

UNIVERSIDAD NACIONAL DE TRUJILLO

FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA

ESCUELA ACADÉMICO PROFESIONAL DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA



**ANÁLISIS FÍSICOQUÍMICO DE DEXAMETASONA EN
TABLETAS 4 mg MULTIFUENTE**

**INFORME DE INTERNADO REALIZADO EN EL LABORATORIO
DE CONTROL DE CALIDAD DE MEDICAMENTOS HYPATIA S.A**

**PARA OPTAR EL:
TÍTULO
QUÍMICO FARMACÉUTICO**

AUTORES : Br. Ronald Darwin Yaro Marcelo

ASESOR : Dr. Pedro Marcelo Alva Plasencia

Trujillo - Perú

2013

INDICE

RESUMEN	i
ABSTRACT	ii
I. INTRODUCCION.....	1
II. MATERIAL Y METODO	5
III. RESULTADOS.....	12
IV. DISCUSION	15
V. CONCLUSIONES	18
VI. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	19

ANEXOS

RESUMEN

El presente trabajo se desarrolló con la finalidad de realizar el control de calidad de tabletas de Dexametasona multifuente producidas por laboratorios nacionales, utilizando las metodologías señaladas por la USP 35, para ello, se realizaron la totalidad de los ensayos indicados en los protocolos de análisis de los diferentes laboratorios solicitantes. Se concluye que los lotes analizados cumplen con las especificaciones estipuladas en la USP.

Palabras claves: Dexametasona, control de calidad, USP.

ABSTRACT

The present work was conducted in order to perform quality control of Dexamethasone tablets in multisource formulations produced by national laboratories, using the methodologies established by the USP 35. For it, was made all the tests of analysis protocols of different laboratories applicants. We conclude that the analyzed batches meet the specifications in the USP.

Keywords: Dexamethasone, quality control, USP.

BIBLIOTECA DE FARMACIA Y BIOQUIMICA

AGRADECIMIENTO

A mis padres Elena y Pedro; y hermanos por siempre apoyarme y no dejarme solo, y a la música que es una excelente afición.

A la Dra. María Salas Arruz, Dra. Nelly Soliz y los Q.F. Luis Pérez e Iván Mori, del laboratorio HYPATIA S.A, por el apoyo, confianza y amistad brindada en cada momento del trabajo.

A mi Facultad y a los profesores que me apoyaron en el largo recorrido de 5 años de estudio, y mi fiel compañera por su cariño y apoyo en todo momento de mi vida.

Ronald Darwin

Yaro Marcelo.

I. INTRODUCCION

El medicamento sin dudas constituye hoy en día un importante determinante de la salud, por lo cual no sorprende que el consumo de medicamentos pueda ser un excelente indicador de la prevalencia de ciertas enfermedades. Sin embargo los medicamentos también pueden ser eventualmente la causa de las mismas; muchos incidentes con medicamentos nuevos después de su post comercialización han dañado seriamente la reputación de las agencias medicamentosas y de la industria farmacéutica. Además los fracasos de tratamientos, aumento de morbilidad, desarrollo de resistencia a los fármacos; son causas de medicamentos falsos o de baja calidad, los cuales se sienten más en países en desarrollo, como el nuestro, donde los recursos para combatirlos son limitados⁽¹⁾.

Para ejercer el derecho a la salud al acceso a medicamentos de calidad, seguros y eficaces. Los países de la Sub-Región Andina de la cual forma parte el Perú vienen realizando esfuerzos individuales y conjuntos, aplicando diferentes estrategias nacionales, así como vienen participando de las iniciativas impulsadas por la Organización Panamericana de la Salud (OPS) y de la United States Pharmacopeia (USP) para fortalecer los Laboratorios Oficiales de Control de Calidad de Medicamentos, puesto que la disponibilidad de laboratorios que operen eficientemente se considera esencial para el aseguramiento de la calidad de los medicamentos⁽⁶⁾.

Además el descubrimiento o modificación de nuevos fármacos y formas farmacéuticas ayudan a cumplir con el tratamiento indicado. Siendo la única manera de asegurar que el medicamento cumpla con lo establecido el análisis de control de calidad.

El análisis de control de calidad se refiere a la suma de todos los procedimientos realizados para garantizar la identidad y pureza de un fármaco en particular. Tales procedimientos pueden variar desde la realización de experimentos químicos simples que determinan la identidad y la detección de la presencia de la sustancia farmacéutica particular (cromatografía en capa fina, espectroscopia de infrarrojos, etc), así como requisitos más complejos de monografías de la farmacopea ⁽⁷⁾.

Los procedimientos específicos a seguir para la realización de dichos análisis, se sujetan a lo dispuesto en las técnicas analíticas farmacopeicas o técnicas analíticas propias autorizadas. Los resultados son reportados mediante el documento técnico sanitario, denominado informe de ensayo. La United States Pharmacopeia (USP), así como la British Pharmacopeia (BP) y la European Pharmacopeia (EP) plasman diversas metodologías, en las cuales se pueden basar los diversos laboratorios para analizar su medicamento y determinar si se encuentran en las condiciones necesarias para ser utilizadas.

Entre los ensayos utilizados para controlar la calidad de tabletas están los químicos y fisicoquímicos: identificación, cuantificación de principio activo y disolución ⁽¹⁷⁾.

De acuerdo al Artículo 45° de la Ley N° 29459 de los Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios, El control de calidad del primer lote se

realiza en el Centro Nacional de Control de Calidad (CNCC) o los laboratorios autorizados por ellos. Los otros lotes en sus propios laboratorios o por contrato en laboratorios públicos o privados^(1,2).

Por otro lado uno de los medicamentos antiinflamatorio muy utilizado es la Dexametasona, que forma parte del Formulario Nacional de Medicamentos esenciales. La Dexametasona es un glucocorticoide sintético ampliamente usado en niños y adultos. Esto tiene un amplio rango de aplicaciones tales como las inflamaciones, desordenes alérgicos y autoinmunes, leucemia, náuseas y vómitos. Además en el dolor secundario causado por compresión nerviosa en el cáncer; por otro lado la Dexametasona fosfato es extensamente usado en enfermedad inflamatoria ocular^(3,4). Es absorbido rápidamente después de una administración oral e intravenosa apareciendo el pico plasmático de 1 - 2 horas, es removido rápidamente de la sangre y distribuido a músculos, hígado, piel, intestinos y riñones, está ampliamente unido a proteínas plasmática (transcortin y albúmina), sólo la parte unida es la activa. Es metabolizado en el hígado a metabolitos glucurónido y sulfato inactivos. Sus metabolitos inactivos y una pequeña porción de la no metabolizada son excretados por riñón, pequeñas cantidades de la droga son excretadas también en las heces. La vida media biológica es de 36 - 54 horas⁽⁸⁾.

Pero Si en el ensayo de disolución; la velocidad de disolución es lenta o incompleta, el nivel sanguíneo alcanzado con el fármaco resultará bajo e insuficiente para lograr un efecto terapéutico adecuado. Si la velocidad de disolución es muy rápida puede provocar saturaciones del sitio de absorción o nivel sanguíneo elevado. De ahí que hoy día se concede enorme importancia a la cinética de disolución de fármacos⁽¹³⁾.

El control de calidad de un medicamento no solo incluye el principio activo, el cual tiene que estar en condiciones óptimas para lograr su eficiencia, sino también las materias primas que pueden que forman la presentación de los medicamentos, que son los excipientes. Po lo cual los laboratorios farmacéuticos dedican gran parte del análisis en el control de las materias primas, constituyendo de gran ayuda el desarrollo de nuevas metodologías así como el empleo de modernos equipos, entre ellos el HPLC que que por su función de separar las sustancias es un excelente equipo de análisis^(15,16).

OBJETIVOS:

Por todo lo descrito, nos planteamos realizar el análisis fisicoquímico, de dexametasona en tabletas, teniendo en cuenta que cada laboratorio tiene procesos propios de elaboración de sus medicamentos, pero aun así deben cumplir con las especificaciones establecidas.

II. MATERIAL Y METODO

1. MATERIAL

1.1. - MATERIAL DE ESTUDIO

60 tabletas de Dexametasona 4mg procedentes dos laboratorios nacionales, elegidas al azar.

Lote A: 1109191

Lote B: 10165592

Lote C:1063902

1.2.- MATERIAL DE LABORATORIO

1.2.1. EQUIPOS DE LABORATORIO

- ✓ Balanza Analítica Marca: Sartorius. Modelo: CP 225D
- ✓ Lámpara manual de luz ultravioleta: Marca: UVP
Modelo: UVGL-58
- ✓ Disolutor Marca: Modelo:Distek. Modelo:2100 y 2100-C
- ✓ Espectrofotómetro UV-VISIBLE con arreglo de Diodos
Marca: Hewlett Packard. Modelo: 8453
- ✓ Purificador de agua Marca: Sartorius: Modelo: Arium 611UV
- ✓ Ultrasonido Marca: Branson. Modelo: Bransonic2510
- ✓ HPLC Marca: Agilent series 1260
- ✓ HPLC Marca: Agilent series 1200
- ✓ Termocupla Marca: Fluke. Modelo:54-II

1.2.2. MATERIAL QUIMICO:

- ✓ Metanol
- ✓ Acetonitrilo
- ✓ Ácido clorhídrico
- ✓ Agua purificada
- ✓ Azul de tetrazolium
- ✓ Cloroformo
- ✓ Alcohol anhidro
- ✓ Hidróxido de tetrametilamonio 10% (w/w) en agua
- ✓ Cloruro de metileno
- ✓ Estándar Secundario de Dexametasona 100,20 % (T/C)
- ✓ Estándar Secundario de Dexametasona 98,93 % (T/C)

1.2.3. MATERIAL DE VIDRIO

- ✓ El de uso común en el laboratorio

1.2.4. OTROS

- ✓ Papel filtro
- ✓ Placa TLC 0,25, 60 A marca Merck

2. METODO

Los análisis realizados para el control de calidad de las tabletas de Dexametasona 4 mg están basados en la monografía contemplada en la USP 35, y el peso promedio según BP 2012; que se describen a continuación:

2.1.ASPECTO.

Se realizó un análisis mediante observación directa de la muestras en estudio.

2.2.PESO PROMEDIO

Se pesaron individualmente y con exactitud 20 tabletas y se calculó el peso promedio⁽⁹⁾.

2.3.IDENTIFICACIÓN.

2.3.1. Preparación de la Muestra:

Se trabajó de acuerdo al siguiente procedimiento:

Pesar y reducir a polvo fino no menos de 10 tabletas. Pesar con exactitud una porción del polvo, que equivalga aproximadamente a 5 mg de Dexametasona, transferir a un fióla de 50 mL y agregar 30 mL de metanol diluido (1 en 2). Someter a ultrasonido durante aproximadamente 2 minutos, agitar mecánicamente 30 minutos y diluir a volumen con el mismo disolvente. Filtrar una porción de la mezcla a través de un filtro PVDF (fluoruro de polivinildieno) 0,45 µm para obtener un filtrado transparente.

Evaporar 10 mL del extracto de metanol, en un baño de vapor hasta sequedad y disolver el residuo en 1 mL de cloroformo⁽¹⁰⁾.

2.3.2. Preparación del Estándar.

Se trabajó de acuerdo al siguiente procedimiento:

Disolver aproximadamente 25 mg de Estándar Secundario de Dexametasona en una fiola de 50 mL con cloroformo para llegar a una concentración de 500 µg por mL⁽¹⁰⁾.

2.3.3. Procedimiento

Se trabajó de acuerdo al siguiente procedimiento:

Aplicar 10 µL de la muestra y 20 µL de una solución estándar en una placa para cromatografía en capa delgada. Desarrollar el cromatograma en fase móvil, cloruro de metileno: metanol (90:8). Marcar el frente de la fase móvil y localizar las manchas en la placa visualizando bajo luz UV de longitud de onda corta: el valor R_f de la mancha principal obtenida a partir de la solución en análisis se corresponde con el de la mancha obtenida partir de la solución estándar.⁽¹⁰⁾.

Calculo del RF (factor de retención):

$$R_f = \frac{\text{recorrido de la muestra o STD}}{\text{recorrido del solvente}}$$

2.4.DISOLUCIÓN

Se trabajó de acuerdo a las siguientes consideraciones:

2.4.1. Condiciones del equipo

Medio: ácido clorhídrico diluido (1 en 100), 500 mL.

Aparato 1: 100 rpm

Tiempo: 45 minutos

Longitud de onda: 525 nm

2.4.2. Solución estándar: disolver en alcohol una aproximadamente 25 mg del estándar de dexametasona en una fiola de 100 mL y tomar una alícuota de 4 mL y llevarla a una fiola de 100, todo diluido con alcohol para obtener una solución con una concentración aproximadamente 10 µg por mL. Pipetear 20 mL de esta solución y transferir a un matraz Erlenmeyer de 50 mL con tapón de vidrio ⁽¹⁰⁾.

2.4.3. Solución de valoración: extraer una alícuota de 20 mL filtrada de medio de disolución, la cual equivale a aproximadamente 200 µg de Dexametasona, con tres porciones de 15 mL de cloroformo; evaporar lo extraído en un baño de vapor hasta sequedad, enfriar y disolver el residuo en 20 mL de alcohol ⁽¹⁰⁾.

2.4.4. Procedimiento: a sendos matraces que contienen la solución de valoración, la solución estándar y el blanco (20 mL de alcohol) agregar 2 mL de solución de azul de Tetrazolium. Agregar después a cada matraz 2 mL de hidróxido de Tetrametilamonio 10% en agua, mezclar y dejar en reposo en la oscuridad durante 45 minutos. Sin demora, determinar las absorbancias de las soluciones de muestra y de estándar, comparados con el blanco ⁽¹⁰⁾.

Tolerancias: no menos de 70% (Q: cantidad de ingrediente activo disuelto) de la cantidad declarada de Dexametasona se disuelve en 45 minutos.

Solución de azul de Tetrazolium: disolver 50 mg de azul de tetrazolium en 10 metanol y mezclar.

$$\% \text{ Disuelto de Dexametasona} = \frac{[STD]}{Abs \text{ std}} \times \frac{FD}{\text{cantidad declarada}} \times 100 \times Abs \text{ muestra}$$

Dónde:

[STD]: concentración del estándar

FD: factor de dilución de la muestra

Abs. std.: absorbancia del estándar

Abs. muestra: absorbancia de la muestra

2.5. CONTENIDO DE DEXAMETASONA EN TABLETAS DE 4mg.

Se trabajó de acuerdo al siguiente procedimiento:

2.5.1. Fase móvil: preparar una solución acuosa adecuada de acetonitrilo, aproximadamente 1 en 3, de modo que el tiempo de retención de Dexametasona oscile entre 3 minutos y 6 minutos⁽¹⁰⁾.

2.5.2. Preparación Estándar: disolver aproximadamente 20 mg de estándar de Dexametasona en 20 mL de metanol diluido en agua (1 en 2) para obtener una solución con una concentración conocida de aproximadamente 0,1 mg por mL⁽¹⁰⁾.

2.5.3. Preparación de la muestra: Pesar y reducir a polvo fino no menos de 10 tabletas. Pesar con exactitud una porción del polvo, que equivalga aproximadamente a 5 mg de Dexametasona, transferir a un fióla de 50

mL y agregar 30 mL de metanol diluido en agua (1 en 2). Someter a ultrasonido durante aproximadamente 2 minutos, agitar mecánicamente 30 minutos y diluir a volumen con el mismo disolvente. Filtrar una porción de la mezcla a través de un filtro PVDF 0,45 µm para obtener un filtrado transparente ⁽¹⁰⁾.

2.5.4. Procedimiento: introducir 10 µL de la solución muestra y de la solución estándar ⁽¹⁰⁾.

2.5.5. Condiciones Cromatográficas:

- ✓ Temperatura: ambiente
- ✓ El pico sea aproximadamente 0,6 de la escala completa (consideración de formato de presentación del Cromatograma)
- ✓ Columna L1 4,6 mm x 30 cm
- ✓ Longitud de onda: 254 nm
- ✓ DSR: no más de 3,0

Calculo del contenido de Dexametasona

$$\text{mg dexametasona / tableta} = \frac{\text{Area promedio de la muestra}}{\text{Area promedio STD}} \times [\text{STD}] \times \frac{\text{FD}}{\text{W muestra}} \times \text{peso promedio}$$

Dónde:

STD: estándar

[STD]: concentración del estándar

FD: factor de dilución de la muestra

W muestra: peso de la muestra

III. RESULTADOS

TABLA N° 1: ASPECTO DE TABLETAS DE DEXAMETASONA 4 mg

N° LOTE	ESPECIFICACION	RESULTADO	OBSERVACION
1109191	Tabletas circulares de color anaranjado no homogéneo	Tabletas circulares de color anaranjado	Conforme
10165592	Tableta circular plana, con ranura central en una cara de color verde claro	Tableta circular plana, con ranura central en una cara de color verde claro	Conforme
1063902	Tabletas de color anaranjado no homogéneo	Tabletas de color anaranjado no homogéneo	Conforme

TABLA N° 2: PESO PROMEDIO DE TABLETAS DE DEXAMETASONA 4 mg

N° LOTE	PESOS PROMEDIOS (mg)	ESPECIFICACIÓN (mg)	OBSERVACIÓN
1109191	280,44	259 - 301	Conforme
10165592	100,30	92,5 – 107,5	Conforme
1063902	281,35	266 - 294	Conforme

TABLA N° 3: IDENTIFICACIÓN DE DEXAMETASONA EN TABLETAS DE 4 mg

N° LOTE	RF (STD)	RF(MUESTRA)	OBSERVACIÓN
1109191	0,46	0,45	Conforme
10165592	0,43	0,43	Conforme
1063902	0,56	0,55	Conforme

Leyenda:

RF STD: Factor de Retención del Estándar

RF (MUESTRA): Factor de Retención de las muestras de Dexametasona.

TABLA N° 4: PORCENTAJE DE DISOLUCIÓN DE TABLETAS DE DEXAMETASONA 4 mg

N° LOTE	% DE DISOLUCIÓN		
	STD	STDc	ESPECIFICACIONES
1109191	99	100	NO MENOS DE 70% (Q)
10165592	100	100	
1063902	101	101	

Leyenda:

STD: Estándar

STDc: Estándar Control

TABLA N° 5: CONTENIDO DE DEXAMETASONA EN TABLETAS DE DEXAMETASONA 4 mg

N° LOTE	PROMEDIO (mg)		PORCENTAJE		ESPECIFICACIONES
	STD	STDc	STD	STDc	
1109191	4,03	4,04	100,80	101,10	3,6 – 4,4 mg (90% - 110%)
10165592	3,93	3,92	98,30	98,10	
1063902	3,92	3,91	98,10	97,80	

Leyenda:

STD: Estándar

STDc: Estándar Control

BIBLIOTECA DE FARMACIA Y BIOQUIMICA

IV. DISCUSIÓN

En el control de calidad de los medicamentos, incluye distintos puntos que pueden ser físicos, químicos, microbiológicos y toxicológicos; dependiendo del producto a analizar se puede tomar algunas de ellas y consolidar una sola conclusión que determinara la liberación al mercado de dicho producto o la negación de ese lote.

El ensayo de aspecto, busca detectar la existencia de alguna posible alteración en las características físicas como: color, olor, forma, consistencia, etc. Que puedan constituir signos de inestabilidad y/o alteración de los productos farmacéuticos. Es el paso primordial sin el cual no se pueden llevar a cabo otro tipo de ensayos más específicos. En la tabla N° 1, se observa los resultados del ensayo de aspecto, los cuales cumplen con las especificaciones dadas en los protocolos analíticos, lo cual conlleva a una conformidad de las formulaciones analizadas ⁽¹¹⁾.

En la tabla N° 2, se evidencian los valores del peso promedio los cuales se encuentran dentro de la especificación correspondiente a cada lote analizado, los cuales muestran la similitud que existe entre ambas tabletas pertenecientes al lote, además esta similitud es un indicativo de una buena práctica de manufactura, y con los resultados manifiestos en la tabla, podríamos predecir una posible conformidad en el contenido ⁽⁹⁾.

En la tabla N° 3, se observan los resultados correspondientes a la identificación, donde el valor de R_f de cada muestra corresponde al R_f de su respectivo estándar de Dexametasona. La identificación por cromatografía en capa fina es un análisis que nos indica que la muestra contiene en realidad el principio activo mencionado, El valor de R_f no es un componente físico absoluto, pero ayuda a realizar la identificación; pero este puede ser más preciso realizando el ensayo tanto para la muestra como para el estándar en una sola placa, de tal manera que las variables influyan sobre ambas. Además por comparando el tamaño de la

mancha de la muestra con el del estándar podemos deducir que contiene la cantidad declarada de principio activo ^(12, 18).

Los resultados obtenidos de la disolución se presentan en la tabla N° 4, donde se observa que los porcentajes de disolución varían entre 99% y 101% por lo que cumplen con la especificación de la farmacopea (no menos de 70 % Q de la cantidad declarada de Dexametasona se disuelve en 45 minutos), por estar alrededor del 100 %. El ensayo de disolución evalúa los procesos de fabricación e identificación de las variables críticas de este, por lo que a través de este ensayo podríamos también deducir la biodisponibilidad que puede tener el medicamento, debido a que la elección de los excipientes juega un gran papel en la mejora de la solubilidad. Diversos parámetros pudieron cambiar los resultados de este ensayo tales como el medio, la temperatura, la velocidad y la forma de muestrear ⁽¹³⁾.

En la disolución se emplea un reactivo de azul de tetrazolium el cual le brinda coloración para ser analizadas en el UV pero esta lectura debe realizarse al cumplimiento del tiempo. La reacción que causa esta molécula puede ser afectada por el pH y por la concentración de oxígeno debido a su poder oxidante ⁽¹⁴⁾.

Los resultados obtenidos del ensayo de contenido por el método de HPLC, se presentan en la tabla N°5. Encontrándose valores entre el 97,8% y 101,1%. Se encuentran dentro lo especificado según su respectivo protocolo (95,0 – 105,0 %). La cromatografía líquida de alta eficacia es una técnica analítica que permite la identificación, por la separación que brinda a los componentes de la muestra y la cuantificación por la pureza que se puede obtener del analito deseado en comparación con una solución estándar. Además muchos parámetros pueden ser modificados para obtener una mejor eficiencia del sistema tales como, el tamaño de la columna, la composición de la fase móvil lo cuales son aceptados por la farmacopea. Además la precisión que debe tener nuestro sistema es demostrada por la

desviación estándar relativa (DSR) entre las 5 inyecciones de nuestra solución estándar. Observando nuestros resultados visualizamos que todos los lotes cumplen con las especificaciones mencionadas en los protocolos. Por otro lado en el Anexo N° 3 mostrado en el anexo muestra que el DSR es mucho menos que el límite permitido ^(15,16).

BIBLIOTECA DE FARMACIA Y BIOQUIMICA

V. CONCLUSIONES

1. El Aspecto y el peso promedio de las tabletas de dexametasona 4mg cumplen con las especificaciones establecidas en las farmacopeas.
2. El Peso Promedio de los lotes de Dexametasona 4 mg analizados cumplen con las especificaciones mencionadas en sus respectivos protocolos.
3. Los porcentajes de disolución de la dexametasona en tabletas 4mg es conforme a las especificaciones de la farmacopea.
4. El porcentaje de la cantidad disuelta de Dexametasona correspondiente a cada lote es mayor que lo indicado en la especificación de cada protocolo.
5. Las cantidades de Dexametasona en tabletas de 4 mg se encuentran dentro los valores especificados.

BIBLIOTECA DE FARMACIA Y BIOTECNOLOGIA

VI. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. USP, Promoción de la Calidad de Medicamentos en Países en Desarrollo, [fecha de acceso: 10 de abril del 2013] disponible en: <http://www.usp.org/es/programas-de-impacto-global-en-la-salud/promocion-de-la-calidad-en-medicamentos-pqmusaid>
2. Dongo, V. Ley N. ° 29459 - ley de los productos farmacéuticos, Dispositivos médicos y productos sanitarios RevPeruMedExp Salud Publica. 2009. vol.26 (4), pp 523
3. Queckenberg, C.: Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Comparative Bioavailability of Single, Oral 2-mg Doses of Dexamethasone Liquid and Tablet Formulations: A Randomized, Controlled, Crossover Study in Healthy Adult Volunteers. ELSEVIER. ALEMANIA 2011
4. Rodriguez, R.: tratamiento farmacológico del dolor en pacientes con cáncer. Colombia médica. 2006 vol. 37
5. Fernández, A.: Ensayo de disolución para las tabletas de pentoxifilina 400 mg de liberación controlada. Revista Cubana de Farmacia. Cuba 2004vol. 38
6. Villacorta J. ORGANISMO ANDINO DE SALUD - CONVENIO HIPÓLITO UNANUE (ORAS – CONHU).2007.[fecha de acceso 10 de abril del 2013] Disponible en URL:<http://www.orasconhu.org/documentos/Doc%20SituacionLaboratoriosControlCalidad%20-%20Informe%20Final.pdf>
7. World Health Organization.[fecha de acceso 10 de abril del 2013]Disponible en URL: http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/control/en/index.html
8. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID). Formulario Nacional de medicamentos esenciales. Perú.2008. [fecha de acceso 12 de abril del 2013]Disponible en URL: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/MEDICAMENTOS%20FINAL.pdf>

9. British pharmacopoeia 2012 appendix XII C. 1. Uniformity of mass (weigh)
10. The United states pharmacopoeia and nationality formulary USP XXXV NF 30.<621>, “Dexametasona, tabletas”
11. Pérez, L.: Control de Calidad de Sulfametoxazol + Trimetoprima en formas farmacéuticas multifuentes según Farmacopea de los Estados Unidos Americanos (USP).2010. Tesis presentada en la facultad de farmacia de la Universidad nacional de Trujillo
12. Sherma, J.: Basic TLC Techniques, Materials, and Apparatus. Taylor & Francis group USA 2003
13. Fonseca C.: Desarrollo del Ensayo de Disolución de Deflazacort en Tabletas Universidad Central de Venezuela. Venezuela. 2012 [fecha de acceso: 14 de abril del 2013] disponible en URL: <http://saber.ucv.ve/xmlui/handle/123456789/2800>
14. Donato, H. The reaction of nitro-blue tetrazolium with *d,l*-L-tetrahydrofolate: The effect of pH, oxygen, formaldehyde and palladium(II).ELSEVIER U.S.A 1982.
15. Xiong, Y.: Development and validation of a stability-indicating RP-HPLC method to separate low levels of dexamethasone and other related compounds from betamethasone
16. Hernández J.: Cromatografía Líquida de Alta Eficacia. Ed ContLabClin 2005
17. Ruiz, M.: Control de Calidad. La Intercambiabilidad de Medicamentos. [fecha de acceso: 14 de abril del 2013] disponible en URL: http://sedici.unlp.edu.ar/bitstream/handle/10915/2715/2_-_Control_de_calidad_de_medicamentos.pdf?sequence=8.
18. Braithwaite, A.: Chromatographic methods.5°ed.Ed.Kluwer Academic Publisher. Inglaterra 1999. pp 46

ANEXOS

BIBLIOTECA DE FARMACIA Y BIOQUIMICA

ANEXO N°1:

**PESOS INDIVIDUALES Y PROMEDIO DE TABLETAS DE
DEXAMETASONA 4 mg**

lote	1109191	10165592	1063902
N	Pesos (mg)		
1	278,11	99,58	280,78
2	280,29	100,6	283,22
3	281,82	99,41	283,29
4	283,50	99,56	281,49
5	280,35	100,56	283,48
6	280,97	100,17	282,76
7	280,57	100,22	277,33
8	280,85	100,41	282,43
9	276,99	99,11	275,89
10	282,28	100,08	283,79
11	279,59	103,02	277,13
12	281,43	99,96	282,32
13	278,87	99,61	279,93
14	278,46	101,25	282,86
15	283,02	100,24	282,99
16	280,57	99,98	280,58
17	283,35	99,47	282,09
18	280,90	103,03	282,77
19	278,79	99,40	280,34
20	278,18	100,34	281,64
PROMEDIO	280,4445	100,300000	281,3555
DS	1,83176784	1,06295517	2,2620193
DSR	0,6531659	1,05977584	0,80397195

ANEXO N°2 :

PORCENTAJES DE DISOLUCIONES DE TABLETAS DE DEXAMETASONA 4mg

LOTE	1109191		10165592		1063902	
	STD	STDc	STD	STDc	STD	STDc
1	101	101	101	101	102	102
2	99	99	99	99	100	100
3	99	100	99	99	101	101
4	100	100	100	99	101	101
5	98	98	98	98	100	100
6	99	99	101	101	101	100

Leyenda:

STD: Estándar

STDc: Estándar Control

ANEXO N°3:

AREAS DE CADA INYECCION DEL STD DE DEXAMETASONA PARA DETERMINAR EL CONTENIDO DE DEXAMETASONA EN TABLETAS DE 4 mg

LOTE	1109191	10165592	1063902
N° MUESTRA	STD	STD	STD
1	414,27838	422,47647	429,43469
2	413,61227	421,01450	429,01450
3	413,92267	422,06458	429,06458
4	413,48895	421,22125	429,22125
5	412,61459	422,23514	429,23514
PROMEDIO	413,583372	421,802388	429,194032
DSR	0,15034004	0,15313533	0,03852112

Leyenda:

STD: Estándar

DSR: Desviación estándar relativa.

ANEXO N°4:**AREAS DE CADA INYECCION DE LAS MUESTRA DE TABLETAS DE
DEXAMETASONA 4mg**

LOTE	1109191		10165592		1063902	
N° MUESTRA	STD	STDc	STD	STDc	STD	STDc
1	4,02697	4,03856	3,92117	3,91333	3,93302	3,92092
2	4,03386	4,04547	3,94558	3,93770	3,91330	3,90126
PROMEDIO	4,03041	4,04202	3,93337	3,92552	3,92316	3,91109
DS	0,00488	0,00489	0,01726	0,01723	0,01395	0,01390
DSR	0,12099	0,12099	0,43889	0,43889	0,35548	0,35548
PORCENTAJE	100,8%	101,1%	98,3%	98,1%	98,1%	97,8%

Leyenda:

STD: Estándar

STDc: Estándar Control