.



Para cada muestra desconocida, llenar cilindros alternos en cada una de las placas con la dilución de prueba del estándar S3 y cada uno de los cilindros restantes con la dilución de prueba correspondiente U3 de la muestra desconocida.

Gráfico N° 12 Esquema de la disposición de cilindros conteniendo diluciones muestra y S3



Anexo N° 02: Procedimiento del Análisis inspectivo

Procedimiento Del Análisis Inspectivo

A. Evaluación del Rotulado Inmediato:

Se evaluará el Rotulado Inmediato de las muestras problema y registrará en la ficha respectiva (anexo N° 3), teniendo en cuenta los siguientes puntos:

- Nombre del producto.
- Denominación común internacional (D.C.I.) si es monofármaco o asociación a dosis definida.
- Concentración del principio activo (en un lugar visible cercano al nombre del medicamento).
- Forma farmacéutica.
- Vía de administración.
- Contenido neto por envase.
- Nombre o razón social o logo que identifica al laboratorio fabricante y/o titular del Registro Sanitario.
- Número de lote.
- Fecha de vencimiento.

B. Evaluación del Rotulado Mediato

Se evaluará el Rotulado mediato de las muestras problema y registrará en la ficha respectiva (anexo N° 4), teniendo en cuenta los siguientes puntos:

- Nombre del producto
- Denominación Común Internacional (D.C.I.) si es monofármaco o asociación a dosis definida.
- Concentración del principio activo (en un lugar visible cercano al nombre del medicamento).
- Forma farmacéutica.
- Vía de administración.
- Contenido neto por envase.
- Nombre y país del laboratorio fabricante.
- Nombre del Director Técnico (para laboratorios nacionales).

- Nombre del Q.F. Responsable (para productos fabricados en Perú por encargo de un tercero).
- Número de R.U.C. (del fabricante para laboratorios nacionales).
- Se debe consignar las siguientes leyendas: manténgase alejado de los niños, uso pediátrico (donde corresponda), venta con receta médica, no usar por más de.....días, consultar a su médico, guardar en lugar fresco y seco, protéjase de la luz, agitar antes de usar, producto peruano.
- Número de Registro Sanitario, del producto farmacéutico (solo).
- Número de lote.
- Fecha de expiración.
- Datos del importador (productos importados): nombre y dirección, nombre del Q.F. responsable, R.U.C.
- Condiciones especiales de almacenamiento (si el producto lo requiere).
- Información de preparación previa (si el producto lo requiere).
- Advertencias dispuestas por DIGEMID mediante Resolución Directoral.

C. Evaluación del Inserto

Se evaluará el Rotulado Inmediato de las muestras problema y registrará en la ficha respectiva (anexo N° 5), teniendo en cuenta los siguientes puntos:

- Nombre del producto.
- Denominación Común Internacional (D.C.I.).
- Forma farmacéutica.
- Composición (principios activos y excipientes c.s.p.).
- Acción farmacológica.
- Indicaciones.
- Interacciones con otros medicamentos y alimentos (cuando sea necesario).
- Contraindicaciones (cuando sea necesario).
- Precauciones (cuando sea necesario).
- Incompatibilidades (cuando sea necesario).
- Reacciones adversas (cuando sea necesario).
- Advertencias (cuando sea necesario).
- Tratamiento en caso de sobredosis (cuando sea necesario).
- Dosificación.
- Vía de administración.

- Información sobre alguno de los excipientes cuyo conocimiento sea necesario para el correcto uso del producto.

Anexo N° 03: Rotulado inmediato Eritromicina 250mg/5mL

Rotulado Inmediato Eritromicina 250mg/5L						
REQUISITOS	HERSIL	IQ FARMA	PORTUGAL	LCG	INDUQUIMICA	FARMINDUSTRIA
Nombre del producto.	Eritromicina	Eritromicina	Eritromicina Etilsuccinato	Eritromicina	Eritromicina	Eritromicina
Denominación común internacional (D.C.I.) si es monofármaco o asociación a dosis definida.	Eritromicina 250mg/5mL polvo para suspensión oral	Eritromicina 250mg/5mL polvo para suspensión oral	Eritromicina Etilsuccinato 250mg/5mL gránulos para suspensión oral	Eritromicina 250mg/5mL polvo para suspensión oral	Eritromicina 250mg/5mL polvo para suspensión oral	Eritromicina 250mg/5mL polvo para suspensión oral
Forma farmacéutica.	Liquida	Liquida	Liquida	Liquida	Liquida	Liquida
Vía de administración.	Oral	Oral	Oral	Oral	Oral	Oral
Nombre o razón social o logo que identifica al laboratorio fabricante y/o titular del Registro Sanitario.	LABORATORIOS HERSIL S.A. R.S. NH-56348	LABORATORIO FARMA-IQ S.A.C R.S. NA-85476	LABORATORIOS NATURALES Y GENÉRICOS S.A.C R.S. EN-03935	LABORATORIO LCG S.A.C R.S NJ- 42156	LABORATORIO INDUQUIMICA S.A R.S ND-11235	FARMINDUSTRIA S.A R.S NG-5839
Número de lote.	1063838	10651235	10238742	10068542	10653256	10200689
Fecha de vencimiento.	DIC 2020	JUN 2020	ABR 2020	ENE 2020	DIC 2019	FEB 2020

Anexo N° 04: Rotulado mediato eritromicina 250mg/5mL

ROTULADO MEDIATO ERITROMICINA 250mg/5mL						
REQUISITOS	HERSIL	IQ FARMA	PORTUGAL	LCG	INDUQUIMICA	FARMINDUSTRIA
Nombre del producto.	Eritromicina	Eritromicina	Eritromicina Etilsuccinato	Eritromicina	Eritromicina	Eritromicina
Denominación Común Internacional (D.C.I.) si es monofármaco o asociación a dosis definida.	Eritromicina 250mg/5mL polvo para suspensión oral	Eritromicina 250mg/5mL polvo para suspensión oral	Eritromicina Etilsuccinato 250mg/5mL gránulos para suspensión oral	Eritromicina 250mg/5mL polvo para suspensión oral	Eritromicina 250mg/5mL polvo para suspensión oral	Eritromicina 250mg/5mL polvo para suspensión oral
Concentración del principio activo (en un lugar visible cercano al nombre del medicamento).	293.65 mg	293.65 mg	293.65 mg	293.65 mg	293.65 mg	293.65 mg
Forma farmacéutica.	Líquida	Líquida	Líquida	líquida	líquida	líquida
Vía de administración.	Oral	Oral	Oral	Oral	Oral	Oral
Contenido neto por envase.	Frasco por 60 mL	Frasco por 60 mL	Frasco por 60 mL	Frasco por 60 mL	Frasco por 60 mL	Frasco por 60 mL
Fórmula del producto (por cada 100 mL, composición líquida no inyectable, polvo para reconstituir)	5.873 g	5.873 g	5.873 g	5.873 g	5.873 g	5.873 g
Condición de venta (si es con receta médica)	Bajo receta medica	Bajo receta medica	Bajo receta medica	Bajo receta medica	Bajo receta medica	Bajo receta medica

Nombre y país del laboratorio fabricante: Fabricado (nombre del laboratorio nacional) R.U.C. (del laboratorio fabricante)	LABORATORIOS HERSIL S.A. RUC 20548721025	LABORATORIO FARMA-IQ S.A.C RUC 20152369541	LABORATORIOS NATURALES Y GENÉRICOS S.A.C AREQUIPA-PERÚ RUC 20405976898	LABORATORIO LCG S.A.C RUC 20133002560	LABORATORIO INDUQUIMICA S.A. RUC 20133202215	FARMAINDUSTRIA S.A LIMA-PERÚ RUC 20262996329
Nombre del Director Técnico (para Laboratorios Nacionales)	D.T. Enilda Sanchez	D.T. Luis Hermoza	D.T. Luis Kanashiro Chinen	D.T. Gimena Diaz	D.T. Susana Gutierrez	D.T. Elizabeth Morales B.
Número de R.U.C. (del fabricante para laboratorios nacionales).	RUC 20548721025	RUC 20152369541	RUC 20405976898	RUC 20133002560	RUC 20133202215	RUC 20262996329
Se debe consignar las siguientes leyendas: <ul style="list-style-type: none"> • Manténgase alejado de los niños, • Uso pediátrico (donde corresponda) • Venta con receta médica • No usar por más de.....días • Consultar a su médico • Guardar en lugar fresco y seco 	si consigna	si consigna	si consigna	si consigna	si consigna	si consigna

<ul style="list-style-type: none"> • Protéjase de la luz, • Agitar antes de usar • Producto peruano 						
Número de Registro Sanitario,	NH- 56348	NA- 85476	EN- 03935	NJ- 42156	ND- 11235	NG- 45839
Número de lote.	1063838	10651235	10238742	10068542	10653256	10200689
Fecha de expiración.	DIC 2020	JUN 2020	ABR 2020	ENE 2020	DIC 2019	FEB 2020
Datos del importador (productos importados) Nombre y dirección	No importado	No importado	No importado	No importado	No importado	No importado
Condiciones especiales de almacenamiento (si el producto lo requiere).	Conservar a una temperatura no mayor a 25°C	Conservar a una temperatura no mayor a 25°C	Almacenar a no más de 30°C	Almacenar a no más de 30°C	Almacenar a no más de 30°C	Conservar a una temperatura no mayor a 25°C
Información de preparación previa (si el producto lo requiere).	Agregar agua hervida fría hasta el nivel indicado por las flechas en la etiqueta y agitar vigorosamente	Agregar agua hervida fría hasta el nivel indicado por las flechas en la etiqueta y agitar vigorosamente	Invertir el frasco para desprender los gránulos de adheridos en la base. Llenar el frasco con agua hervida fría hasta la marca indicada en la etiqueta adherida al frasco y agitar.	Agregar agua hervida fría hasta el nivel indicado por las flechas en la etiqueta y agitar vigorosamente	Invertir el frasco para desprender los gránulos de adheridos en la base. Llenar el frasco con agua hervida fría hasta la marca indicada en la etiqueta adherida al frasco y agitar.	Agregar agua hervida fría hasta el nivel indicado por las flechas en la etiqueta y agitar vigorosamente
ADVERTENCIAS dispuestas por DIGEMID mediante Resolución Directoral.	No presenta	No presenta	No presenta	No presenta	No presenta	No presenta

Anexo N° 05: EVALUACIÓN DEL INSERTO

EVALUACIÓN DEL INSERTO						
REQUISITOS	HERSIL	IQ FARMA	PORTUGAL	LCG	INDUQUIMICA	FARMINDUSTRIA
Nombre del producto	Eritromicina	Eritromicina	Eritromicina Etilsuccinato	Eritromicina	Eritromicina	Eritromicina
Denominación Común Internacional (D.C.I.).	Eritromicina Etilsuccinato	Eritromicina Etilsuccinato	Eritromicina Etilsuccinato	Eritromicina Etilsuccinato	Eritromicina Etilsuccinato	Eritromicina Etilsuccinato
Forma farmacéutica	Liquida	Liquida	Liquida	Liquida	Liquida	Liquida
Composición (principios activos y excipientes c.s.p.).	Cada 5 mL de Eritromicina etilsuccinato contiene 293.75 mg (equivalente a 250 mg de eritromicina c.s.p)	Una cucharada de eritromicina etilsuccinato contiene 293.75 mg c.s.p	Cada 5 mL de Eritromicina etilsuccinato contiene 293.75 mg (equivalente a 250 mg de eritromicina c.s.p)	Una cucharada de eritromicina etilsuccinato contiene 293.75 mg c.s.p	Cada 5 mL de Eritromicina etilsuccinato contiene 293.75 mg (equivalente a 250 mg de eritromicina c.s.p)	Una cucharada de eritromicina etilsuccinato contiene 293.75 mg c.s.p
Acción farmacológica			Antibacteriano			Antibiótico
Indicaciones	<i>Actinomyces sp.; Bacillus anthracis; Bordetella pertussis; Borrelia burgdorferi; Brucella sp.; Campylobacter jejuni; Chlamydia sp.; Chlamydia trachomatis; Clostridium perfringens; Clostridium sp.; Corynebacterium diphtheriae; Corynebacterium minutissimum; Corynebacterium sp.; Entamoeba histolytica; Erysipelothrix sp.; Haemophilus ducreyi; Haemophilus influenzae (beta-lactamasa negativos); Haemophilus influenzae (beta-lactamase positivos); Helicobacter pylori; Legionella pneumophila; Listeria monocytogenes; Moraxella catarrhalis; Mycobacterium kansasii; Mycobacterium</i>					

	<p><i>scrofulaceum; Mycoplasma pneumoniae; Neisseria gonorrhoeae; Neisseria meningitidis; Neisseria sp.; Nocardia asteroides; Pasteurella sp.; Peptococcus sp.; Peptostreptococcus sp.; Propionibacterium acnes; Rickettsia sp.; Staphylococcus aureus (MSSA); Staphylococcus sp.; Streptococcus agalactiae (estreptococcus del grupo Bi); Streptococcus pneumoniae; Streptococcus pyogenes (estreptococcus beta-hemolíticos del grupo A); Streptococcus sp.; Treponema pallidum; Ureaplasma urealyticum; Viridans streptococci.</i></p>
<p>Interacciones con otros medicamentos y alimentos (cuando sea necesario).</p>	<p>Existen datos contradictorios sobre el efecto de la eritromicina en la farmacocinética y las concentraciones séricas de la teofilina. Parece ser que la eritromicina interfiere con el aclaramiento de la teofilina, pero que este efecto es significativo sólo cuando las concentraciones séricas de teofilina están en el alto rango terapéutico (es decir, > 15 mg/mL). Si la eritromicina es añadida a la terapia con teofilina, los pacientes deben ser monitorizados para detectar niveles elevados y/o toxicidad de la teofilina.</p> <p>La eritromicina puede inhibir el metabolismo hepático de otros fármacos, aumentando sus concentraciones séricas y potencialmente causar toxicidad. Se han observado prolongación del intervalo QT y arritmias cardíacas graves cuando se coadministra con eritromicina la cisaprida o la pimozida. El uso de la eritromicina con cisaprida o pimozida está contraindicada.</p>
<p>Contraindicaciones (cuando sea necesario).</p>	<p>La eritromicina no se debe administrar a pacientes con hipersensibilidad a los antibióticos macrólidos. Aunque bastante raras, la eritromicina puede ocasionar serias reacciones alérgicas, incluyendo angioedema y anafilaxis. Además, presenta una sensibilidad cruzada con otros macrólidos.</p> <p>La eritromicina se excreta a través del hígado, por lo que se deberán tomar precauciones en pacientes con insuficiencia hepática o biliar. En los tratamientos prolongados, se deberá vigilar la función hepática. Debido a su potencial toxicidad hepática, no se debe utilizar la eritromicina estolato.</p>
<p>Precauciones (cuando sea necesario).</p>	<p>Insuficiencia renal</p> <p>Reducir dosis en I.R. grave a 50-75% de la dosis habitual recomendada, administrada con los intervalos de dosificación habitual.</p>

Anexo N° 06: MATRIZ DE CONSISTENCIA

MATRIZ DE CONSISTENCIA

TITULO: Comparación de la potencia antibiótica y análisis inspectivo de eritromicina 250 mg/5 mL suspensión oral, medicamento innovador y genéricos frente al estándar secundario de eritromicina.

FORMULACIÓN DEL PROBLEMA	OBJETIVOS	HIPÓTESIS	VARIABLES	INDICADORES	METODOLOGÍA
PROBLEMA GENERAL	OBJETIVO GENERAL	HIPÓTESIS GENERAL	IMPLICADAS		TIPO DE INVESTIGACIÓN
¿Cuál será el resultado de la comparación de la potencia antibiótica y el resultado del análisis inspectivo de Eritromicina 250mg/5mL suspensión oral medicamento innovador y genéricos, frente al estándar secundario de Eritromicina 250 mg/5mL suspensión oral?	<ul style="list-style-type: none"> Comparar la potencia antibiótica y el análisis inspectivo de Eritromicina 250 mg/5mL suspensión oral del medicamento innovador y los genéricos frente al estándar secundario. 	Las presentaciones de las suspensiones orales de Eritromicina genérica 250mg/5mL comercializadas, no están dentro del rango de potencia antibiótica establecido por la farmacopea de los Estados Unidos vigente (USP-39/NF-34) en relación al innovador y a un estándar secundario de Eritromicina.	VARIABLE INDEPENDIENTE Suspensión oral de Eritromicina genérica 250mg/5mL.	Clasificación medicamento genérico	DESCRIPTIVO , se realizó un estudio observacional, en el cual no se manipularon las variables. OBSERVACIONAL , manipulamos variables, no ejercemos un control directo DE CORTE TRANSVERSAL , porque se realizará en un momento específico. PROSPECTIVO , ya que la recolección de datos se realizará mientras ocurren los fenómenos.
PROBLEMAS ESPECÍFICOS	OBJETIVOS ESPECÍFICOS		VARIABLE DEPENDIENTE	Grado de turbidez de las muestras.	POBLACIÓN Y MUESTRA
<ul style="list-style-type: none"> ¿Cuál será el resultado de la comparación de la potencia antibiótica de Eritromicina 250mg/5mL genéricos 	<ul style="list-style-type: none"> Comparar la potencia antimicrobiana por el método turbidimétrico de Eritromicina 250 mg/5 mL, suspensiones orales del medicamento innovador y genéricos frente al estándar secundario de Eritromicina 250 mg/5 mL suspensión oral. 		VARIABLE INTERVINIENTES Lote de Eritromicina genérica Fecha de vencimiento Características del rotulado envase inmediato	Mediante la revisión de cumplimiento de los requisitos consignados en la ficha técnica	POBLACIÓN: Todos los productos que contengan Eritromicina 250 mg/5 mL suspensión oral genérica, en el mercado farmacéutico nacional, actualmente son 12 laboratorios que ofertan Eritromicina 250 mg/5 mL suspensión oral genérica.
			NO IMPLICADAS		

<p>comercializados en el país frente al innovador y el estándar secundario por el método turbidimétrico?</p> <ul style="list-style-type: none"> • ¿Cuál será el resultado de la comparación de la potencia antibiótica de Eritromicina 250mg/5mL genéricos comercializados en el país frente al innovador y el estándar secundario por el método cilindro placa? • ¿Cuál será el resultado de la comparación del análisis inspectivo del envase mediato, inmediato e inserto de Eritromicina 250mg/5mL genéricos comercializados en el país frente al innovador y el estándar secundario? 	<ul style="list-style-type: none"> • Comparar la potencia antimicrobiana de Eritromicina 250 mg/5 mL suspensión oral, por el método de cilindro placa, suspensión oral medicamento innovador y genéricos frente al estándar secundario de Eritromicina 250 mg/5 mL suspensión oral. • Realizar una evaluación inspectiva del envase mediato, inmediato e inserto de las muestras del medicamento innovador y genéricos. 		<p>Características del rotulado del envase mediato</p> <p>Características del rotulado del inserto</p>		<p>MUESTRA: Para estudio se tomaron 6 laboratorios que producen eritromicina 250 mg/5 mL suspensión oral genérica, elegidos al azar. Se tomó 3 lotes de cada laboratorio, haciendo un total de 18 muestras de Eritromicina 250mg/5mL.</p>
---	---	--	--	--	--

ANEXO 07

SELECCIÓN ALEATORIA SIMPLE DE LOS LABORATORIOS FARMACÉUTICOS

CONCENTRACIÓN	FORMA FARMACÉUTICA	LABORATORIO	DENOMINACIÓN	NÚMERO ASIGNADO PARA SORTEO
<u>ERITROMICINA 250 mg/5 mL</u>	POLVO PARA SUSPENSIÓN ORAL	ABL PHARMA PERU S.A.C.	MEDICAMENTO GENÉRICO	1
<u>ERITROMICINA 250 mg/5 mL</u>	POLVO PARA SUSPENSIÓN ORAL	BRAWN LABORATORIES LIMITED	MEDICAMENTO GENÉRICO	2
<u>ERITROMICINA 250 mg/5 mL</u>	POLVO PARA SUSPENSIÓN ORAL	LABORATORIOS PORTUGAL S.R.L.	MEDICAMENTO GENÉRICO	3
<u>ERITROMICINA 250 mg/5 mL</u>	POLVO PARA SUSPENSIÓN ORAL	TERBOL PERÚ SOCIEDAD ANÓNIMA	MEDICAMENTO GENÉRICO	4
<u>ERITROMICINA 250mg/5mL</u>	POLVO PARA SUSPENSIÓN ORAL	LAFAR CORPORACIÓN INTERNACIONAL SOCIEDAD ANÓNIMA CERRADA	MEDICAMENTO GENÉRICO	5
<u>ERITROMICINA 250mg/5mL</u>	POLVO PARA SUSPENSIÓN ORAL	FARMINDUSTRIA S.A.	MEDICAMENTO GENÉRICO	6
<u>ERITROMICINA ETILSUCCINATO 125 mg/5 mL</u>	POLVO PARA SUSPENSIÓN ORAL	INSTITUTO QUIMIOTERÁPICO S.A.	MEDICAMENTO GENÉRICO	7

<u>ERITROMICINA ETILSUCCINATO 250 mg/5 mL</u>	POLVO PARA SUSPENSIÓN ORAL	TEVA PERU S.A.	MEDICAMENTO GENÉRICO	8
<u>ERITROMICINA ETILSUCCINATO 250 mg/5 mL</u>	POLVO PARA SUSPENSIÓN ORAL	LABORATORIOS INDUQUIMICA S.A.	MEDICAMENTO GENÉRICO	9
<u>ERITROMICINA ETILSUCCINATO 250mg/5mL</u>	POLVO PARA SUSPENSIÓN ORAL	HERSIL S.A. LABORATORIOS INDUSTRIALES FARMACÉUTICOS	MEDICAMENTO GENÉRICO	10
<u>ERITROMICINA ETILSUCCINATO 250mg/ 5mL</u>	POLVO PARA SUSPENSIÓN ORAL	LABORATORIO LCG .	MEDICAMENTO GENÉRICO	11
<u>ERITROMICINA ETILSUCCINATO 250mg/ 5mL</u>	POLVO PARA SUSPENSIÓN ORAL	LABORATORIOS NATURALES Y GENÉRICOS S.A.C	MEDICAMENTO GENÉRICO	12

Fuente : Elaborado por los autores