Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú. Decana de América
Facultad de Farmacia y Bioquímica
Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica

Estabilidad en uso de Doxiciclina en una formulación de polvo soluble de uso veterinario reconstituido en aguas de diferentes durezas: estudio comparativo con productos del mercado

TRABAJO DE SUFICIENCIA PROFESIONAL

Para optar el Título Profesional de Químico Farmacéutico

AUTOR

Alexis Agustín ROJAS PAIMA

ASESORES

Mg. Enrique Augusto LEÓN MEJIA

Mg. Dula Liliana BALBIN INGA (Coasesor)

Lima, Perú

2026



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

Referencia bibliográfica

Rojas A. Estabilidad en uso de Doxiciclina en una formulación de polvo soluble de uso veterinario reconstituido en aguas de diferentes durezas: estudio comparativo con productos del mercado [Trabajo de suficiencia profesional de pregrado]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica; 2026.

Metadatos complementarios

Datos de autor	
Nombres y apellidos	Alexis Agustín Rojas Paima
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	74823977
URL de ORCID	-
Datos de asesor	
Nombres y apellidos	Enrique Augusto León Mejia
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	09333973
URL de ORCID	https://orcid.org/0000-0003-1757-0555
Datos de coasesor	
Nombres y apellidos	Dula Liliana Balbin Inga
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	09768359
URL de ORCID	https://orcid.org/0009-0006-3417-8239
Datos del jurado	
Presidente del jurado	
Nombres y apellidos	Rubén Eduardo Cueva Mestanza
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	41232655
Miembro del jurado 1	
Nombres y apellidos	Luz Kathia Hernández Calderón

Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	40543862
Miembro del jurado 2	
Nombres y apellidos	Oscar Humberto Quevedo Valverde
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	43124697
Datos de investigación	
Línea de investigación	No Aplica
Grupo de investigación	No Aplica
Agencia de financiamiento	Sin financiamiento
Ubicación geográfica de la investigación	Edificio: Laboratorios Biomont S.A. País: Perú Departamento: Lima Provincia: Lima Distrito: Ate Urbanización: La Aurora Calle: Avenida Industrial 184 Latitud: -12.0656451 Longitud: -76.986038
Año o rango de años en que se realizó la investigación	Septiembre 2025 – diciembre 2025
URL de disciplinas OCDE	Química analítica https://purl.org/pe-repo/ocde/ford#1.04.07

Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú. Decana de América
Facultad de Farmacia y Bioquímica
Decanato

ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TRABAJO DE SUFICIENCIA PROFESIONAL

Los miembros del Jurado Evaluador del Trabajo de Suficiencia Profesional titulado:

Estabilidad en uso de Doxiciclina en una formulación de polvo soluble de uso veterinario reconstituido en aguas de diferentes durezas: estudio comparativo con productos del mercado

Presentado por el Bachiller en Farmacia y Bioquímica:

ALEXIS AGUSTÍN ROJAS PAIMA

Que reunidos en la fecha se llevó a cabo la **SUSTENTACIÓN** del **TRABAJO DE SUFICIENCIA PROFESIONAL** y absolución del balotario de preguntas, y después de las respuestas satisfactorias a las preguntas y objeciones formuladas por el Jurado, ha obtenido la siguiente calificación final:

Dieciseis (17) - Aprobado con Mención Honrosa.

de conformidad con el Art. 14.º del Reglamento General de Grados y Títulos de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos para la obtención del Título Profesional de Químico Farmacéutico (a) de la Facultad de Farmacia y Bioquímica.

Lima, 30 de enero de 2026

Dr. Rubén Eduardo Cueva Mestanza
Presidente

Mg. Luz Kathia Hernández Calderón
Miembro

Mg. Oscar Humberto Quevedo Valverde
Miembro

UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE
SAN MARCOS
Universidad del Perú, Decana de América

Anexo 1

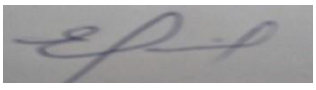
CERTIFICADO DE SIMILITUD

Yo, Enrique Augusto León Mejía en mi condición de asesor acreditado con el Dictamen de la UPG o de la EP N°030-FFB-EPFB-2025 del Trabajo de Suficiencia Profesional, cuyo título es "**Estabilidad en uso de Doxiciclina en una formulación de polvo soluble de uso veterinario reconstituido en aguas de diferentes durezas: estudio comparativo con productos del mercado"**, presentado por el bachiller **Alexis Agustín Rojas Paima** para optar el Título Profesional de Químico Farmacéutico,

CERTIFICO que se ha cumplido con lo establecido en la Directiva de Originalidad y de Similitud de Trabajos Académicos, de Investigación y Producción Intelectual. Según la revisión, análisis y evaluación mediante la plataforma PIDS, el documento evaluado cuenta con el **7 %** de similitud, nivel PERMITIDO para continuar con los trámites correspondientes y para su **publicación en el repositorio institucional.**

Se emite el presente certificado en cumplimiento de lo establecido en las normas vigentes, como uno de los requisitos para la obtención del Título Profesional de Químico Farmacéutico.

Lima, 24 de abril de 2026

Firma del Asesor: 

Nombres y Apellidos del asesor: Enrique Augusto León Mejía

DNI: 09333973

La vigencia del presente cedificado corresponde a un período de noventa (90) días desde la fecha de su emisión; siempre que no haya observaciones en el texto durante el proceso de revisión por el jurado informante o surja alguna contingencia.

DEDICATORIA

A mis padres, cuyo amor y apoyo incondicional han sido el cimiento de mis sueños.

AGRADECIMIENTOS

A mi equipo en Laboratorios Biomont, Yozely Soto, Gian Retamozo y Angela Pinto, por su colaboración, disposición y acompañamiento a lo largo de todo el proceso. Al Gerente de Operaciones y Planta, William Peña, por brindarme la oportunidad y las facilidades necesarias para la realización de este estudio. Y a mi asesora, Dula Balbin, por su valiosa orientación y consejos, que hicieron posible la culminación de este trabajo.

ÍNDICE

CONTENIDO
I. INTRODUCCIÓN 12
II. INFORMACIÓN DEL LUGAR DONDE SE DESARROLLÓ LA ACTIVIDAD 14
III. DESCRIPCIÓN DE LA ACTIVIDAD 15
III.1. Organización de la actividad (profesional a cargo): 15
III.2. Finalidad y objetivos de la actividad: 17
III.3. Bases Teóricas: 18
III.4. Metodología y Procedimientos: 21
III.5. Resultados de la actividad 25
III.6. Marco de referencia 40
IV. CONCLUSIONES 44
V. RECOMENDACIONES 45
V.1. A nivel del estudio 45
V.2. A nivel de la Facultad de Farmacia y Bioquímica 45
VI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS 46
VII. ANEXOS / ILUSTRACIONES 50

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Organigrama jerárquico desde la Gerencia General hasta el Área de Desarrollo Analítico (Fuente: elaboración propia) 15

Figura 2. Flujograma de la técnica analítica aplicada para la valoración 24

Figura 3. Comparación del contenido de doxiciclina en agua blanda entre el polvo soluble de Laboratorios Biomont S.A. y los productos de referencia 33

Figura 4. Comparación del contenido de doxiciclina en agua semidura entre el polvo soluble de Laboratorios Biomont S.A. y los productos de referencia 34

Figura 5. Comparación del contenido de doxiciclina en agua dura entre el polvo soluble de Laboratorios Biomont S.A. y los productos de referencia 34

Figura 6. Comparación del contenido de doxiciclina en agua muy dura entre el polvo soluble de Laboratorios Biomont S.A. y los productos de referencia 35

Figura 7. Cromatograma del diluyente 35

Figura 8. Cromatograma de la solución estándar de doxiciclina 36

Figura 9. Cromatograma obtenido de la muestra de polvo soluble Biomont en agua de muy alta dureza al inicio del estudio (tiempo 0). 36

Figura 10. Cromatograma obtenido de la muestra de polvo soluble Biomont en agua de muy alta dureza a las 24 horas del estudio. 37

Figura 11. Cromatograma obtenido de la muestra del producto de referencia A en agua de muy alta dureza al inicio del estudio (tiempo 0). 37

Figura 12. Cromatograma obtenido de la muestra del producto de referencia A en agua de muy alta dureza a las 24 horas del estudio. 38

Figura 13. Cromatograma obtenido de la muestra del producto de referencia B en agua de muy alta dureza al inicio del estudio (tiempo 0). 38

Figura 14. Cromatograma obtenido de la muestra del producto de referencia B en agua de muy alta dureza a las 24 horas del estudio. 39

Figura 15. Cromatograma obtenido de la muestra del producto de referencia C en agua de muy alta dureza al inicio del estudio (tiempo 0). 39

Figura 16. Cromatograma obtenido de la muestra del producto de referencia C en agua de muy alta dureza a las 24 horas del estudio. 40

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Perfil de competencias del Asistente de Desarrollo Analítico 17

Tabla 2. Protocolo para reconstitución de muestras 22

Tabla 3. Clasificación de dureza del agua según U.S. Geological Survey (USGS). 22

Tabla 4. Dureza y conductividad de las aguas preparadas para el estudio. 25

Tabla 5. Resultado de los ensayos fisicoquímicos realizados al polvo soluble de Laboratorios Biomont S.A. 26

Tabla 6. Resultados de los ensayos fisicoquímicos realizados al producto de referencia A. 27

Tabla 7. Resultados de los ensayos fisicoquímicos realizados al producto de referencia B. 29

Tabla 8. Resultados de los ensayos fisicoquímicos realizados al producto de referencia C. 31

Tabla 9. Datos cromatográficos de la solución estándar de doxiciclina. 36

Tabla 10. Datos cromatográficos de la muestra de polvo soluble Biomont en agua de muy alta dureza al inicio del estudio (tiempo 0). 36

Tabla 11. Datos cromatográficos de la muestra de polvo soluble Biomont en agua de muy alta dureza a las 24 horas del estudio. 37

Tabla 12. Datos cromatográficos de la muestra del producto de referencia A en agua de muy alta dureza al inicio del estudio (tiempo 0). 37

Tabla 13. Datos cromatográficos de la muestra del producto de referencia A en agua de muy alta dureza a las 24 horas del estudio. 38

Tabla 14. Datos cromatográficos de la muestra del producto de referencia B en agua de muy alta dureza al inicio del estudio (tiempo 0). 38

Tabla 15. Datos cromatográficos de la muestra del producto de referencia B en agua de muy alta dureza a las 24 horas del estudio. 39

Tabla 16. Datos cromatográficos de la muestra del producto de referencia C en agua de muy alta dureza al inicio del estudio (tiempo 0). 39

Tabla 17. Datos cromatográficos de la muestra del producto de referencia C en agua de muy alta dureza a las 24 horas del estudio 40

ABREVIATURAS

- ACN: Acetonitrilo
- BPL: Buenas Prácticas de Laboratorio
- DIGEMID: Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas
- EMA: Agencia Europea de Medicamentos
- HPLC: Cromatografía Líquida de Alta Eficiencia (High-Performance Liquid Chromatography)
- OMS: Organización Mundial de la Salud
- RSD: Desviación estándar relativa (Relative Standard Deviation)
- USGS: Servicio Geológico de los Estados Unidos (U.S. Geological Survey)

RESUMEN

La doxiciclina es un antibiótico de amplio espectro utilizado en medicina veterinaria, cuya eficacia en formulaciones de polvo soluble puede verse influenciada por la dureza del agua empleada en su reconstitución. En este contexto, el presente Trabajo de Suficiencia Profesional se desarrolló en el Área de Desarrollo Analítico del laboratorio farmacéutico veterinario Biomont, con el objetivo de evaluar la estabilidad en uso de una formulación de doxiciclina en polvo soluble reconstituida en aguas con diferentes niveles de dureza y comparar su comportamiento con productos comerciales equivalentes. El estudio incluyó la ejecución de ensayos de estabilidad en uso mediante análisis cuantitativos por cromatografía líquida de alta eficiencia (HPLC), evaluando el contenido del principio activo a los tiempos 0, 4, 8 y 24 horas posteriores a la reconstitución. La evaluación se sustentó en un marco regulatorio, normativo y técnico basado en las directrices de la Organización Mundial de la Salud (OMS), los lineamientos de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) para la estabilidad en uso de medicamentos veterinarios, la normativa nacional de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) y los principios de las Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL). En conclusión, la formulación evaluada demostró una adecuada estabilidad en uso y un desempeño favorable frente a los productos de referencia.

PALABRAS CLAVE: Doxiciclina, estabilidad en uso, cromatografía líquida de alta eficiencia, dureza de agua, formulaciones veterinarias.

ABSTRACT

Doxycycline is a broad-spectrum antibiotic widely used in veterinary medicine, whose effectiveness in soluble powder formulations may be influenced by the hardness of the water used for reconstitution. In this context, the present Professional Sufficiency Work was carried out in the Analytical Development Area of the veterinary pharmaceutical laboratory Biomont, with the objective of evaluating the in-use stability of a soluble doxycycline powder formulation reconstituted in waters with different hardness levels and comparing its behavior with equivalent commercial products. The study included the execution of in-use stability tests through quantitative analysis by high-performance liquid chromatography (HPLC), assessing the active ingredient content at 0, 4, 8, and 24 hours after reconstitution. The evaluation was supported by a regulatory, normative, and technical framework based on the guidelines of the World Health Organization (WHO), the European Medicines Agency (EMA) guidelines for the in-use stability of veterinary medicinal products, national regulations of the General Directorate of Medicines, Supplies and Drugs (DIGEMID), and the principles of Good Laboratory Practices (GLP). In conclusion, the evaluated formulation demonstrated adequate in-use stability and favorable performance compared to the reference products.

KEYWORDS: Doxycycline, in-use stability, high-performance liquid chromatography, water hardness, veterinary formulations.

ACTA DE SUSTENTACIÓN

I. INTRODUCCIÓN

La doxiciclina es un antibiótico de amplio espectro perteneciente al grupo de las tetraciclinas, caracterizado por su elevada liposolubilidad, buena biodisponibilidad oral y eficacia frente a una amplia gama de patógenos. La Agencia Europea de Medicamentos (EMA), destaca su uso extendido en especies de producción debido a su adecuado perfil de seguridad y se puede incluir en diferentes tipos de formas farmacéuticas como soluciones inyectables, polvos solubles en agua o lactodispersables, tabletas y cápsulas. En su forma de sal hiclato, la doxiciclina presenta una alta solubilidad acuosa, lo que permite su formulación como polvo soluble para administración en agua de bebida, una vía ampliamente utilizada para tratamientos colectivos de especies productivas. (1,2) La administración oral colectiva en medicina veterinaria se utiliza con frecuencia porque su implementación es más sencilla, demanda menos carga operativa y disminuye el riesgo de punciones accidentales y de generación de residuos asociados al uso de inyectables, en comparación con la terapia parenteral. (3)

Sin embargo, la eficacia terapéutica de un medicamento administrado tras su reconstitución en agua no solo depende de la calidad intrínseca del principio activo sino también de factores extrínsecos del entorno como la dureza del agua, definida como la concentración de cationes divalentes (principalmente Ca^{2+} y Mg^{2+}), puede afectar la disolución, estabilidad química y biodisponibilidad de diversos medicamentos veterinarios.(4) Las tetraciclinas, por su estructura química, poseen un reconocido potencial para formar complejos de quelación con estos iones, lo cual puede disminuir la fracción libre del fármaco y favorecer la precipitación. (5)

En sistemas productivos, esta situación se ve acentuada debido a que una proporción significativa del agua empleada proviene de pozos, fuentes subterráneas o redes locales, lo cual puede diferir significativamente del agua purificada utilizada en laboratorios. Estas fuentes no siempre son monitoreadas ni tratadas, por lo que su composición puede fluctuar estacionalmente. (6,7) Por consiguiente, los estudios de estabilidad en uso son considerados

indispensables en la industria farmacéutica; los lineamientos internacionales para medicamentos veterinarios establecidos por la EMA refuerzan la necesidad de evaluar la estabilidad en uso bajo condiciones representativas de utilización, lo cual se ve reflejado también en la Norma Técnica de Salud que regula los estudios de estabilidad de las especialidades farmacéuticas establecida por la DIGEMID.(8,9) A diferencia de los estudios tradicionales de estabilidad acelerada o de vida útil, los estudios de estabilidad en uso evalúan el comportamiento real del producto una vez reconstituido por el usuario final, permitiendo determinar si el medicamento mantiene sus características durante el periodo que transcurre antes de la administración.(10)

Bajo esta perspectiva, el presente Trabajo de Suficiencia Profesional desarrolla la evaluación de estabilidad en uso de una formulación de doxiciclina en polvo soluble, reconstituida en aguas con diferentes niveles de dureza. Adicionalmente, los resultados fueron comparados con los de los productos comerciales equivalentes, con el fin de establecer una referencia de desempeño. De esta manera, la actividad aporta soporte técnico relevante dentro del ciclo de vida del producto y fortalece la toma de decisiones basada en evidencia.

II. INFORMACIÓN DEL LUGAR DONDE SE DESARROLLÓ LA ACTIVIDAD

- Institución donde se desarrolló la actividad:
  - Laboratorios Biomont S.A.
- Periodo de duración de la actividad:
  - Septiembre 2025 - diciembre 2025
- Finalidad y objetivos de la entidad:
  - Misión: Promover el bienestar animal a través de productos veterinarios de alta calidad, innovación y excelencia en el servicio.
  - Visión: Ser un laboratorio farmacéutico veterinario multinacional.
  - Objetivos estratégicos:

    -Incrementar las ventas nacionales y de exportación.

    -Incrementar la calidad de nuestros productos y procesos.

    -Fortalecer el desarrollo de productos nuevos.

    -Fortalecer el compromiso de los colaboradores.
- Razón social:
  - Laboratorios Biomont S.A.
- Dirección postal:
  - Av. Industrial 184. Ate, Lima, Perú.
- Correo electrónico del profesional a cargo:

  ysoto@biomont.com.pe

III. DESCRIPCIÓN DE LA ACTIVIDAD

III.1. Organización de la actividad (profesional a cargo)

La actividad se desarrolló en el Área de Desarrollo Analítico de un laboratorio farmacéutico veterinario dedicado a la investigación, producción y comercialización de productos farmacológicos para uso animal. Esta unidad forma parte de la Gerencia de Operaciones y Planta (GOP), la cual integra diversas áreas operativas relacionadas con los procesos productivos y el desarrollo de nuevos productos.

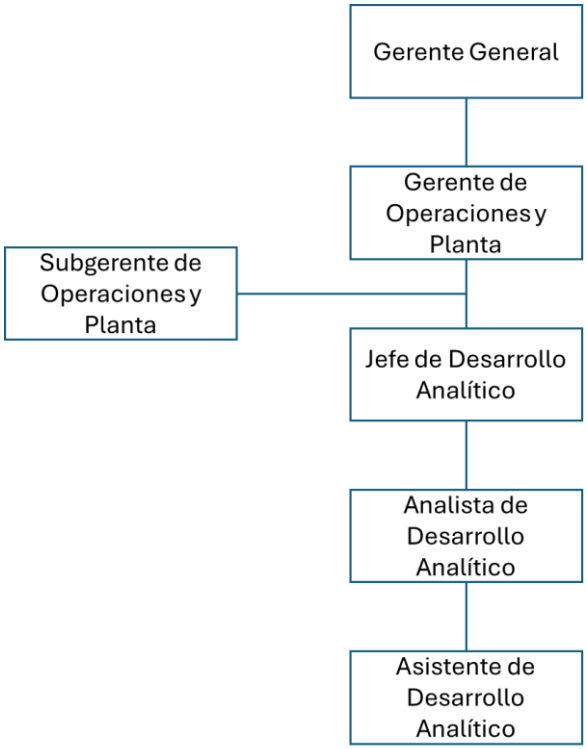


Figura 1. Organigrama jerárquico desde la Gerencia General hasta el Área de Desarrollo Analítico (Fuente: elaboración propia)

El profesional a cargo se desempeña como Asistente de Desarrollo Analítico, responsable de la ejecución de estudios fisicoquímicos aplicados a productos nuevos y reformulados. Sus funciones incluyen el seguimiento del comportamiento de los productos en estudios de estabilidad. Asimismo, participa en el desarrollo y optimización de métodos analíticos, evaluando parámetros críticos del desempeño del método y contribuyendo al establecimiento de especificaciones analíticas. Como parte de sus responsabilidades, el profesional elabora reportes analíticos, interpreta

tendencias y presenta los resultados de manera estructurada y precisa, contribuyendo al alineamiento técnico del equipo y al cumplimiento de los objetivos organizacionales.

El adecuado desempeño del puesto exige un nivel consolidado y de dominio en competencias clave como la capacidad de análisis, organización, responsabilidad y compromiso, las cuales son fundamentales para la correcta manipulación y operación de instrumentación analítica, especialmente sistemas de cromatografía líquida de alta eficiencia (HPLC), así como para el manejo apropiado de materiales, reactivos y muestras. De igual manera, se requiere una adecuada capacidad de comunicación, interrelación y toma de decisiones, que permita una coordinación efectiva con el equipo de trabajo y asegure el cumplimiento de los procedimientos establecidos. Estas actividades se desarrollan bajo los lineamientos de las Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL), garantizando la trazabilidad, confiabilidad y consistencia de los resultados analíticos generados.

Competencias genéricas	Nivel 1. Básico	Nivel 2. En proceso	Nivel 3. Consolidado	Nivel 4. Dominio
Capacidad y habilidad de análisis			X	
Adaptación al cambio			X	
Trabajo en equipo				X
Liderazgo		X		
Capacidad de comunicar			X	
Capacidad de motivar		X		
Capacidad de organización			X	
Interrelación			X	
Responsabilidad				X
Ético e integro				X
Capacidad de Gestión		X		
Compromiso				X

Capacidad de Decisión			X	
Empatía			X	
Competencias Específicas	Nivel 1. Básico	Nivel 2. En proceso	Nivel 3. Consolidado	Nivel 4. Dominio
Actitud de servicio			X	
Análisis y resolución de problemas			X	
Capacidad de trabajo bajo presión				X
Proactividad			X	
Amabilidad			X	
Tolerancia			X	

Tabla 1. Perfil de competencias del Asistente de Desarrollo Analítico

III.2. Finalidad y objetivos de la actividad

El área de Ensayos Clínicos reportó una alerta indicando que, durante el uso de otros productos comerciales disponibles en el mercado, la solución reconstituida de doxiciclina presentaba formación de precipitados después de un determinado tiempo cuando se empleaba agua de pozo para su administración. Este tipo de observaciones resalta la importancia de evaluar el comportamiento del medicamento en condiciones reales de uso, lo cual constituye una etapa esencial en el desarrollo de un nuevo producto farmacéutico, al permitir anticipar posibles riesgos y asegurar la robustez de la formulación antes de su comercialización.

La finalidad de este trabajo fue evaluar la estabilidad del lote piloto de la formulación de doxiciclina en polvo soluble para uso veterinario tras su reconstitución en aguas de distinta calidad, incluyendo aquellas con elevada dureza mineral, similares al agua de pozo. Para ello, se analizó la estabilidad fisicoquímica del principio activo y su tendencia a formar precipitados durante el periodo posterior a la reconstitución. El comportamiento de la solución se evaluó mediante muestreos realizados a 0, 4, 8 y 24 horas, los cuales fueron sometidos a análisis cuantitativo por HPLC.

Objetivo principal

- ➢ Evaluar la estabilidad en uso de doxiciclina en una formulación de polvo soluble reconstituido en aguas de diferente dureza.

Objetivos específicos

- ➢ Evaluar el comportamiento de la concentración de doxiciclina en una formulación veterinaria de polvo soluble durante su estabilidad en uso a diferentes intervalos de tiempo.
- ➢ Comparar los resultados de estabilidad en uso de la formulación evaluada con productos comerciales veterinarios equivalentes disponibles en el mercado.
- ➢ Analizar la influencia de la dureza del agua en la estabilidad en uso de la doxiciclina en formulaciones veterinarias de polvo soluble.

III.3. Bases Teóricas:

III.3.1. Cromatografía Líquida de Alta Eficiencia (HPLC)

La cromatografía líquida de alta eficiencia (HPLC) constituye una herramienta fundamental en el análisis de productos farmacéuticos, ya que permite identificar y cuantificar los componentes individuales presentes en una muestra líquida. Esta técnica se basa en el paso de la fase móvil a alta presión a través de una columna cromatográfica, de modo que, tras la inyección de la muestra, los analitos se eluyen de acuerdo con sus diferentes interacciones con la fase estacionaria, facilitando así su separación y análisis. (11) La técnica HPLC presenta diversas ventajas, entre las que destacan su aplicabilidad a distintos tipos de analitos, la obtención de análisis cuantitativos precisos y altamente reproducibles, el alto poder de separación y la posibilidad de acoplarse a técnicas complementarias. (12) En el análisis farmacéutico, los métodos de HPLC suelen emplear una fase estacionaria hidrófoba y una fase móvil polar, siguiendo el principio de cromatografía de fase reversa. La composición de la fase móvil constituye un elemento clave y complejo en el desarrollo de métodos analíticos, ya que afecta directamente la eficiencia de separación y la selectividad de los analitos.

(13) De manera complementaria, la efectividad de la separación también depende de la elección del detector, dado que cada tipo de detector posee características específicas que determinan cómo se identifican y cuantifican los analitos. A lo largo del tiempo, se han desarrollado diversos diseños para afrontar distintos desafíos analíticos, destacando los detectores de propiedad específica, que responden a características únicas de un analito, como la absorción de luz UV-Vis.(14) En la detección UV-Vis, esto se logra mediante tres tipos de detectores: detector de longitud de onda variable (VWD), que utiliza una sola longitud de onda; un detector de matriz de diodos (DAD) y un detector de longitud de onda múltiple (MWD), que analizan todo el espectro, permitiendo detectar y caracterizar los analitos según su absorción característica. (15)

III.3.2. Tipos de agua según su dureza

El término dureza se emplea para describir las características de las aguas con alto grado de mineralización. Este indicador refleja la concentración de minerales disueltos y se define, de manera general, en función del contenido total de iones alcalinotérreos presentes en el agua, entre los cuales los iones calcio (Ca^{2+}) y magnesio (Mg^{2+}) se encuentran habitualmente en concentraciones superiores a las de otros iones de este grupo. (16) La dureza total se expresa comúnmente en términos de equivalente de carbonato de calcio ($CaCO_3$) en mg/L. Según criterios generalmente aceptados, el agua se clasifica en blanda (0–60 mg/L $CaCO_3$), moderadamente dura (61–120 mg/L), dura (121–180 mg/L) y muy dura (>180 mg/L). (17) Estas variaciones en la dureza repercuten en la calidad del agua para distintos fines, incluyendo no solo el consumo humano sino también aplicaciones farmacéuticas y veterinarias, dado que pueden afectar la disolución y absorción del fármaco. (18)

III.3.3. Características de la Doxiciclina

La doxiciclina es un antibiótico obtenido sintéticamente a partir de una tetraciclina de origen natural. La molécula presenta actividad frente a

una amplia variedad de microorganismos, incluyendo bacterias grampositivas y gramnegativas, así como rickettsias, espiroquetas, clamidias y micoplasmas.(19) Su efecto antimicrobiano es de tipo bacteriostático y se debe a su unión reversible a la subunidad 30S del ribosoma bacteriano, lo que inhibe la síntesis de proteínas y detiene el crecimiento y la multiplicación de los microorganismos.(20) Gracias a su amplio espectro de acción antimicrobiana, la doxiciclina se utiliza comúnmente para el tratamiento de infecciones respiratorias, urinarias y gastrointestinales. En la práctica veterinaria, se administra de forma habitual por vía oral o parenteral, en presentaciones sólidas o inyectables. (21) En comparación con otras tetraciclinas, la doxiciclina presenta una mayor lipofilicidad, lo que favorece su paso a través de múltiples membranas biológicas y facilita el acceso a sus sitios de acción. Desde el punto de vista farmacocinético, experimenta un metabolismo mínimo, se concentra principalmente en el hígado y se elimina casi íntegramente sin modificaciones a través de la bilis.(22) Diferentes investigaciones han evidenciado que la administración simultánea de doxiciclina junto con compuestos que contienen cationes divalentes o trivalentes, como antiácidos, laxantes y suplementos orales de hierro, puede reducir su absorción como consecuencia de la formación de complejos no absorbibles.(23)

III.3.4. Estudios de estabilidad en uso

Los estudios de estabilidad en uso son necesarios para garantizar que los productos mantengan su calidad una vez abierto el envase, especialmente en el caso de formulaciones multidosis o aquellas que requieren reconstitución previa a su administración, estableciéndose el período de evaluación en función del tiempo durante el cual el producto será utilizado. (24) Este tipo de evaluación permite determinar por cuánto tiempo la formulación mantiene sus propiedades fisicoquímicas y microbiológicas dentro de rangos aceptables después de su preparación inicial. (25) Los estudios de estabilidad en uso deben considerar parámetros adecuados a cada formulación. Entre los

aspectos evaluados se incluyen características físicas como el color, la claridad, y la presencia de partículas; parámetros químicos como la concentración del principio activo, los niveles de conservantes, los productos de degradación y el pH; así como parámetros microbiológicos, tales como el recuento total de microorganismos viables y la eficacia de los conservantes antimicrobianos, de acuerdo con la naturaleza del producto.(26) En este marco, se recomienda que el diseño del estudio reproduzca, las condiciones reales de utilización del producto, considerando el volumen contenido en el envase y cualquier procedimiento de reconstitución o dilución previo a su administración. (27) La estabilidad en uso proporciona evidencia esencial para establecer instrucciones de preparación, período de conservación tras su apertura y condiciones de almacenamiento posteriores a la reconstitución, garantizando que el medicamento conserve su calidad y eficacia durante todo el periodo en que se utiliza una misma preparación. (28)

III.4. Metodología y Procedimientos

III.4.1. Coordinación inicial interdisciplinaria

La actividad inició con la coordinación entre las áreas de Ensayos Clínicos y Desarrollo Analítico. El área de Ensayos Clínicos estableció el esquema preliminar del estudio, proponiendo la evaluación de la estabilidad de la doxiciclina en formulación de polvo soluble tras su reconstitución en agua muy dura, con una dureza equivalente a la del agua de pozo. Asimismo, se definieron la dosis de prueba y los tiempos de muestreo (0, 4, 8 y 24 horas).

Por su parte, el área de Desarrollo Analítico recomendó ampliar el alcance del estudio mediante la inclusión de diferentes tipos de agua, a fin de obtener un panorama más completo del comportamiento de la formulación bajo diversas condiciones de dureza.

Producto	Prueba
Polvo soluble Biomont	1 g/L
Referencia A	1 g/L
Referencia B	1 g/L
Referencia C	1 g/L

Tabla 2. Protocolo para reconstitución de muestras

III.4.2. Preparación y verificación de aguas de distintas durezas

Para la obtención de los diferentes niveles de dureza se utilizaron dos tipos de agua base:

- Agua ultrapura tipo Milli-Q (agua blanda)
- Agua potable (agua muy dura)

A partir de estas matrices, se prepararon mezclas en proporciones definidas para obtener agua semidura y agua dura. La dureza de cada preparación fue verificada mediante un kit comercial de Merck y clasificada conforme a los rangos establecidos por el U.S. Geological Survey (USGS). De manera complementaria, la conductividad eléctrica fue determinada como parámetro para la caracterización de los distintos tipos de agua empleados en el estudio.

Agua Blanda	0-60 mg/L CaCO3
Agua Semidura	61-120 mg/L CaCO3
Agua Dura	121-180 mg/L CaCO3
Agua Muy dura	Más de 180 mg/L CaCO3

Tabla 3. Clasificación de dureza del agua según U.S. Geological Survey (USGS)

III.4.3. Ejecución de pruebas y consideraciones del método analítico

El método cromatográfico empleado para la valoración de doxiciclina por HPLC utilizaba inicialmente una mezcla de acetonitrilo (ACN) y agua como diluyente. No obstante, conforme al esquema establecido por el área de Ensayos Clínicos, las muestras debían prepararse en agua para simular las condiciones reales de uso.

Durante las primeras ejecuciones se registró una alta variabilidad en las áreas cromatográficas del principio activo, reflejada en desviaciones estándar relativas elevadas, lo que podría comprometer la confiabilidad del estudio.

A fin de estabilizar la respuesta del método, la preparación de las muestras fue ajustada de la siguiente manera:

- Se tomó una alícuota de 5 mL de muestra reconstituida.
- Se completó a 10 mL en fiola volumétrica empleando el diluyente (del método analítico).
- Se duplicó el volumen de inyección en el HPLC para mantener las áreas de señal dentro de un rango adecuado.

A partir de esta optimización se estableció la preparación final tanto de las muestras como del estándar de doxiciclina para lograr una correcta ejecución del método analítico.

III.4.4. Planificación de análisis

Con el fin de asegurar la obtención de todos los puntos programados, se estableció una hora de inicio que permitiera completar el análisis en laboratorio sin interferir con el tiempo de reposo de las soluciones. Las determinaciones fueron realizadas siguiendo estrictamente la técnica analítica establecida.

La planificación del análisis consideró la correcta organización de la secuencia de inyecciones en el sistema HPLC, así como la verificación previa del adecuado funcionamiento del equipo. De igual manera, se tuvo especial cuidado en el manejo y preparación de las muestras, a fin de prevenir posibles errores durante el análisis.

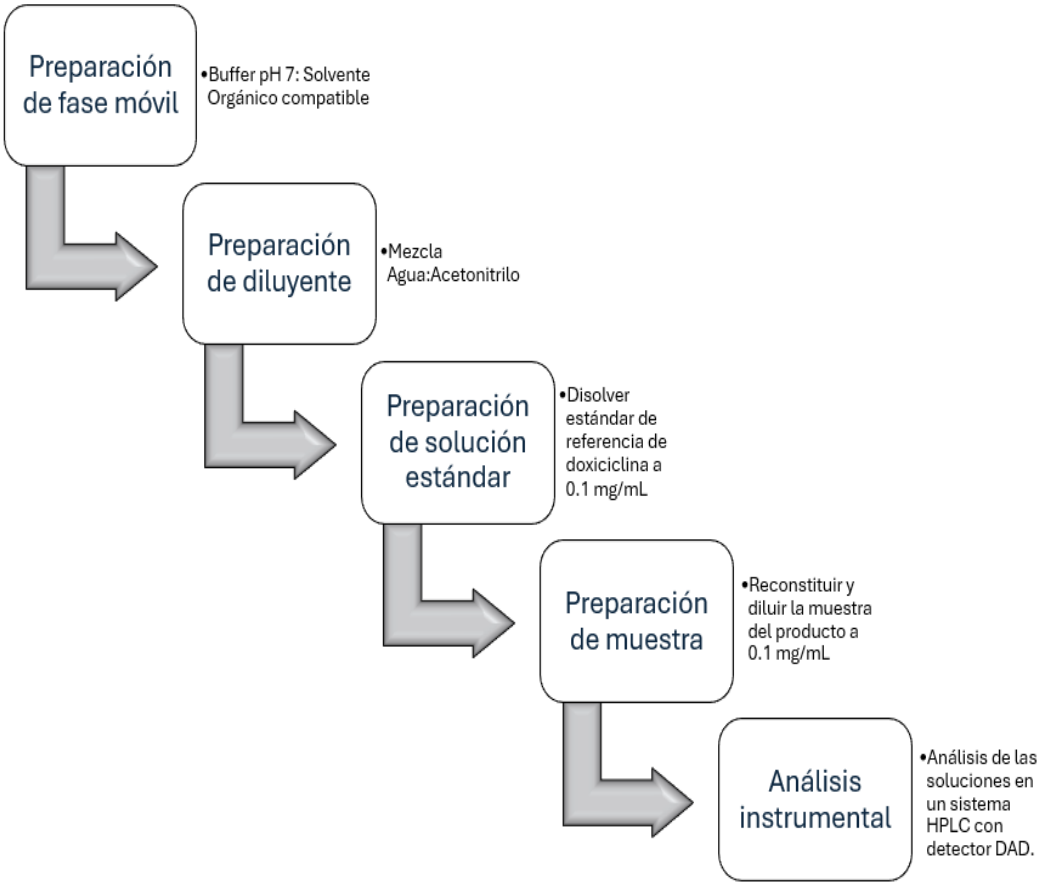


Figura 2. Flujograma de la técnica analítica aplicada para la valoración

Los criterios de aceptación para la aptitud del sistema se establecieron de la siguiente manera:

- La desviación estándar relativa (RSD) para las inyecciones repetidas de la solución estándar no deberá ser mayor de 2.0%.
- El número de platos teóricos no deberá ser menor de 1000.
- El factor de asimetría no deberá ser mayor de 2.0.

Estos criterios de aptitud del sistema fueron establecidos con el propósito de asegurar el correcto funcionamiento del equipo cromatográfico previo a la valoración del analito, garantizando la precisión y repetibilidad de los resultados obtenidos.

III.5. Resultados de la actividad

III.5.1. Resultados del análisis fisicoquímico de dureza y conductividad de las aguas preparadas para el estudio

Tipos de agua	Ensayos	
	Dureza	Conductividad
Agua blanda	0 mg/mL CaCO3	0.725 µS/cm
Agua semidura	90 mg/mL CaCO3	200.7 µS/cm
Agua dura	140 mg/mL CaCO3	299.4 µS/cm
Agua muy dura	290 mg/mL CaCO3	526.2 µS/cm

Tabla 4. Dureza y conductividad de las aguas preparadas para el estudio

La Tabla 4 muestra las características de dureza y conductividad de las aguas preparadas para el estudio. Se evidencia una relación directa entre el incremento de la dureza del agua y el aumento de la conductividad, siendo el agua muy dura la que presentó los valores más elevados de ambos parámetros, mientras que el agua blanda mostró los valores más bajos. Este comportamiento confirma la adecuada preparación de los distintos tipos de agua empleados en los ensayos.

III.5.2. Resultados del análisis fisicoquímico del polvo soluble de Biomont y productos de referencia

En la Tabla 5 se detallan los resultados fisicoquímicos del polvo soluble de Laboratorios Biomont S.A. en los diferentes tipos de agua y tiempos de muestreo. El producto mantuvo un aspecto traslúcido y homogéneo durante todo el periodo de evaluación, observándose únicamente una ligera formación de espuma en agua muy dura, sin cambios marcados a lo largo del tiempo. Los valores de pH mostraron una tendencia creciente conforme aumentó la dureza del agua, manteniéndose estables durante las 24 horas de estudio. En cuanto al contenido del principio activo, este se mantuvo sin variaciones relevantes en los distintos medios evaluados.

Tabla 5. Resultado de los ensayos fisicoquímicos realizados al polvo soluble de Laboratorios Biomont

Tiempo de muestreo (h)	Agua blanda			Agua semi dura			Agua dura			Agua muy dura		
	Aspecto	pH	Contenido (%)	Aspecto	pH	Contenido (%)	Aspecto	pH	Contenido (%)	Aspecto	pH	Contenido (%)
0 horas	Solución traslúcida ligeramente amarilla.	3.49	108.7%	Solución traslúcida ligeramente amarilla.	5.26	106.8%	Solución traslúcida ligeramente amarilla.	5.71	104.2%	Solución traslúcida amarilla con mínima formación de espuma.	6.01	105.4%
4 horas	Solución traslúcida ligeramente amarilla.	3.74	108.8%	Solución traslúcida ligeramente amarilla.	5.51	107.1%	Solución traslúcida ligeramente amarilla.	5.92	104.7%	Solución translúcida amarilla con mínima formación de espuma.	6.22	104.5%
8 horas	Solución traslúcida ligeramente amarilla.	3.78	108.4%	Solución traslúcida ligeramente amarilla.	5.50	106.9%	Solución traslúcida ligeramente amarilla.	5.92	104.9%	Solución translúcida amarilla con mínima formación de espuma.	6.26	104.0%
24 horas	Solución traslúcida ligeramente amarilla.	3.48	109.0%	Solución traslúcida de color amarillo pálido.	5.61	103.5%	Solución traslúcida de color amarillo.	5.98	103.7%	Solución traslúcida ámbar, que presenta mínima formación de espuma.	6.33	103.6%

En la Tabla 6 se muestran los resultados correspondientes al producto de referencia A. El producto presentó sedimento leve desde el tiempo inicial en todos los tipos de agua evaluados. En agua muy dura, los cambios físicos fueron más marcados, observándose aumento de la turbidez, formación de espuma, precipitado y una película superficial, los cuales se intensificaron con el tiempo. El pH aumentó progresivamente con la dureza del agua. Respecto al contenido, la tendencia mostró una clara a la disminución conforme aumentó la dureza del agua, siendo más pronunciada en agua muy dura y a las 24 horas de evaluación.

Tabla 6. Resultados de los ensayos fisicoquímicos realizados al producto de referencia A

Tiempo de muestreo (h)	Agua blanda			Agua semi dura			Agua dura			Agua muy dura		
	Aspecto	pH	Contenido (%)	Aspecto	pH	Contenido (%)	Aspecto	pH	Contenido (%)	Aspecto	pH	Contenido (%)
0 horas	Solución traslúcida ligeramente amarilla, con presencia de leve sedimento.	3.18	85.9%	Solución traslúcida ligeramente amarilla, con presencia de leve sedimento.	4.96	82.7%	Solución traslúcida ligeramente amarilla, con presencia de leve sedimento.	5.65	81.7%	Solución traslúcida de color amarillo, con sedimento leve y ligera formación de espuma.	6.05	74.0%
4 horas	Solución traslúcida ligeramente amarilla, con presencia de leve sedimento.	3.53	86.6%	Solución traslúcida ligeramente amarilla, con presencia de leve sedimento.	5.31	82.9%	Solución traslúcida ligeramente amarilla, con presencia de leve sedimento.	6.00	80.6%	Solución traslúcida color amarillo, con presencia de sedimento leve y ligera formación de espuma. Se observa una película en la superficie.	6.40	72.7%

8 horas	Solución traslúcida ligeramente amarilla, con presencia de leve sedimento.	3.46	85.5%	Solución traslúcida ligeramente amarilla, con presencia de leve sedimento.	5.42	82.0%	Solución traslúcida ligeramente amarilla, con presencia de leve sedimento.	6.07	79.5%	Solución turbia de color amarillo, con presencia de sedimento y ligera formación de espuma. Se observa la formación de una película en la superficie y la presencia de precipitado.	6.45	70.0%
24 horas	Solución traslúcida ligeramente amarilla, con presencia de leve sedimento.	3.28	83.9%	Solución traslúcida de color amarillo pálido, con presencia de leve sedimento.	5.39	77.7%	Solución traslúcida, amarilla, con presencia de leve sedimento.	6.15	77.9%	Solución turbia de color ámbar, con sedimento, ligera formación de espuma y precipitado. Se observa además la formación de una película superficial.	6.53	67.3%

En la Tabla 7 se presentan los resultados obtenidos para el producto de referencia B. El producto mostró sedimento leve y partículas blanquecinas en la superficie en todos los tipos de agua evaluados desde el inicio del estudio. En agua muy dura se observaron cambios físicos progresivos, como aumento de la opalescencia, presencia de espuma, partículas en suspensión y formación de una película superficial, los cuales se acentuaron con el tiempo. El pH exhibió una tendencia al incremento conforme aumentó la dureza

del agua. En cuanto al contenido, presentó una disminución progresiva, asociada tanto al aumento de la dureza del agua como al tiempo de evaluación, siendo más marcada a las 24 horas en agua muy dura.

Tabla 7. Resultados de los ensayos fisicoquímicos realizados al producto de referencia B

Tiempo de muestreo (h)	Agua blanda			Agua semi dura			Agua dura			Agua muy dura		
	Aspecto	pH	Contenido (%)	Aspecto	pH	Contenido (%)	Aspecto	pH	Contenido (%)	Aspecto	pH	Contenido (%)
0 horas	Solución traslúcida y ligeramente amarilla, con sedimento leve y partículas blanquecinas en la superficie.	3.13	93.1%	Solución traslúcida y ligeramente amarilla, con sedimento leve y partículas blanquecinas en la superficie.	4.91	85.6%	Solución traslúcida y ligeramente amarilla, con sedimento leve y partículas blanquecinas en la superficie.	5.78	87.4%	Solución ligeramente opalescente de color amarillo, con presencia de sedimento leve, espuma y partículas blanquecinas en la superficie.	6.27	83.7%
4 horas	Solución traslúcida y ligeramente amarilla, con sedimento leve y partículas blanquecinas en la superficie.	3.48	93.6%	Solución traslúcida y ligeramente amarilla, con sedimento leve y partículas blanquecinas en la superficie.	5.26	86.4%	Solución traslúcida y ligeramente amarilla, con sedimento leve y partículas blanquecinas en la superficie.	5.97	85.4%	Solución ligeramente opalescente de color amarillo, con presencia de sedimento leve, espuma y partículas blanquecinas en la superficie.	6.46	80.5%
8 horas	Solución traslúcida y	3.43	90.7%	Solución traslúcida y	5.16	87.2%	Solución traslúcida y	5.97	84.2%	Solución de aspecto	6.60	80.1%

	ligeramente amarilla, con sedimento leve y partículas blanquecinas en la superficie.			ligeramente amarilla, con sedimento leve y partículas blanquecinas en la superficie.			ligeramente amarilla, con sedimento leve y partículas blanquecinas en la superficie.			opalescente, color ámbar, con ligera presencia de sedimento, espuma y partículas en suspensión. Se evidencia además la formación de una película superficial.		
24 horas	Solución traslúcida y ligeramente amarilla, con sedimento leve y partículas blanquecinas en la superficie.	3.10	86.5%	Solución traslúcida y ligeramente amarilla, con sedimento leve y partículas blanquecinas en la superficie.	5.16	85.7%	Solución traslúcida amarilla, con sedimento leve y presencia de partículas blanquecinas en la superficie.	6.10	84.0%	Solución de aspecto opalescente, de color marrón claro, con presencia de sedimento y espuma. Se evidencia además la formación de una película superficial.	6.67	64.1%

En la Tabla 8 se presentan los resultados de los ensayos fisicoquímicos realizados al producto de referencia C. En agua blanda, el producto mantuvo un aspecto estable y traslúcido durante todo el periodo de evaluación. A medida que aumentó la dureza del agua, se evidenció la presencia de sedimento leve de forma constante. En agua muy dura, se observaron cambios físicos graduales, tales como formación de espuma, aparición de una película superficial y modificación de la coloración, los cuales se hicieron más evidentes hacia las 24 horas. Con relación al contenido, este se mantuvo relativamente estable en aguas de menor dureza, observándose una reducción más notoria en agua muy dura al final del periodo de estudio.

Tabla 8. Resultados de los ensayos fisicoquímicos realizados al producto de referencia C

Tiempo de muestreo (h)	Agua blanda			Agua semi dura			Agua dura			Agua muy dura		
	Aspecto	pH	Contenido (%)	Aspecto	pH	Contenido (%)	Aspecto	pH	Contenido (%)	Aspecto	pH	Contenido (%)
0 horas	Solución traslúcida ligeramente amarilla.	3.37	108.0%	Solución traslúcida ligeramente amarilla, con presencia de poco sedimento.	4.11	105.6%	Solución traslúcida ligeramente amarilla, con presencia de poco sedimento.	4.47	105.8%	Solución translúcida, ligeramente amarilla, con presencia de poco sedimento y leve formación de espuma.	6.28	102.7%
4 horas	Solución traslúcida ligeramente amarilla.	3.47	109.0%	Solución traslúcida ligeramente amarilla, con presencia de poco sedimento.	4.21	106.1%	Solución traslúcida ligeramente amarilla, con presencia de poco sedimento.	4.57	106.0%	Solución translúcida, ligeramente amarilla, con presencia de poco sedimento y leve formación de espuma. Se	6.16	99.6%

										evidencia una ligera película en la superficie.		
8 horas	Solución traslúcida ligeramente amarilla.	3.49	108.6%	Solución traslúcida ligeramente amarilla, con presencia de poco sedimento.	4.22	106.2%	Solución traslúcida ligeramente amarilla, con presencia de poco sedimento.	4.59	105.1%	Solución translúcida, amarilla, con mínima presencia de sedimento y leve formación de espuma. Se evidencia una ligera película en la superficie.	6.26	95.5%
24 horas	Solución traslúcida ligeramente amarilla.	3.13	108.9%	Solución traslúcida ligeramente amarilla, con presencia de poco sedimento.	3.97	104.8%	Solución traslúcida ligeramente amarilla, con presencia de poco sedimento.	4.34	103.1%	Solución translúcida de color ámbar, con presencia de sedimento y escasa formación de espuma. Se observa una ligera película en la superficie.	6.42	91.3%

III.5.3. Comparación del contenido de doxiciclina del polvo soluble de Biomont frente a productos de referencia en diferentes condiciones de dureza del agua

Las Figuras 3, 4, 5 y 6 muestran la comparación del contenido de doxiciclina, expresado en porcentaje (%), del polvo soluble de Laboratorios Biomont S.A. frente a los productos de referencia A, B y C, en los tipos de agua evaluados según su dureza. En agua blanda, semidura y dura, el producto de Biomont y la referencia C presentan un comportamiento similar a lo largo del tiempo, diferenciándose de las referencias A y B, las cuales muestran menores valores de contenido y una disminución más pronunciada conforme avanza el tiempo de muestreo. A medida que aumenta la dureza del agua, las diferencias entre los productos se hacen más evidentes, observándose que en agua muy dura el producto de Biomont mantiene valores de contenido más estables durante el periodo de evaluación, mientras que los productos de referencia presentan una mayor pérdida de contenido con el transcurso del tiempo.

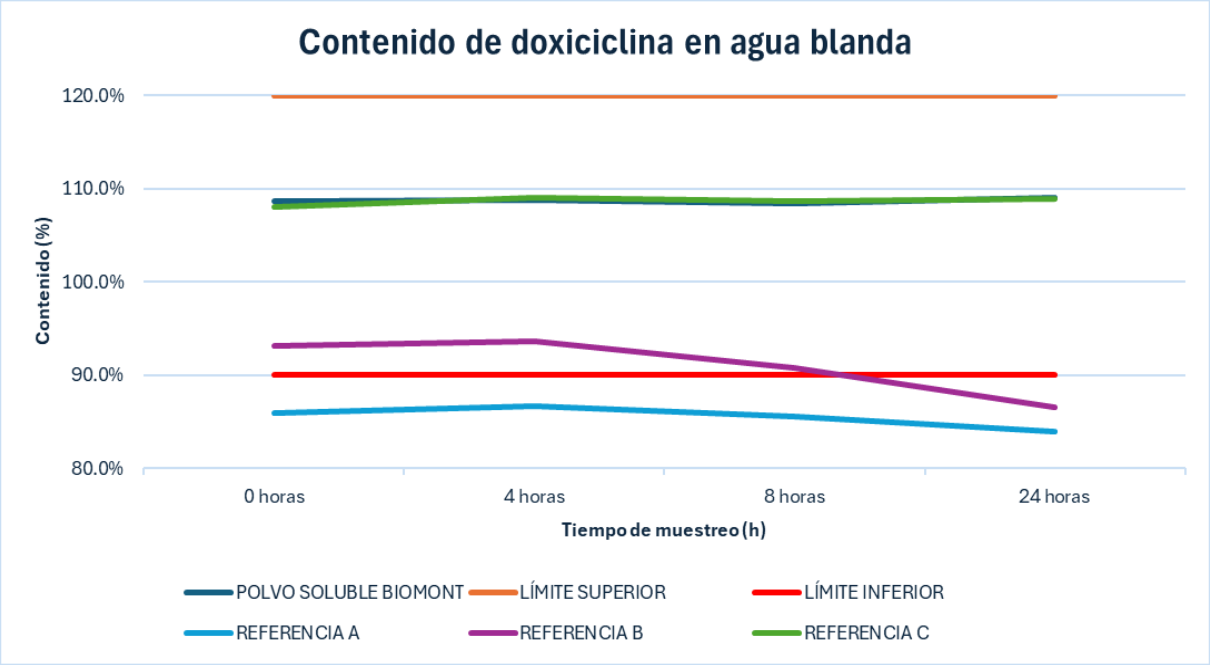


Figura 3. Comparación del contenido de doxiciclina en agua blanda entre el polvo soluble de Laboratorios Biomont S.A. y los productos de referencia

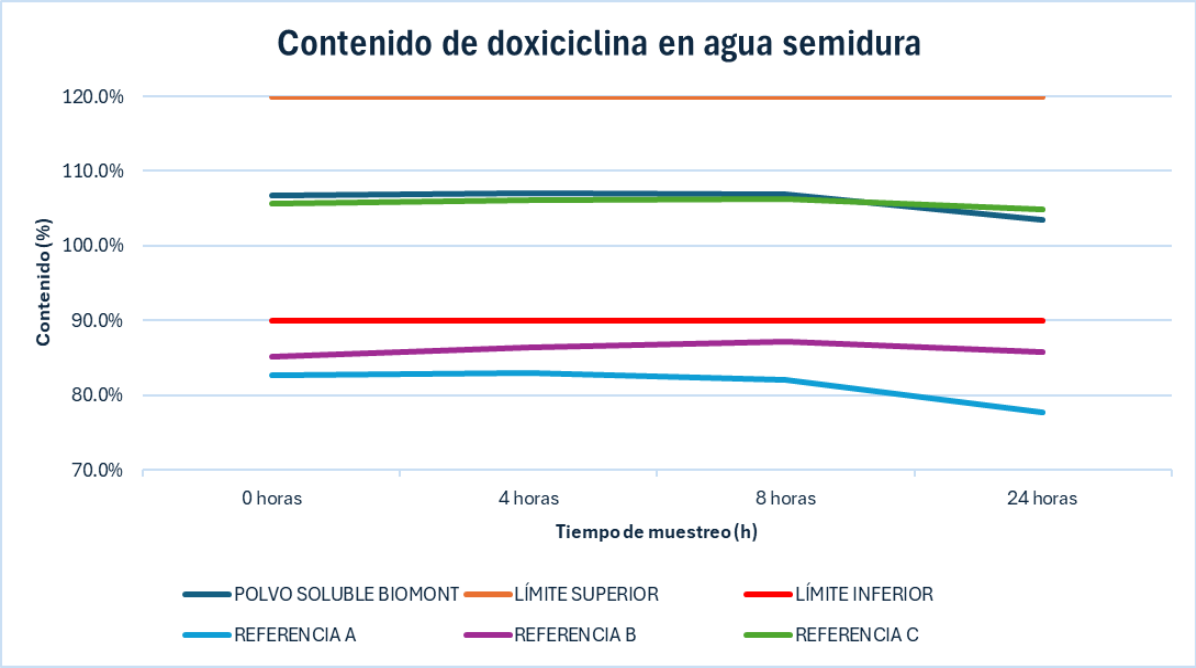


Figura 4. Comparación del contenido de doxiciclina en agua semidura entre el polvo soluble de Laboratorios Biomont S.A. y los productos de referencia

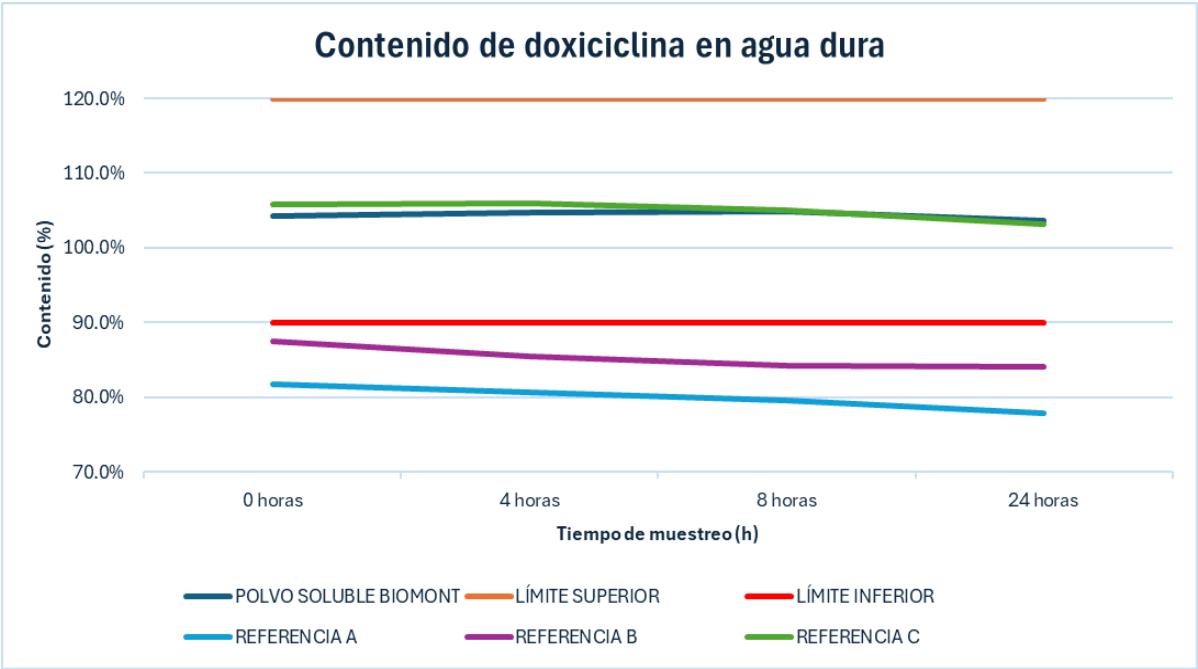


Figura 5. Comparación del contenido de doxiciclina en agua dura entre el polvo soluble de Laboratorios Biomont S.A. y los productos de referencia

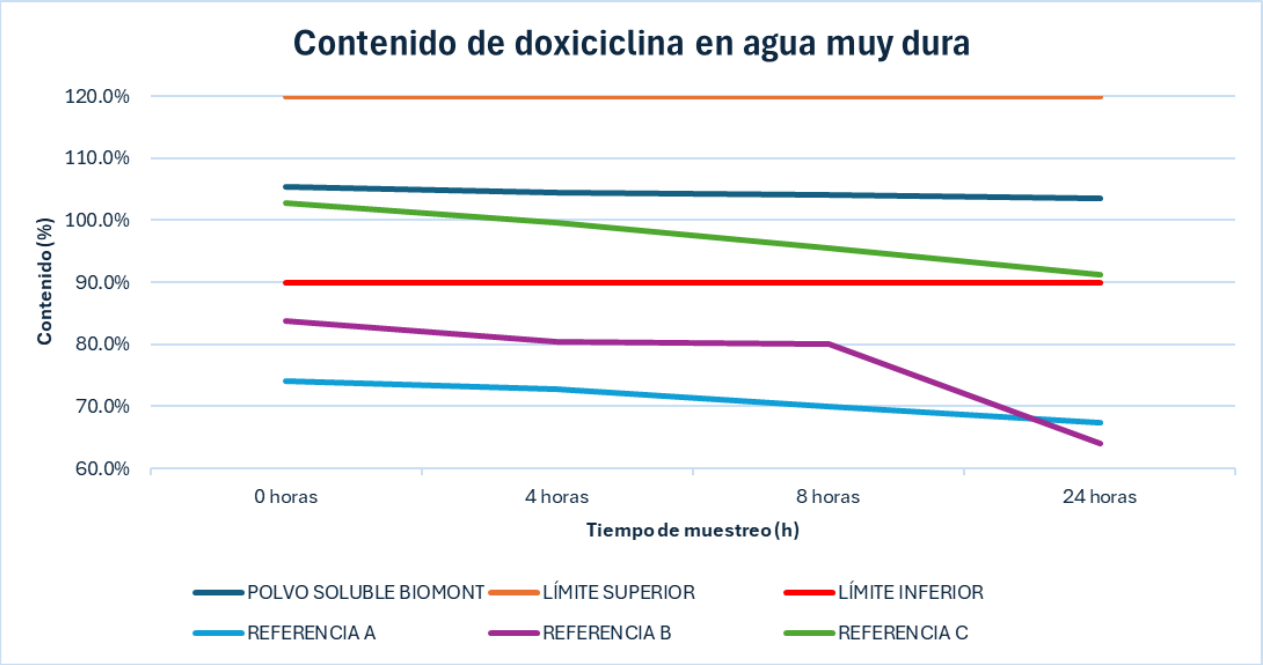


Figura 6. Comparación del contenido de doxiciclina en agua muy dura entre el polvo soluble de Laboratorios Biomont S.A. y los productos de referencia

III.5.4. Cromatogramas representativos correspondientes al diluyente, a la solución estándar y a las muestras de polvo soluble reconstituidas en agua muy dura, evaluadas a 0 y 24 horas

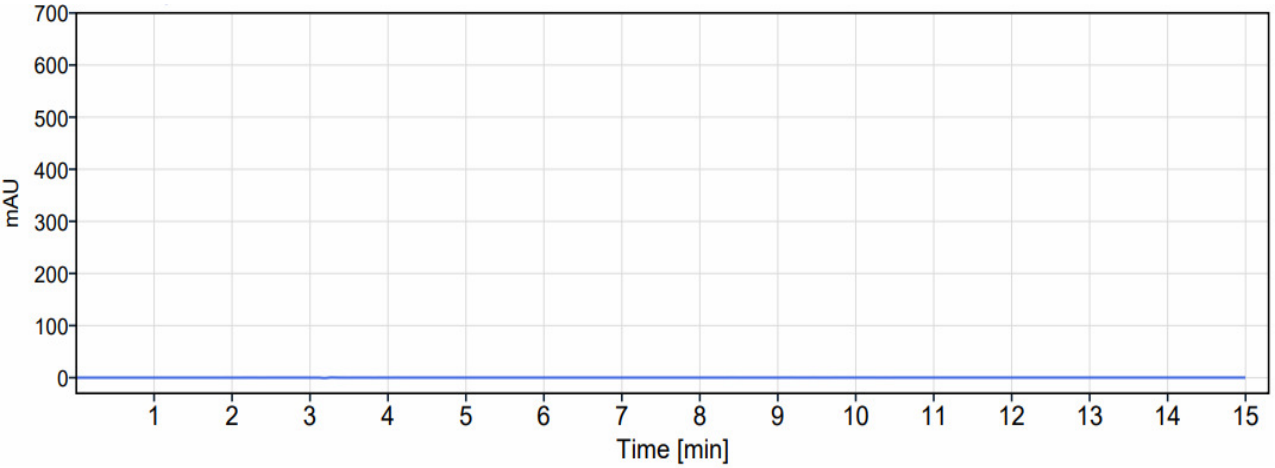


Figura 7. Cromatograma del diluyente

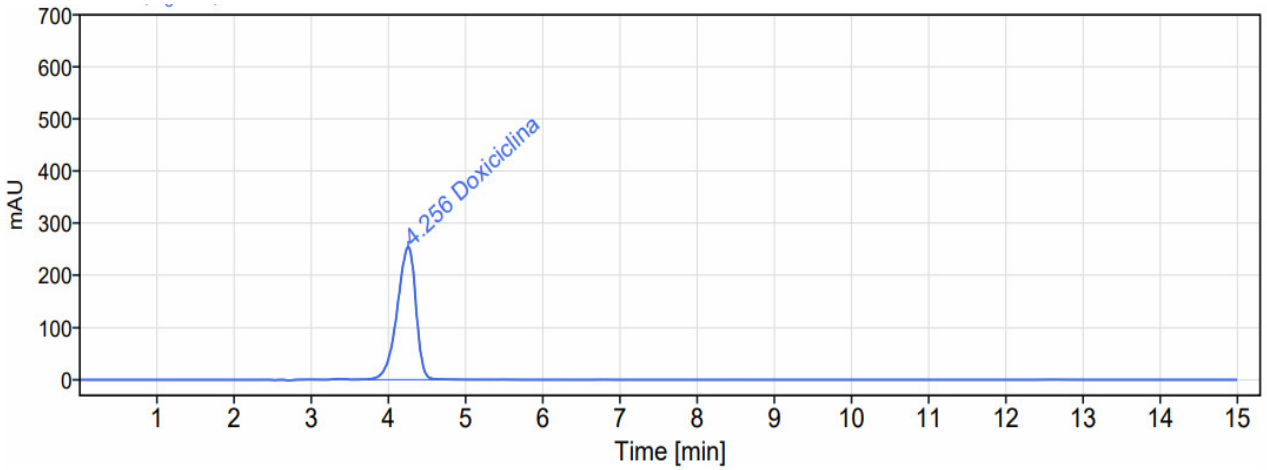


Figura 8. Cromatograma de la solución estándar de doxiciclina

Tiempo de retención (min)	Área	Compuesto identificado
4.256 ± 0.2	4294.023	Doxiciclina

Tabla 9. Datos cromatográficos de la solución estándar de doxiciclina

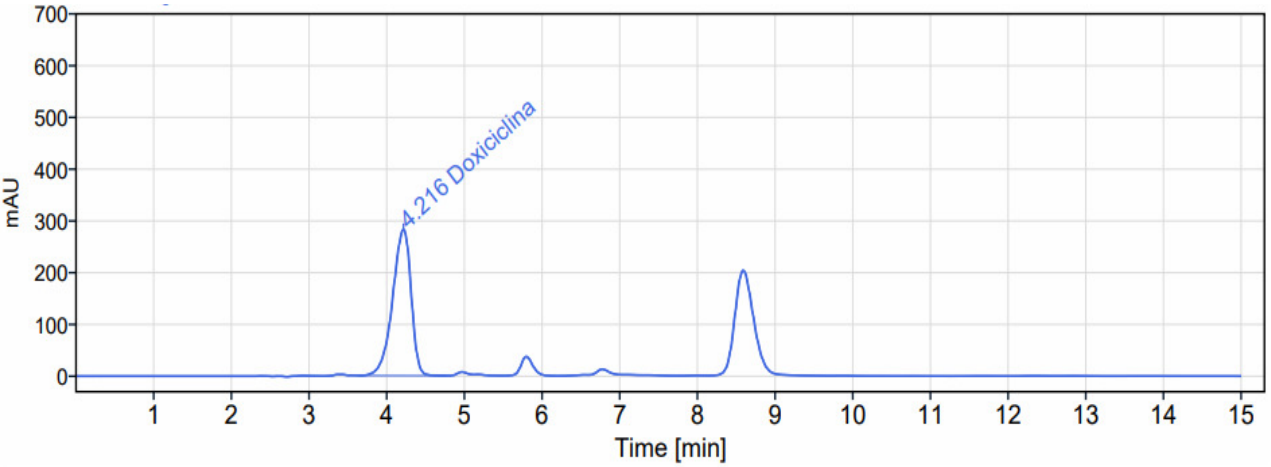


Figura 9. Cromatograma obtenido de la muestra de polvo soluble Biomont en agua de muy alta dureza al inicio del estudio (tiempo 0)

Tiempo de retención (min)	Área	Compuesto identificado
4.216 ± 0.2	4673.136	Doxiciclina

Tabla 10. Datos cromatográficos de la muestra de polvo soluble Biomont en agua de muy alta dureza al inicio del estudio (tiempo 0)

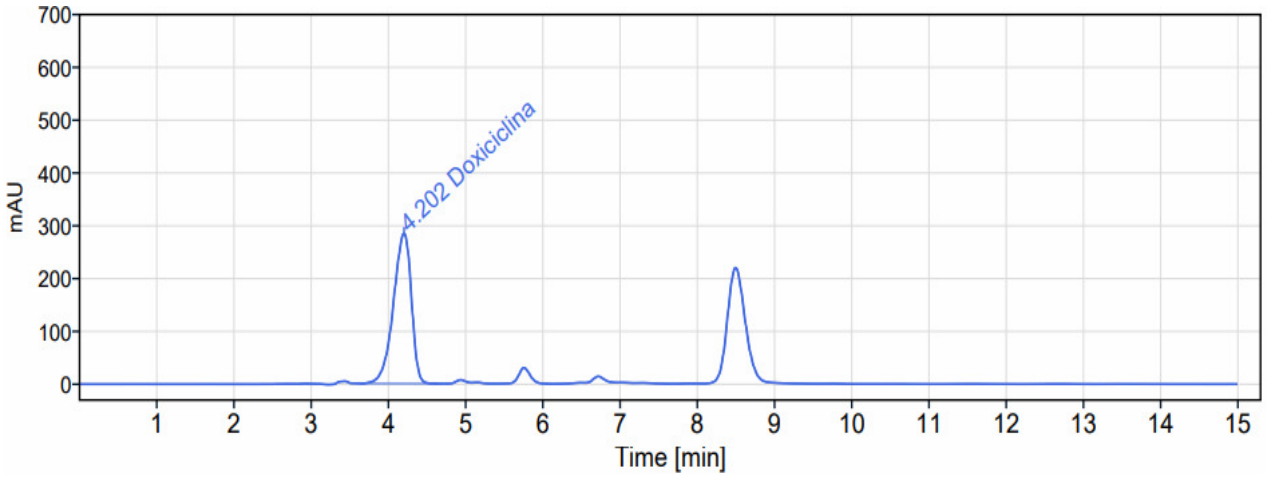


Figura 10. Cromatograma obtenido de la muestra de polvo soluble Biomont en agua de muy alta dureza a las 24 horas del estudio

Tiempo de retención (min)	Área	Compuesto identificado
4.202 ± 0.2	4601.447	Doxiciclina

Tabla 11. Datos cromatográficos de la muestra de polvo soluble Biomont en agua de muy alta dureza a las 24 horas del estudio

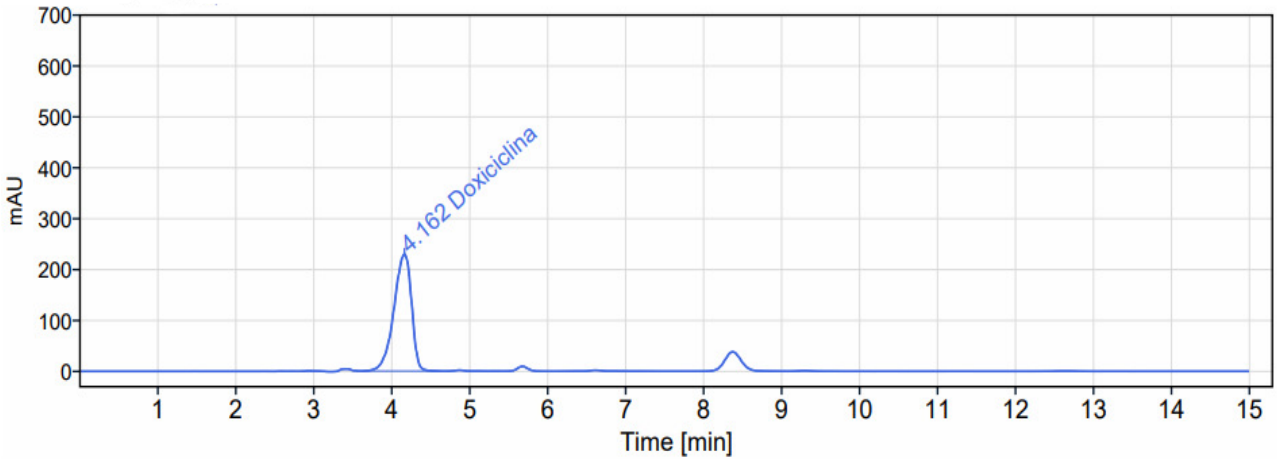


Figura 11. Cromatograma obtenido de la muestra del producto de referencia A en agua de muy alta dureza al inicio del estudio (tiempo 0)

Tiempo de retención (min)	Área	Compuesto identificado
4.162 ± 0.2	3610.841	Doxiciclina

Tabla 12. Datos cromatográficos de la muestra del producto de referencia A en agua de muy alta dureza al inicio del estudio (tiempo 0)

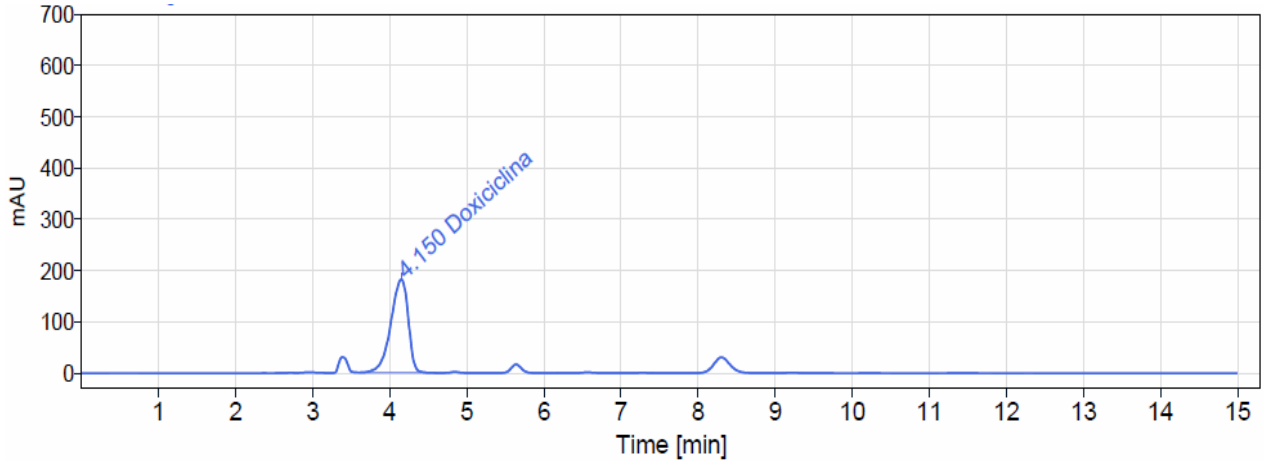


Figura 12. Cromatograma obtenido de la muestra del producto de referencia A en agua de muy alta dureza a las 24 horas del estudio

Tiempo de retención (min)	Área	Compuesto identificado
4.150 ± 0.2	2986.346	Doxiciclina

Tabla 13. Datos cromatográficos de la muestra del producto de referencia A en agua de muy alta dureza a las 24 horas del estudio

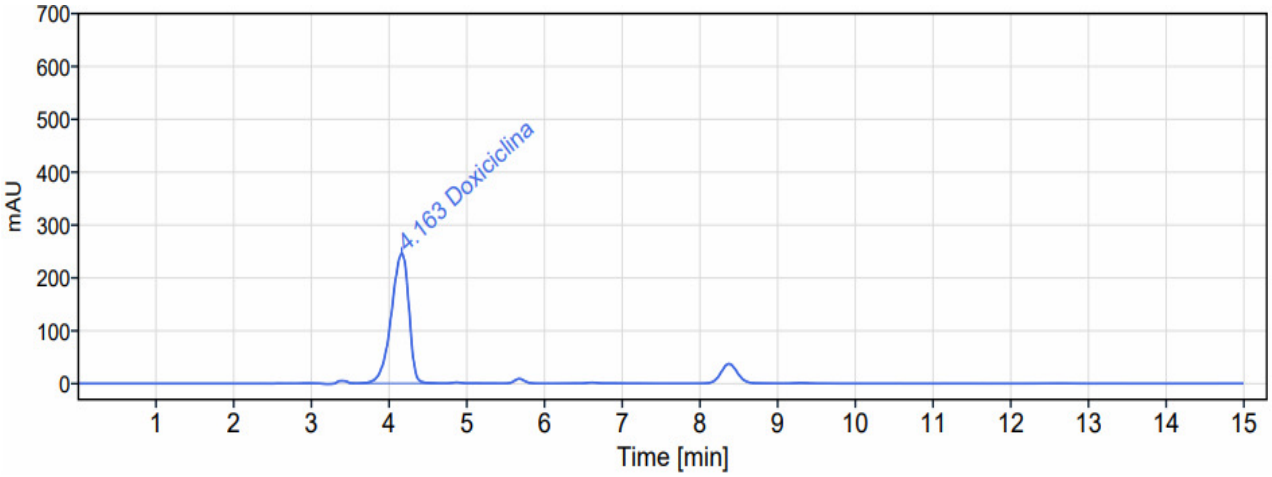


Figura 13. Cromatograma obtenido de la muestra del producto de referencia B en agua de muy alta dureza al inicio del estudio (tiempo 0)

Tiempo de retención (min)	Área	Compuesto identificado
4.163 ± 0.2	3847.703	Doxiciclina

Tabla 14. Datos cromatográficos de la muestra del producto de referencia B en agua de muy alta dureza al inicio del estudio (tiempo 0)

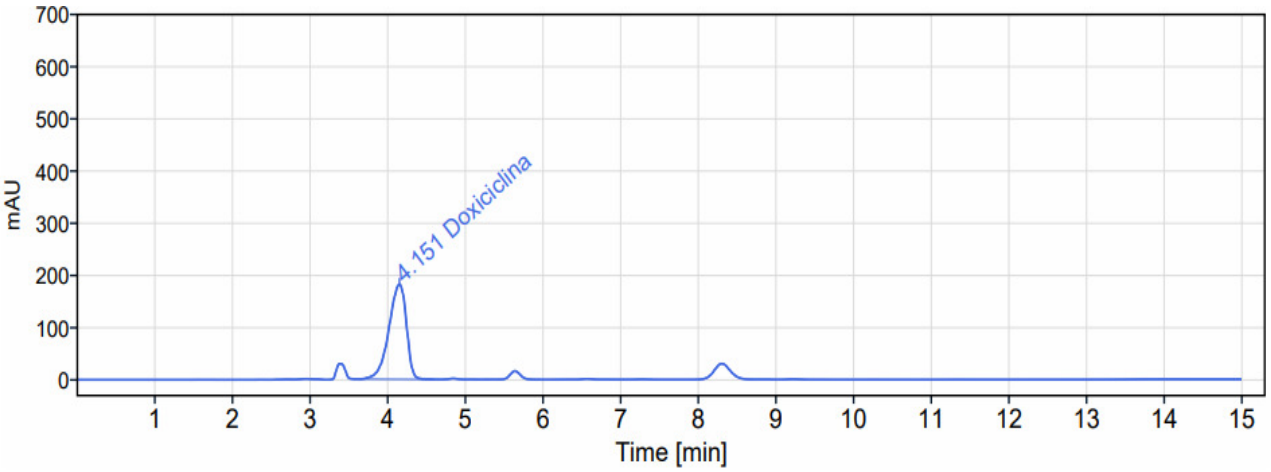


Figura 14. Cromatograma obtenido de la muestra del producto de referencia B en agua de muy alta dureza a las 24 horas del estudio

Tiempo de retención (min)	Área	Compuesto identificado
4.151 ± 0.2	2853.875	Doxiciclina

Tabla 15. Datos cromatográficos de la muestra del producto de referencia B en agua de muy alta dureza a las 24 horas del estudio

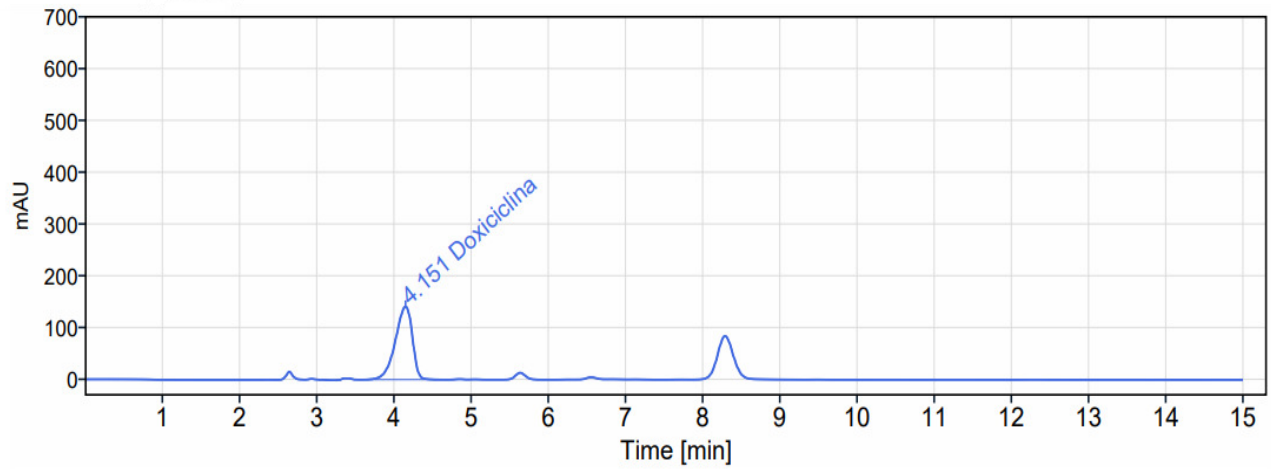


Figura 15. Cromatograma obtenido de la muestra del producto de referencia C en agua de muy alta dureza al inicio del estudio (tiempo 0)

Tiempo de retención (min)	Área	Compuesto identificado
4.151 ± 0.2	2272. 119	Doxiciclina

Tabla 16. Datos cromatográficos de la muestra del producto de referencia C en agua de muy alta dureza al inicio del estudio (tiempo 0)

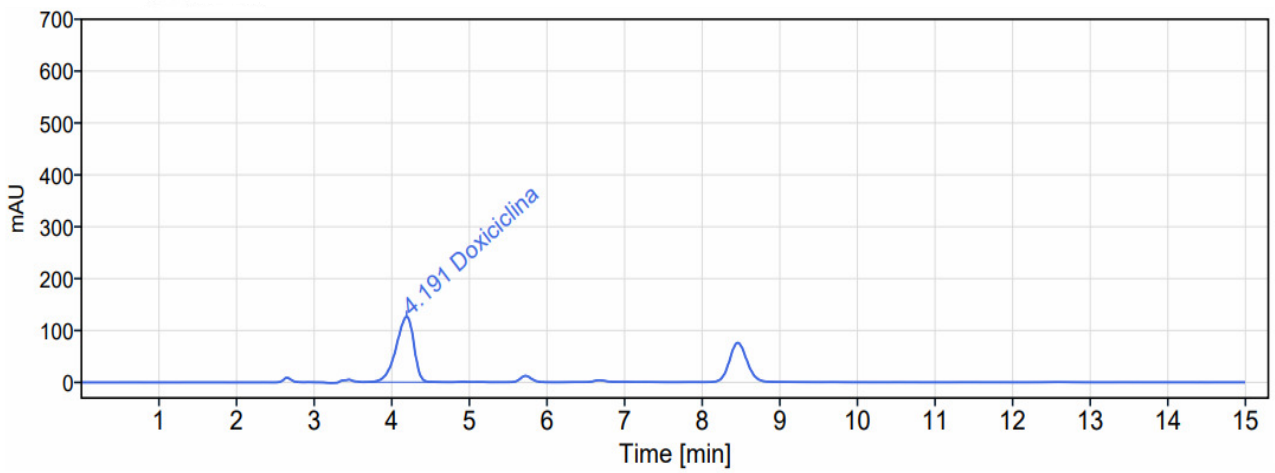


Figura 16. Cromatograma obtenido de la muestra del producto de referencia C en agua de muy alta dureza a las 24 horas del estudio

Tiempo de retención (min)	Área	Compuesto identificado
4.191 ± 0.2	2007.931	Doxiciclina

Tabla 17. Datos cromatográficos de la muestra del producto de referencia C en agua de muy alta dureza a las 24 horas del estudio

III.6. Marco de referencia

III.6.1. Marco conceptual (regulatorio, normativo, técnico)

La actividad desarrollada se fundamenta en un marco conceptual de carácter regulatorio, normativo y técnico, que proporciona los lineamientos esenciales para la correcta planificación y ejecución de los estudios de estabilidad de productos farmacéuticos. Dicho marco busca asegurar que los medicamentos evaluados mantengan sus características de calidad, seguridad y eficacia tanto a lo largo de su vida útil como durante el periodo de uso posterior a la apertura o reconstitución. Para ello, se consideran las directrices internacionales establecidas por la Organización Mundial de la Salud (OMS), los lineamientos internacionales específicos para la estabilidad en uso de medicamentos veterinarios establecidos por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), la normativa nacional de estabilidad de medicamentos emitida por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), así como los principios técnicos de las Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL).

III.6.1.1. Anexo 10: Directrices de la OMS sobre pruebas de estabilidad de ingredientes farmacéuticos activos y productos farmacéuticos terminados (26)

Las Directrices de la Organización Mundial de la Salud (OMS) sobre pruebas de estabilidad de ingredientes farmacéuticos activos y productos farmacéuticos terminados (Anexo 10) proporcionan un marco internacional para evaluar la estabilidad de los medicamentos durante su vida útil. Estas directrices regulan las condiciones experimentales bajo las cuales se deben realizar los estudios de estabilidad, incluyendo temperatura, humedad y exposición a la luz, con el objetivo de garantizar que los productos mantengan su potencia, seguridad y eficacia hasta la fecha de vencimiento.

Desde el punto de vista técnico, las directrices de la OMS definen métodos de prueba estandarizados para ingredientes activos y productos terminados, especificando la frecuencia de los análisis, la documentación de los resultados y los criterios para determinar la vida útil de los productos. Su cumplimiento asegura que los medicamentos sean seguros y efectivos en condiciones reales de almacenamiento y distribución.

III.6.1.2. Guía sobre estudios de estabilidad en uso de medicamentos veterinarios - EMA (8)

En relación con los medicamentos veterinarios, la Guía sobre estudios de estabilidad en uso de medicamentos veterinarios de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) se centra en la evaluación del comportamiento del producto durante el periodo comprendido entre su apertura o reconstitución y su administración final. Este documento introduce criterios específicos para la determinación de una vida útil en uso, particularmente en formulaciones multidosis o que requieren reconstitución, considerando escenarios de utilización representativos de la práctica.

La guía establece que la generación de datos de estabilidad en uso debe basarse en estudios que reproduzcan las condiciones reales de manejo del producto, incorporando variables como la reconstitución previa, las extracciones sucesivas y las condiciones de almacenamiento durante el uso.

Además, señala la necesidad de documentar y reflejar dicha vida útil en uso en la información del producto, con el propósito de asegurar un uso adecuado y consistente con los estándares regulatorios internacionales.

III.6.1.3. Norma Técnica de Salud que regula los Estudios de Estabilidad de las Especialidades Farmacéuticas - DIGEMID (9)

En el contexto nacional, la Resolución Ministerial N.º 111-2022-MINSA, que establece la Norma Técnica de Salud que regula los estudios de estabilidad de las especialidades farmacéuticas, adapta los principios internacionales a la realidad peruana. Esta norma establece lineamientos claros para la planificación, ejecución e interpretación de los estudios de estabilidad de medicamentos terminados, incluyendo la selección de lotes, las condiciones de almacenamiento a largo plazo y aceleradas, la frecuencia de análisis fisicoquímicos, microbiológicos y de disolución, así como la documentación y reporte de resultados. Su aplicación asegura que las especialidades farmacéuticas comercializadas en el país mantengan sus características de calidad, seguridad y eficacia durante toda su vida útil, alineando los procedimientos locales con estándares internacionales.

III.6.1.4. Decreto Supremo N° 017-2018-SA Aprueba el Manual de Buenas Prácticas de Laboratorio para el Control de Calidad de Productos Farmacéuticos (29)

Las Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL), reguladas por el Decreto Ley 25909, constituyen un conjunto de normas técnicas y procedimientos destinados a garantizar la integridad, confiabilidad y reproducibilidad de los estudios de control de calidad de productos farmacéuticos. Las BPL abarcan la capacitación del personal, el uso adecuado y calibración de equipos, la correcta manipulación de muestras y la documentación detallada de los procedimientos y resultados. Su cumplimiento es crucial para que los análisis realizados en los laboratorios sean precisos y consistentes, minimizando riesgos para la salud pública y asegurando que los productos farmacéuticos cumplan con los estándares de calidad requeridos a nivel nacional e internacional.

III.6.2. Tema central que les permitió el desarrollo de la competencia y su implicancia en el ejercicio de la profesión

El desarrollo de competencias profesionales se centró en la aplicación de procesos analíticos para la evaluación de la estabilidad en uso de medicamentos veterinarios, evaluando la doxiciclina en formulaciones de polvo soluble reconstituido en aguas de distinta dureza y su comparación con productos comerciales. La realización de ensayos fisicoquímicos incluyó la preparación adecuada de las muestras reconstituidas, la medición de parámetros determinantes y la caracterización de propiedades del producto, fortaleciendo el pensamiento crítico al interpretar resultados y relacionarlos con condiciones de uso. El conocimiento y manejo de la Cromatografía Líquida de Alta Eficiencia (HPLC) equipada con detector de arreglo de diodos (DAD) permitió ajustar el método analítico a las características de las muestras, cuantificar con precisión el principio activo y realizar un análisis comparativo bajo distintas condiciones de dureza del agua, fortaleciendo la capacidad de resolución de problemas ante variaciones instrumentales y propias de la matriz. Por su parte, el estudio de estabilidad en uso proporcionó los lineamientos metodológicos necesarios para estructurar los ensayos, condiciones y criterios de análisis, consolidando competencias en la planificación, ejecución y análisis de estudios orientados a evaluar la permanencia de las propiedades fisicoquímicas de las formulaciones. En conjunto, estas actividades reforzaron las competencias del egresado en Farmacia y Bioquímica, permitiéndole aplicar técnicas y metodologías analíticas con rigurosidad científica y contribuyendo al aseguramiento de la calidad, seguridad y eficacia de los productos farmacéuticos de uso veterinario.

III.6.3. Discusión: postura personal a partir de la práctica preprofesional

A partir de la ejecución de este trabajo, mi percepción sobre la importancia de los estudios de estabilidad en uso se fortaleció significativamente, al reconocer su impacto en la interpretación del comportamiento real de los medicamentos una vez preparados para su administración. Esta experiencia permitió valorar que el análisis no debe limitarse a condiciones ideales de laboratorio, sino que

resulta pertinente considerar escenarios que reflejen el uso cotidiano del producto.

El análisis de los resultados obtenidos permitió fortalecer el criterio analítico para la evaluación de la información generada durante el periodo de estudio del producto una vez reconstituido. Desde una perspectiva personal, esta experiencia evidenció que el desarrollo analítico requiere la correcta aplicación de metodologías, así como la capacidad de identificar variaciones relevantes dentro del intervalo de uso establecido e interpretar los resultados de manera consistente y técnicamente fundamentada.

Finalmente, la experiencia desarrollada permitió comprender la relevancia del desarrollo analítico como un área fundamental de la industria farmacéutica. El trabajo realizado reforzó la necesidad de abordar el análisis desde una perspectiva aplicada, integrando el conocimiento técnico, el control de variables críticas y el manejo adecuado de la instrumentación analítica. En este sentido, se consolidó el rol del egresado en Farmacia y Bioquímica como un profesional con una formación técnica y competencias profesionales integrales para la generación de datos analíticos confiables, en concordancia con las exigencias de los entes reguladores.

IV. CONCLUSIONES

- La concentración de doxiciclina en la formulación de Laboratorios Biomont S.A. mostró una ligera variación durante el periodo de evaluación, manteniéndose dentro de los rangos aceptables tras su reconstitución en aguas de diferente dureza.
- La formulación desarrollada por Laboratorios Biomont S.A. presentó mayor estabilidad en uso que los productos comerciales veterinarios equivalentes evaluados.
- El incremento de la dureza del agua se asoció con una disminución progresiva de la concentración de doxiciclina durante el periodo de evaluación, evidenciando su influencia en la estabilidad en uso de las formulaciones estudiadas.

V. RECOMENDACIONES

V.1. A nivel del estudio

- ➢ Fortalecer la incorporación sistemática de los estudios de estabilidad en uso dentro de los procesos de investigación y desarrollo de formulaciones farmacéuticas, en particular para aquellos productos que requieren reconstitución o son de multidosis, con la finalidad de asegurar la calidad, seguridad y eficacia del medicamento durante su periodo de utilización.
- ➢ Promover programas de capacitación y actualización continua del personal técnico y profesional, orientados a la ejecución, interpretación y evaluación de estudios de estabilidad, garantizando que los responsables de estos procesos cuenten con las competencias necesarias para su desarrollo y supervisión conforme a criterios técnicos y normativos.

V.2. A nivel de la Facultad de Farmacia y Bioquímica

- ➢ Desarrollar de programas de formación en habilidades transversales, tales como liderazgo, gestión e investigación, que fortalezcan las competencias profesionales de los estudiantes y su capacidad de desenvolverse en entornos laborales complejos.
- ➢ Fortalecer la formación práctica en técnicas de laboratorio, incluyendo cursos específicos sobre el manejo de equipos, disolutores, espectrofotometría y HPLC, con especial enfoque en aplicaciones dentro de la industria farmacéutica.

VI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Martínez J, Escudero E, Badillo E, Yuste MT, Galecio JS, Marin P. Pharmacokinetics of Doxycycline in Plasma and Milk after Intravenous and Intramuscular Administration in Dairy Goats. Animals. 2024;14(16):2416. doi:10.3390/ani14162416
2. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Doxycycline hyclate: summary report (EMEA/MRL/101/96-FINAL). Committee for Veterinary Medicinal Products; 1996. 38 p.
3. Vandael F, Filippitzi ME, Dewulf J, Daeseleire E, Eeckhout M, Devreese M, et al. Oral group medication in pig production: characterising medicated feed and drinking water systems. Vet Rec. 2019;185(7):1–9. doi:10.1136/vr.105495.
4. Decundo JM, Dieguez SN, Martínez G, Romanelli A, Fernández Paggi MB, Pérez DS, et al. Impact of water hardness on oxytetracycline oral bioavailability in fed and fasted piglets. Vet Med Sci. 2019;5(4):517-525. doi:10.1002/vms3.185
5. Lipowsky HH, Sah R, Lescanic A. Relative roles of doxycycline and cation chelation in endothelial glycan shedding and adhesion of leukocytes. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2011 Feb;300(2):H415–H422. doi: 10.1152/ajpheart.00923.2010
6. Münster P, Kemper N. Long-term analysis of drinking water quality in poultry and pig farms in Northwest Germany. Front Anim Sci. 2024;5:1467287. doi:10.3389/fanim.2024.1467287.
7. Boglione R, Griffa C, Schierano MC, Asforno M, Gutiérrez G, Farías M. Evaluación de la calidad del agua para consumo bovino en Santa Fe, Argentina. Rev Cienc Ambient. 2025;59(2):1–12. doi:10.15359/rca.59-2.3
8. Ministerio de Salud del Perú. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID). NTS N.°182-MINSA/DIGEMID-2022. Norma Técnica de Salud que regula los estudios de estabilidad de las especialidades farmacéuticas. Lima: MINSA; 2022.
9. European Medicines Agency (EMA). Guideline on in-use stability testing of veterinary medicinal products [Internet]. Amsterdam: EMA; 10 Sep 2025 [citado 15 Dic 2025]. EMA/CVMP/QWP/59158/2025. Disponible en:

https://www.ema.europa.eu/en/use-stability-testing-veterinary-medicinal-products-scientific-guideline

10. Chavda H. In-use stability studies: guidelines and challenges. Drug Dev Ind Pharm. 2021;47(9):1373–1391. doi: 10.1080/03639045.2021.1994991
11. Akash MSH, Rehman K. Essentials of Pharmaceutical Analysis. 1st ed. Singapore: Springer Nature; 2020.
12. Dong MW. HPLC and UHPLC for practicing scientists. 2nd ed. Hoboken (NJ): John Wiley & Sons; 2019.
13. De Souza GLR, Oliveira AP, Salles Neto P, et al. Strategies for the development and optimization of green acetonitrile-free HPLC methods for application in pharmaceutical analysis. Microchemical Journal. 2025;213:113659. doi:10.1016/j.microc.2025.113659.
14. Swartz M. HPLC detectors: a brief review. J Liq Chromatogr Relat Technol. 2010;33(9–12):1130-1150. doi:10.1080/10826076.2010.484356.
15. Thermo Fisher Scientific. How HPLC detectors work [Internet]. Waltham, MA, USA: Thermo Fisher Scientific; [citado 12 Dic 2025]. Disponible en: https://www.thermofisher.com/pe/en/home/industrial/chromatography/chromatography-learning-center/liquid-chromatography-information/hplc-system-components/how-hplc-detectors-work.html
16. Aranda Merino N, Ramos Payán MD, Plata Ramos JJ, et al. Evaluación e importancia de la calidad del agua como uso cotidiano. Análisis de la dureza del agua: determinación de calcio y magnesio. MoleQla. 2023;(48):26-31.
17. Darwish MH, Megahed HA, Sayed AG, Abdalla O, Scopa A, Hassan SHA. Hydro-Geochemistry and Water Quality Index Assessment in the Dakhla Oasis, Egypt. Hydrology. 2024;11(10):160. doi:10.3390/hydrology11100160.
18. Decundo JM, Diéguez SN, Martínez G, Romanelli A, Fernández Paggi MB, Pérez Gaudio DS, Amanto FA, Soraci AL. Impact of water hardness on oxytetracycline oral bioavailability in fed and fasted piglets. *Vet Med Sci*. 2019;5(4):517-525. doi:10.1002/vms3.185
19. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (US). Doxycycline. In: LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and

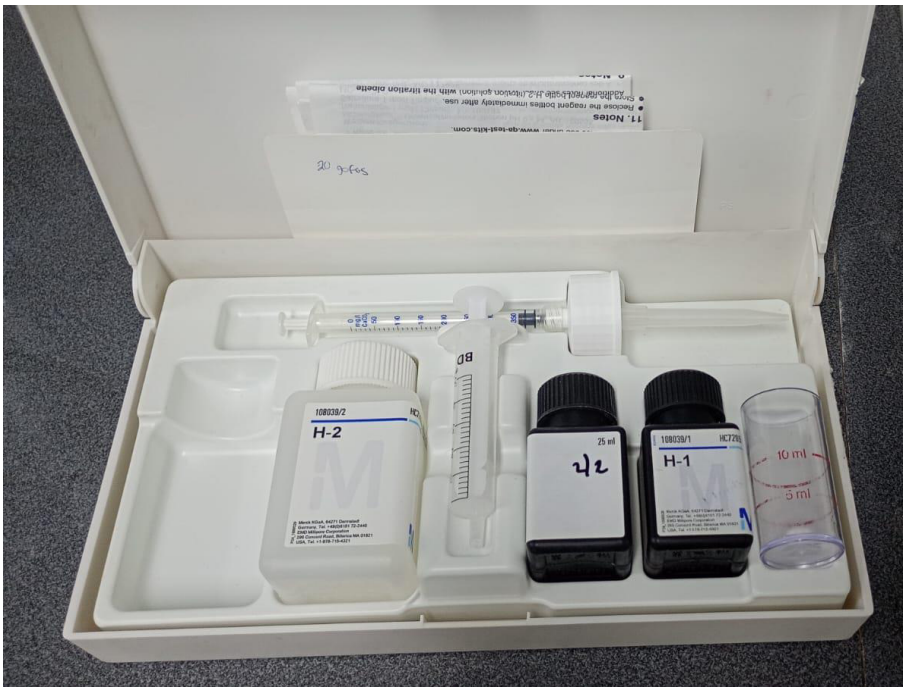
Digestive and Kidney Diseases; 2012– [citado 14 Dic 2025]. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548353/

20. PubChem. Doxycycline Hyclate [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information; [citado 14 Dic 2025]. Disponible en: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Doxycycline-Hyclate
21. Christ AP, Biscaino PT, Lourenço RL, de Souza AB, Zimmermann ES, Adams AIH. Development of doxycycline hyclate suppositories and pharmacokinetic study in rabbits. Eur J Pharm Sci. 2020;145:105141. doi:10.1016/j.ejps.2019.105141
22. DrugBank Online. Doxycycline [Internet]. Edmonton (AB): DrugBank Online; [citado 14 Dic 2025]. Disponible en: https://go.drugbank.com/drugs/DB00254
23. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine; Health and Medicine Division; Committee to Review Long-Term Health Effects of Antimalarial Drugs; Board on Population Health and Public Health Practice; Styka AN, Savitz DA, editors. Assessment of Long-Term Health Effects of Antimalarial Drugs When Used for Prophylaxis. Washington (DC): National Academies Press (US); 2020 Feb 25. Chapter 7, Doxycycline. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556599
24. Huynh-Ba K. Stability program supporting pharmaceutical products. In: Huynh-Ba K, editor. Analytical testing for the pharmaceutical GMP laboratory. 1st ed. Hoboken (NJ): John Wiley & Sons; 2022. p. 316–342. doi:10.1002/9781119680475.ch9.
25. Huynh-Ba K, editor. Pharmaceutical stability testing to support global markets. New York: Springer; 2010. p. 1-350. ISBN 978-1-4419-0888-9.
26. European Medicines Agency. Note for guidance on in-use stability testing of human medicinal products (CPMP/QWP/2934/99). London: EMA; 2001.
27. World Health Organization. Stability testing of active pharmaceutical ingredients and finished pharmaceutical products. Annex 10, WHO Technical Report Series 1010 [Internet]. Geneva: WHO; 2018 [citado 09 Dic 2025]. Disponible en: https://www.who.int/publications/m/item/trs1010-annex10

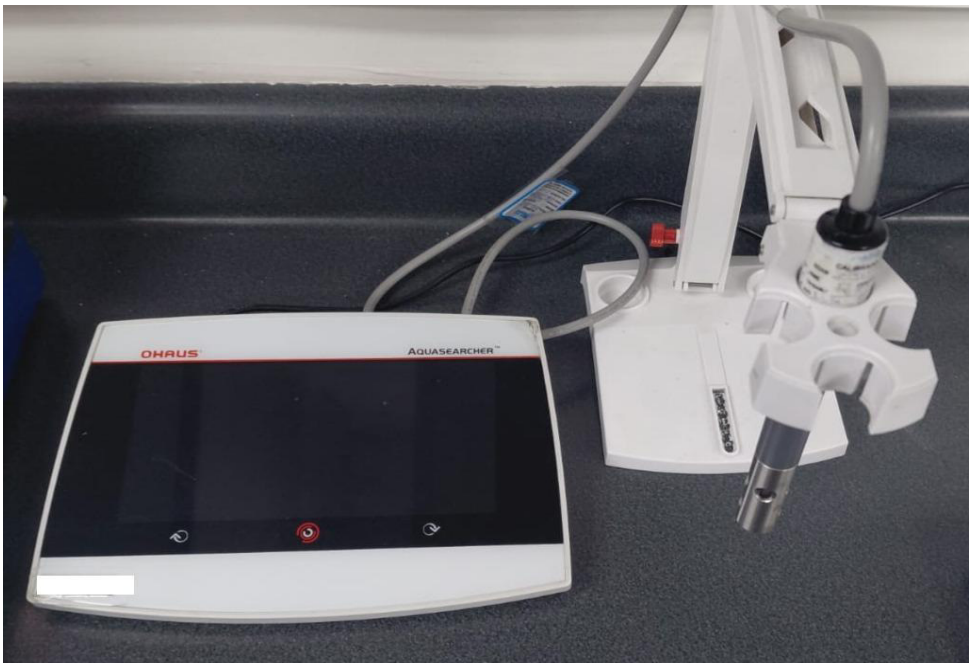
28. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). ICH Q1A(R2): Stability testing of new drug substances and products. Geneva: ICH; 2003.
29. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID). Decreto Supremo N.° 017-2018-SA: Manual de Buenas Prácticas de Laboratorio para el control de calidad de productos farmacéuticos [Internet]. Lima: DIGEMID; 2018 [citado 2025 Dic 15]. Disponible en: https://www.digemid.minsa.gob.pe/webDigemid/normas-legales/2018/decreto-supremo-n-017-2018-sa/

VII. ANEXOS / ILUSTRACIONES

Anexo A. Kit de determinación total de dureza empleado en el estudio



Anexo B. Conductímetro empleado en la determinación de la conductividad del agua



Anexo C. Potenciómetro utilizado en la determinación del pH de los productos reconstituidos en aguas de distinta dureza



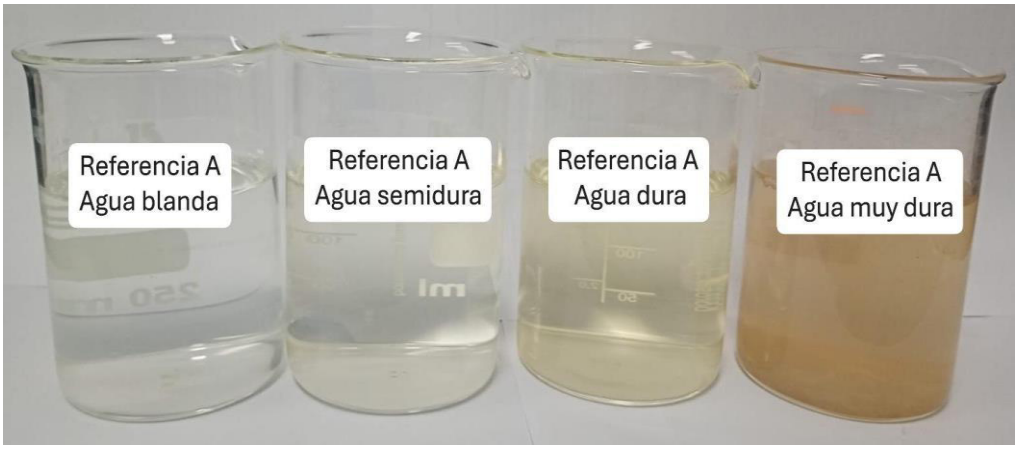
Anexo D. Cromatógrafo líquido de alta eficiencia (HPLC) con detector de arreglo de diodos (DAD) utilizado en el estudio



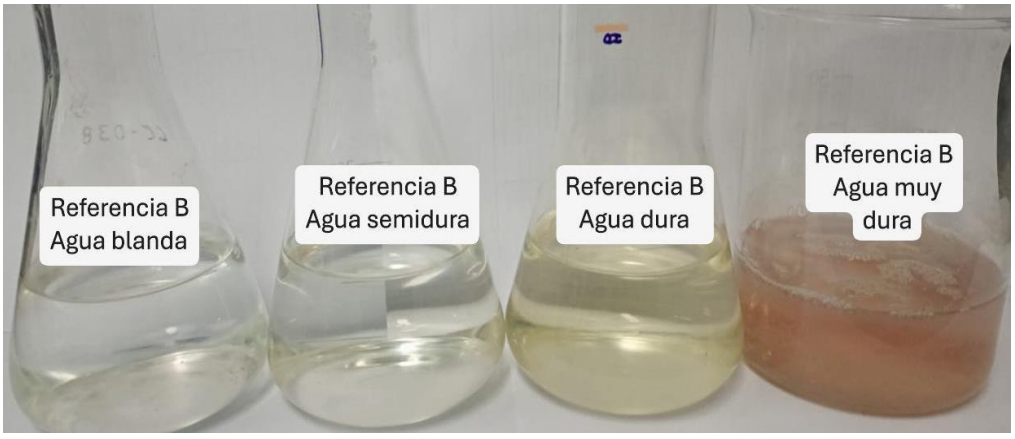
Anexo E. Tilovex Polvo Soluble reconstituido en aguas de distinta dureza después de 24 horas



Anexo F. Referencia A reconstituido en aguas de diferente dureza tras 24 horas



Anexo G. Referencia B reconstituido en aguas de diferente dureza tras 24 horas



Anexo H. Referencia C reconstituido en aguas de diferente dureza tras 24 horas



Anexo I. Sección de la etiqueta del producto Tilovex Polvo Soluble



Anexo J. Constancia laboral

Biomont
LABORATORIOS VETERINARIOS

CONSTANCIA LABORAL

Conste por el presente documento, que el Sr. **Rojas Paima Alexis Agustín**, identificado(a) con DNI N° 74823977 encuentra laborando actualmente en nuestra empresa Laboratorios Biomont S.A., desempeñándose como **Asistente de Desarrollo Analítico** en el área **Desarrollo Analítico** desde el 01 de setiembre de 2025 hasta la actualidad.

Otorgamos la presente constancia para los fines que el interesado estime conveniente.

Ate, 05 de enero de 2026

Atentamente,

Laboratorios Biomont S.A.
Jaime Ramos Palomino
Jefe de Recursos Humanos

Av. Industrial 182 - 184 Urb. La Aurora - Ate - Lima - Perú. RUC: 20100278708
Teléf.: 2062700 - 2062701
E-mail: atencionalcliente@biomont.com.pe

Anexo K. Solicitud de autorización para divulgación de información

Solicitud de autorización para divulgación de información

Martes, 06 de enero de 2026

Estimados Señores de Laboratorio Biomont:

Por medio de la presente, solicito su autorización para utilizar información relacionada con mis funciones como Asistente de Desarrollo Analítico, específicamente sobre el producto Tilovex Polvo Soluble, en el marco de la elaboración de mi Trabajo de Suficiencia Profesional, titulado: "Estabilidad en uso de doxiciclina en una formulación de polvo soluble de uso veterinario reconstituido en aguas de diferentes durezas: estudio comparativo con productos del mercado."

El objetivo de este trabajo es evaluar la estabilidad del producto elaborado por Biomont al ser reconstituido en aguas con distintos niveles de dureza, y comparar su desempeño con productos comerciales equivalentes. La información facilitada por la empresa será esencial para la correcta realización de este trabajo de carácter científico.

Me comprometo a utilizar la información proporcionada de manera responsable y confidencial, respetando todas las políticas de privacidad y protección de datos de la empresa, así como a reconocer debidamente a Laboratorios Biomont en mi trabajo.

Agradezco de antemano su atención a esta solicitud y quedo a la espera de su aprobación.

Atentamente,

Laboratorios Biomont S.A.
William F. Peña Jara
GERENTE DE OPERACIONES Y PLANTA

.....

Bach. Alexis Agustín Rojas Paima

DNI: 74823977