



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA Y CIENCIAS DE  
LA SALUD**

**ESCUELA PROFESIONAL DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA**

TESIS

“EQUIVALENCIA TERAPÉUTICA (BIOEXENCIÓN) DE DOS  
MEDICAMENTOS CONTENIENDO ÁCIDO  
ACETILSALICÍLICO 100 mg EN TABLETAS”

PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE  
QUÍMICO FARMACÉUTICO

PRESENTADO POR:

JENNY ROSALYN HUERTA LEON

ASESOR

Q.F. MIGUEL GRANDE ORTIZ

LIMA PERÚ, MAYO 2018

### **DEDICATORIA:**

A Dios que guía mi camino, me protege y me inspira para seguir adelante.

A la memoria de mi madre María que hizo de mí una mujer fuerte para superar cualquier obstáculo y defender mis ideales.

A mi padre Antonio y a mis queridos hermanos por todo su apoyo y sus consejos durante toda mi etapa universitaria.

A mi amado esposo Noni, por alentarme día a día, por todo el amor brindado y el apoyo constante en la realización de la tesis.

A mis hijos Angeline, Josué, Mathías y Adriano por alegrarme los días con sus ocurrencias y su amor infinito.

### **AGRADECIMIENTOS:**

A mi asesor Miguel Grande Ortiz por todo su apoyo y su tiempo en la realización de la tesis

A todos mis docentes que contribuyeron a mi formación profesional.

## ÍNDICE

	Pág.
CARATULA	I
DEDICATORIA	II
AGRADECIMIENTO	III
INDICE	IV
ÍNDICE DE CUADROS	IX
ÍNDICE DE TABLAS	X
ÍNDICE DE GRÁFICOS	XI
ÍNDICE DE FIGURAS	XII
RESUMEN	XIII
ABSTRACT	XIV
INTRODUCCIÓN	XV
<b>CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	
1.1 Descripción de la realidad problemática	15
1.2 Problemas de investigación	16
1.2.1 Problema general	16
1.2.2 Problemas específicos	16
1.3 Objetivos de la investigación	17
1.3.1 Objetivo general	17

	Pág.
1.3.2 Objetivos específicos	17
1.4 Justificación, importancia y limitaciones de la investigación	17
1.4.1. Justificación de la investigación.	17
1.4.2. Importancia de la investigación.	18
1.4.3. Limitaciones de la investigación.	19
 <b>CAPÍTULO II: VARIABLES DE LA INVESTIGACIÓN</b>	
2.1 Variables de la Investigación	21
2.1.1. Identificación y clasificación de variables	21
2.1.2. Operacionalización de variables	21
 <b>CAPÍTULO III: MARCO TEÓRICO</b>	
3.1 Antecedentes de la investigación	22
3.1.1 A nivel nacional	22
3.1.2 A nivel internacional	26
3.2 Bases Teóricas	31
3.2.1 Es Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia de productos farmacéuticos contenidos en las legislaciones de América Latina	31
3.2.2 Mecanismos para asegurar la calidad de genéricos en países de América Latina	34
3.2.3 Ley N° 29459, “Ley de productos farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios”	47

	Pág.
3.2.4 Equivalencia terapéutica de medicamentos	47
3.2.5 La Biodisponibilidad y su relación con la Bioequivalencia	50
3.2.6 Estudio de Bioequivalencia	51
3.2.6.1 Principios éticos	54
3.2.6.2 Diseños de los estudios de Bioequivalencia	54
3.2.6.3 Posibles causas de no cumplimiento de criterios de Biodisponibilidad/Bioequivalencia	60
3.2.6.4 Medicamentos en estudio	60
3.2.6.5 Requisitos de calidad	63
3.2.6.6 Cuantificación del Ingrediente Farmacéutico Activo	63
3.2.6.7 Estudios de Equivalencia <i>in vitro</i> (Bioexención)	65
3.2.6.8 Sistema de Clasificación de Biofarmacéutica	66
3.2.6.9 Perfil de disolución	69
3.2.6.10 Requerimientos para la realización de estudio de Equivalencia terapéutica <i>in vitro</i>	70
3.2.6.11 Requisitos del estudio de perfiles de disolución	71
3.2.6.12 Validación del método analítico	74
3.2.6.13 Determinación de las características de disolución y la similitud de los perfiles de disolución	74

	Pág.
3.2.6.14 Criterio de aceptación de equivalencia “in vitro”	76
3.2.7 Espectroscopia ultravioleta-visible	77
3.2.7.1 Validación de un procedimiento UV-Vis	78
3.3 Definición de términos	81
<b>CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN</b>	
4.1 Tipo y Nivel de Investigación:	84
4.1.1. Tipo de Investigación	84
4.1.2. Nivel de Investigación	84
4.2 Método y Diseño de la investigación	84
4.2.1 Método de investigación	84
4.2.2 Diseño de la investigación	84
4.3 Población y Muestra de la investigación	85
4.3.1 Población	85
4.3.2 Muestra	85
4.4 Técnicas e instrumentos de recolección de datos	85
4.4.1 Técnica	85
4.4.2 Instrumentos	87
4.4.3 Procedimiento de recolección de datos	88

**CAPÍTULO V: PRESENTACIÓN, ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS**

5.1	Análisis de tablas y gráficos	99
5.2	Discusión de los resultados	106
	CONCLUSIONES	109
	RECOMENDACIONES	111
	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	112
	ANEXOS	119

## ÍNDICE DE CUADROS

	Pág.
<b>Cuadro N°1</b> Operacionalización de variables	21

## ÍNDICE DE TABLAS

		Pág.
<b>Tabla N°1</b>	Resultados de los análisis de control de calidad de las tabletas de Ácido acetilsalicílico	99
<b>Tabla N°2</b>	Estudio de linealidad para muestras con los tres medios de disolución	100
<b>Tabla N°3</b>	Estudio de exactitud con los tres diferentes medios de disolución	100
<b>Tabla N°4</b>	Estudio de precisión del método con los tres diferentes medios de disolución	101
<b>Tabla N°5</b>	Estudio sobre la influencia del filtro con los diferentes tamaños de poro en los tres medios de disolución.	101
<b>Tabla N°6</b>	Estudio de estabilidad para muestras con los tres diferentes medios de disolución	102
<b>Tabla N°7</b>	Porcentaje promedio liberado de ácido acetilsalicílico; resultado f2	105

## ÍNDICE DE GRÁFICOS

	Pág.
<b>Grafico N°1</b> Fundamento espectrofotómetro uv-vis	87
<b>Grafico N°2</b> Perfil de disolución de las diferentes formulaciones de Ácido acetilsalicílico tabletas a pH 1,2	103
<b>Grafico N°3</b> Perfil de disolución de las diferentes formulaciones de Ácido acetilsalicílico tabletas a pH 4,5	103
<b>Grafico N°4</b> Perfil de disolución de las diferentes formulaciones de Ácido acetilsalicílico tabletas a pH 6,8	104

## ÍNDICE DE FIGURAS

	Pág.
<b>Figura N°1</b> Diseño de un estudio de Bioequivalencia farmacocinético clásico aleatorizado cruzado de 2 periodos y 2 secuencias.	53
<b>Figura N°2</b> Posibles resultados del estudio de Bioequivalencia in vivo	59
<b>Figura N°3</b> Criterios del sistema de clasificación biofarmacéutica	67
<b>Figura N°4</b> Ejemplo de medicamentos según su clasificación biofarmacéutica	69
<b>Figura N°5</b> Estructura del espectrofotómetro ultravioleta-visible	87
<b>Figura N°6</b> Cromatógrafo líquido DAD - Agilent technologies	90
<b>Figura N°7</b> Equipo de disolución-Agilent technologies	96

## RESUMEN

El presente estudio de investigación tuvo como objetivo principal el determinar la equivalencia terapéutica de dos medicamentos multifuente conteniendo Ácido acetilsalicílico 100 mg en tabletas frente al de referencia.

La metodología que se aplicó fue de tipo observacional, prospectivo, transversal, descriptivo comparativo y deductivo, de diseño no experimental. Se utilizaron dos medicamentos multifuente dispensados en establecimientos farmacéuticos en la ciudad de Lima y se compararon con el de referencia. Se determinaron los perfiles de disolución a través de la técnica por Espectrofotometría Uv-vis efectuados en medios similares a pH fisiológicos del organismo según la Organización Mundial de la Salud (OMS). Para establecer la equivalencia terapéutica se empleó el factor de similitud ( $f_2$ ), considerando que dos formulaciones son equivalentes terapéuticos si los valores están comprendidos entre 50 y 100.

Los resultados evaluados presentaron a pH 1,2 una disolución muy rápida, sin embargo uno de los dos medicamentos que forman parte del presente estudio; multifuente N°2 presentó a pH 4,5 y pH 6,8 una disolución lenta con valores  $f_2$  a pH 4,5: ( $f_2 = 26,44$ ); y a pH 6,8: ( $f_2 = 26,48$ ).

La investigación concluyó determinando la equivalencia terapéutica de uno de los medicamentos en estudio, al realizar el estudio comparativo con el de referencia según valores  $f_2$ . En el control de calidad no se encontraron diferencias significativas. La validación de la metodología analítica fue lineal, exacto, preciso, estable y no hubo influencia por el uso de filtros de diferentes tamaños de poro. Realizada según Farmacopea Americana (USP 40)

**Palabras clave:** Equivalencia terapéutica, bioexención, ácido acetilsalicílico, factor de similitud ( $f_2$ ).

## ABSTRACT

The main objective of this research study was to determine the therapeutic equivalence of two multi-source medicines containing acetylsalicylic acid 100 mg tablets compared to the reference.

The methodology applied was observational, prospective, transversal, descriptive comparative and deductive, non-experimental design. Two multi-source drugs dispensed in pharmaceutical establishments in the city of Lima were used and compared with the reference. The dissolution profiles were determined through the technique by Uv-vis spectrophotometry carried out in means similar to physiological pH of the organism according to the World Health Organization (WHO). To establish the therapeutic equivalence, the similarity factor ( $f_2$ ) was used, considering that two formulations are therapeutic equivalents if the values are between 50 and 100.

The results evaluated presented at pH 1.2 a very rapid solution, however one of the two drugs that are part of the present study; Multi-source No. 2 presented at pH 4.5 and pH 6.8 a slow solution with  $f_2$  values at pH 4.5: ( $f_2 = 26.44$ ); and at pH 6.8: ( $f_2 = 26.48$ ).

The investigation concluded determining the therapeutic equivalence of one of the drugs under study, when performing the comparative study with the reference according to  $f_2$  values. In the quality control, no significant differences were found. The validation of the analytical methodology was linear, exact, precise, stable and there was no influence by the use of filters of different pore sizes. Performed according to American Pharmacopoeia (USP 40)

**Key words:** Therapeutic equivalence, bioexention, acetylsalicylic acid, similarity factor ( $f_2$ ).

## INTRODUCCIÓN

Entidades internacionales de referencia como Food and Drug Administration (FDA), Organización Mundial de la Salud (OMS) y European Medicines Agency (EMA) establecen que se puede determinar la equivalencia terapéutica mediante una prueba *in vitro* realizando perfiles de disolución. Para ello la entidad regulatoria tomará en cuenta este tipo de estudios en la determinación de intercambiabilidad entre un producto farmacéutico multifuente de forma farmacéutica sólida oral por su producto innovador o líder en el mercado.

Para los estudios *in vitro* se evaluaron características determinadas de solubilidad y permeabilidad, y además la realización de ensayos de perfiles de disolución que puedan presuponer eficacia y seguridad al ser comparados con el medicamento de referencia y así evitar gastos en la realización de ensayos *in vivo* con el único propósito de disminuir los costos de los medicamentos y estos puedan ser de mayor acceso a la población sin afectar su calidad y eficacia.

El Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB) es un marco científico de referencia para la clasificación de los principios activos, tomando en consideración tres factores que gobiernan velocidad y grado de absorción del fármaco a partir de formas farmacéuticas orales sólidas de liberación inmediata: disolución, solubilidad y permeabilidad intestinal. Dentro de este marco, cuando se cumplen ciertos criterios, se puede usar el SCB como herramienta de desarrollo de fármacos para ayudar a justificar las solicitudes de bioexención<sup>1</sup>.

Para ello el presente estudio tuvo como objetivo principal el determinar la equivalencia terapéutica de dos medicamentos conteniendo ácido acetilsalicílico 100 mg en tabletas frente al medicamento de referencia.

# CAPÍTULO I

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

### 1.1. Descripción de la realidad problemática

La oferta del mercado farmacéutico, es por medicamentos innovadores o dueños de la patente con estudios de calidad, eficacia y seguridad, genéricos comercializados con la denominación común internacional (DCI) y multifuentes que presentan un nombre comercial o denominados copias del Innovador. La industria de medicamentos genéricos continúa teniendo la mayor participación en los mercados del mundo, haciéndolos más accesibles a la población. El análisis del mercado farmacéutico en el Perú, evidencia el alto precio promedio de los medicamentos y el bajo interés de los profesionales de la salud por la calidad del medicamento genérico o multifuente, originando un consumo aproximado de 11% en el mercado privado, mientras que en otros países alcanza el 50% o más. El concepto de medicamento genérico conlleva la idea de "intercambiabilidad" el cual tendría que ser terapéuticamente equivalente con un medicamento de referencia y por ello puede ser intercambiado en la práctica clínica, asegurando sus efectos con respecto a calidad, eficacia y seguridad, promoviendo mayor confianza en su uso.<sup>2</sup> La intercambiabilidad puede ser definida en tres tipos: obvia, atribuible a los requerimientos de Buenas Prácticas de Manufactura y especificaciones técnicas de calidad; demostrada por ensayos *in vitro* o *in vivo*.<sup>3</sup>

Las formas farmacéuticas sólidas de administración oral de liberación inmediata que sean equivalentes farmacéuticos y que cumplan con pertenecer a la clase 1 del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB), siempre que no contengan excipientes que afecten la absorción del fármaco podrán optar por estudios *in vitro* (Bioexenciones) para demostrar su equivalencia terapéutica.<sup>4</sup>

En el Perú no existe legislación que exija estudios para garantizar la intercambiabilidad, sin embargo, se establece como criterio para la obtención del registro sanitario, según el reglamento de productos farmacéuticos <sup>5, 6</sup>, por lo que el cumplimiento de este requisito es aún incierto. Por eso es necesario implementar una directiva técnica que establezca los criterios para la exigencia de estudios que garanticen la intercambiabilidad de los medicamentos genéricos o multifuente en el Perú, asegurando su calidad, eficacia y seguridad. <sup>7</sup>

El ácido acetilsalicílico se incluye dentro de la categoría farmacológica de antiinflamatorios no esteroideos, siendo uno de los más utilizados por su acción como agente antiinflamatorio y antiagregante plaquetario que resulta de gran uso en terapéutica y a la vez es de fácil adquisición por parte de los pacientes, ya que es comercializado como un medicamento de venta libre por lo tanto debería garantizarse su intercambiabilidad <sup>8</sup>.

## **1.2 Problemas de investigación**

### **1.2.1 Problema general**

¿Se puede establecer la equivalencia terapéutica de dos medicamentos conteniendo Ácido acetilsalicílico 100 mg en tabletas comercializados en nuestro país?

### **1.2.2 Problemas específicos**

**P.E.1:** ¿Cumplen con los parámetros fisicoquímicos de calidad el medicamento de Ácido acetilsalicílico 100 mg tabletas?

**P.E.2:** ¿Se puede validar la metodología analítica para realizar los perfiles de disolución?

**P.E.3:** ¿Cuáles son los perfiles de disolución de los medicamentos en estudio y el de referencia?.

**P.E.4:** ¿Tienen diferencias significativas los perfiles de disolución de los medicamentos en estudio respecto al de referencia?

### **1.3. Objetivos de la investigación**

#### **1.3.1 Objetivo General**

**OG:** Determinar la equivalencia terapéutica de dos medicamentos que contienen Ácido acetilsalicílico 100 mg tabletas.

#### **1.3.2 Objetivos Específicos**

**O.E.1:** Determinar si los medicamentos de Ácido acetilsalicílico 100 mg tabletas cumplen con los parámetros fisicoquímicos de calidad.

**O.E.2:** Efectuar la validación de la metodología analítica a emplearse en la realización de los perfiles de disolución.

**O.E.3:** Determinar los perfiles de disolución de los medicamentos en estudio y el de referencia.

**O.E.4:** Establecer y comparar las diferencias de los perfiles de disolución de los medicamentos en estudio y el de referencia.

### **1.4. Justificación, importancia y limitaciones de la investigación**

#### **1.4.1. Justificación de la investigación.**

En el mercado farmacéutico peruano se comercializa medicamentos de diversos orígenes y con costos elevados sin justificación alguna ya que estos no presentan estudios de intercambialidad que determinen la eficacia y seguridad necesaria para conseguir el efecto terapéutico deseado en el paciente. Por ello la equivalencia terapéutica es muy importante realizarla de acuerdo a normativas

internacionales de algunos países en desarrollo que nos permiten ver su realidad, la cual es muy similar a la peruana; pero con la diferencia que, presentan grandes avances en la implementación de una política para medicamentos genéricos y las exigencias necesarias para realizar los estudios de intercambiabilidad <sup>7</sup>.

La justificación teórica se basa en que las grandes agencias regulatorias y organismos internacionales recomiendan que se demuestre la equivalencia terapéutica para determinar la intercambiabilidad con los medicamentos de referencia, ya que están orientados a preservar o recuperar la salud de las persona bajo dos criterios: seguridad, es decir que el fármaco no cause daño al paciente y eficacia, que consiste en la propiedad de producir resultados terapéuticos para la cual fue diseñada. A esto se debe sumar el factor calidad asumido por el fabricante a fin de garantizar que el producto llegue en condiciones adecuadas al paciente <sup>27</sup>.

La justificación social de la investigación tendrá como finalidad establecer en nuestro país los requerimientos para determinar la intercambiabilidad de productos multifuentes (genéricos) que no están bien definidos, por lo que existe la necesidad de implementar lineamientos que puedan garantizar la calidad y accesibilidad a toda la población de estos medicamentos <sup>7</sup>.

#### **1.4.2. Importancia de la investigación.**

Los ensayos de disolución para medicamentos se emplean como pruebas de control de calidad rutinario, pero en la actualidad aplicando los estudios de perfiles de disolución siempre y cuando cumplan con las condiciones de

solubilidad y permeabilidad que establezca autoridad sanitaria, se permitió determinar la equivalencia terapéutica. Es necesario ante la diversidad de medicamentos de diversos orígenes en el mercado farmacéutico nacional poder establecer si el uso de las materias primas de diversos lugares y síntesis, así como la adecuada formulación en el uso de excipientes que puedan o no ayudar al mejor desempeño del producto, son una necesidad de investigar y determinar por ser de implicancia en la salud y economía de los pacientes que tienen derecho a saber si el medicamento ya sea adquirido en establecimientos farmacéuticos particulares o por el ministerio de salud son o no de eficacia comprobada.

El ácido acetilsalicílico se ha considerado como el fármaco de primera elección en la prevención farmacológica secundaria de la trombosis arterial. Actúa mediante la inhibición irreversible de la ciclooxigenasa 1 (COX-1) plaquetaria y, por lo tanto, de la producción de tromboxano A<sub>2</sub>, uno de los agentes vasoconstrictores y agregantes plaquetarios más potentes. La dosis antiagregante óptima de aspirina se sitúa entre 75 y 162 mg/día. Al utilizar dosis superiores no se incrementa el efecto antiplaquetario, y en cambio, sí se incrementan sus efectos adversos gastrointestinales, que pueden ir desde una dispepsia leve hasta hemorragias gastrointestinales importantes. En general, la dosis de aspirina debe ser la menor dosis efectiva para un equilibrio óptimo entre los beneficios terapéuticos y los efectos secundarios gastrointestinales<sup>8, 9</sup>.

#### **1.4.3. Limitaciones de la investigación.**

El presente estudio se encontró con las siguientes limitaciones. Existen una gran variedad de medicamentos

multifuentes comercializados en nuestro País que contienen Ácido acetilsalicílico, de diversos orígenes y precios de los cuales solo se evaluaron dos, quedando la necesidad de realizar más estudios de investigación al respecto.

No se cuenta con una legislación que garantice la intercambiabilidad de productos multifuente, por lo que es necesario implementar una directiva a fin de actualizar los sistemas de regulación conforme a los programas de armonización internacional, garantizando la calidad, eficacia y seguridad de los productos multifuente que se comercializan, y de esta manera reducir el gasto de salud pública proporcionando medicamentos de acceso universal con múltiples alternativas de elección y finalmente la confiabilidad respecto a la calidad de nuestros productos<sup>7</sup>.

## CAPÍTULO II

### VARIABLES DE LA INVESTIGACIÓN

#### 2.1. Variables de la investigación

##### 2.1.1. Identificación y clasificación de Variables

**Univariable:** Equivalencia terapéutica de ácido acetilsalicílico

##### 2.1.2. Operacionalización de variables.

**Cuadro Nº 1.** Operacionalización de variables

VARIABLE	TIPO	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	ESCALA	INDICADORES	UNIDAD DE MEDIDA
Equivalencia terapéutica de Ácido acetilsalicílico	Numérica	Son Equivalentes farmacéuticos que después de la administración en la misma concentración , sus efectos con respecto a eficacia y seguridad, serán los mismos, cuando sean administrados a pacientes por la misma vía de administración	Continua	Factor de Similitud perfiles de disolución	f <sub>2</sub> 50-100

Fuente: elaboración propia

## CAPÍTULO III

### MARCO TEÓRICO

#### 3.1. Antecedentes de la investigación

##### 3.1.1. A Nivel Nacional

**Samaniego J., Arias G.** EQUIVALENCIA FARMACÉUTICA *IN VITRO* POR LA METODOLOGÍA HPLC DE CUATRO MEDICAMENTOS CONTENIENDO PARACETAMOL, CLORFENAMINA MALEATO Y FENILEFRINA CLORHIDRATO EN TABLETAS. Tesis para optar el grado de Doctor en Farmacia y Bioquímica realizado en la Universidad Nacional Mayor de San Marcos Lima – Perú. 2016. La tesis se realizó con el objetivo de calificar la equivalencia farmacéutica *in vitro* de cuatro medicamentos conteniendo paracetamol, clorfenamina maleato y fenilefrina clorhidrato en tabletas utilizando el método de Cromatografía Líquida de Alta Resolución en fase reversa (HPLC-RP), se determinó los perfiles de disolución, además se establecieron y compararon las diferencias de los perfiles de disolución. Se cuantificaron los perfiles de disolución y fueron comparados a través de un método estadístico modelo independiente, factor de diferencia ( $f_1$ ) y de similitud ( $f_2$ ). El estudio según la metodología fue analítico experimental y comparativo para ello se utilizaron cuatro formulaciones y el medicamento de referencia comercializadas en la ciudad de Lima utilizando el factor de similitud ( $f_2$ ) para determinar el estudio comparativo de los perfiles de disolución. Al finalizar la investigación los resultados obtenidos demostraron que dos de los cuatro productos analizados con este método no serían equivalentes farmacéuticos. Se concluyó que al utilizar una técnica analítica por Cromatografía Líquida de Alta Resolución en fase reversa (HPLC-RP) ésta presenta mayores ventajas por ser el principal método de separación de especies químicas

estrechamente relacionadas además se revelaron que dos formulaciones, B y C, no son equivalentes *in vitro*, ya que tienen un comportamiento diferente durante el desarrollo de los perfiles de disolución<sup>10</sup>.

**Alayo F., Gerónimo D.** COMPARACIÓN DE PERFÍLES DE DISOLUCIÓN DE CIPROFLOXACINO EN TABLETAS 500 mg MULTIFUENTE E INNOVADOR. Tesis para obtener el grado de Bachiller en Farmacia y Bioquímica realizado en la Universidad Nacional de Trujillo - Perú. 2016. El objetivo de la tesis fue comparar los perfiles de disolución entre las formulaciones de ciprofloxacino multifuente fabricado por un laboratorio nacional con el medicamento innovador. El estudio según la metodología fue observacional, comparativo y deductivo de diseño no experimental para lo cual se evaluaron en las mismas condiciones en tres medios de disolución ácido pH 1,2; buffer acetato pH 4,5 y buffer fosfato pH 6,8 los cuales simularon las condiciones fisiológicas del organismo. Los datos de porcentaje de disolución se analizaron mediante el método de modelo independiente a través del cálculo del factor de similitud ( $f_2$ ). Para la evaluación cinética de liberación del fármaco, se aplicaron cinco modelos matemáticos (ecuación de orden cero, de orden uno, raíz cuadrada, Higuchi y Wiebull). Al finalizar la investigación los resultados obtenidos mostraron que no existen diferencias estadísticamente significativas entre los productos, razón por la cual se concluyó demostrando la equivalencia del producto multifuente con relación al producto innovador, con base en pruebas de disolución *in vitro*<sup>11</sup>.

**Herrera O., Grande M.** EQUIVALENCIA TERAPÉUTICA DE TABLETAS DE DIAZEPAM DISPENSADAS EN LA CIUDAD

DE ICA. Tesis para obtener el título Profesional de Químico Farmacéutico realizado en la Universidad Nacional San Luis Gonzaga de Ica – Perú. 2012. El estudio tuvo como objetivo determinar la equivalencia terapéutica *in vitro* de tres formulaciones de diazepam 10 mg tabletas, para establecer su intercambiabilidad con el medicamento de referencia. El estudio según la metodología fue observacional, comparativo y deductivo de diseño no experimental para lo cual se determinaron los perfiles de disolución efectuados en medios similares a pH fisiológicos del organismo según lo señalado por la OMS (Reporte Técnico 937). Al finalizar la investigación los resultados obtenidos según el modelo independiente empleando el factor de similitud ( $f_2$ ), los medicamentos evaluados presentaron a pH 1,2 una disolución muy rápida, sin embargo las tres formulaciones de prueba y el de referencia a pH 4,5 y pH 6,8 mostrarán una disolución lenta. Se concluyó que según los valores  $f_2$  encontrados para las tres formulaciones de diazepam el medicamento genérico C (genérico nacional) no es equivalente al medicamento de referencia dado que no se pudo demostrar su intercambiabilidad, la que si se logró establecer para los medicamentos genéricos A y B<sup>12</sup>.

**Aliaga R., Pozo T.** ESTUDIO DE EQUIVALENCIA *IN VITRO* DE CICLOSPORINA EN CÁPSULAS DE GELATINA BLANDA EMPLEADAS EN EL HNERM. Tesis para obtener el título Profesional de Químico Farmacéutico realizado en la Universidad Nacional Mayor de San Marcos Lima – Perú. 2010. El objetivo de la tesis fué evaluar la equivalencia *in vitro* entre dos formulaciones que contienen el principio activo ciclosporina. El estudio según la metodología fue comparativo y de diseño no experimental mediante la comparación de los perfiles de

disolución a tres pH diferentes (1.2; 4.5 y 6.8). Metodología USP 32, parámetros establecidos por la FDA (Food and Drug Administration), OMS (Organización Mundial de la Salud) y EMA (European Medicine Agency). Al finalizar la investigación los resultados mostraron diferencia significativa en los porcentajes de disolución de las dos formulaciones de ciclosporina, lo cual evidenció que el producto de referencia y el producto en estudio tienen un comportamiento físico-químico diferente que puede ser debido a cambios en la formulación y la solubilidad del producto. Se concluyó que el producto de referencia y el producto en estudio, no presentan una equivalencia *in vitro*, lo que podría significar también un comportamiento *in vivo* diferente<sup>13</sup>.

**Villalva O., Grande M., Ortiz J., Isasi J., Yantas D., Fiestas V.** ESTUDIO DE BIOEQUIVALENCIA DEL IBUPROFENO GENÉRICO 400 mg TABLETAS. Estudio realizado por el Instituto Nacional de Salud (INS) Lima - Perú. 2007. El objetivo principal fué evaluar la biodisponibilidad de dos formulaciones de ibuprofeno 400 mg tabletas, para establecer si el medicamento multifuente (genérico) es bioequivalente al de referencia (Motrin® 400mg). En la metodología se utilizó un estudio abierto, randomizado, cruzado, dos periodos, con siete días de lavado, con 12 voluntarios sanos de ambos sexos, entre 21 y 48 años, Las muestras de plasma se analizaron por cromatografía líquida acoplada al espectrofotómetro de masas (LC-MS/MS). En el Centro Nacional de Control de Calidad del Instituto Nacional de Salud del Perú, se realizó el control de calidad para ambos medicamentos y para la ejecución de los perfiles de disolución y determinación del factor de similitud ( $f_2$ ) se aplicó el Reporte 40 - OMS-2006. Al finalizar la investigación Los resultados obtenidos del perfil de disolución evidenció tanto para la formulación de referencia como para el multifuente que el porcentaje liberado en

el medio de disolución pH 6,8 fue superior al 85% a los 30 minutos, cumpliendo con las exigencias de clase I de la clasificación biofarmacéutica (BCS) (disolución rápida). Además el hecho que a los 15 minutos el porcentaje liberado sea superior a 85% no fue necesario realizar cálculo matemático alguno mediante aplicación del modelo independiente factor de similitud  $f_2$  (disolución muy rápida según BCS). Se concluyó que los valores encontrados de ibuprofeno están dentro de los requisitos de la OMS y la FDA, para establecer bioequivalencia, demostrándose que el ibuprofeno genérico es bioequivalente al de referencia en velocidad y cantidad de ibuprofeno absorbido en el organismo<sup>14</sup>.

### **3.1.2. A Nivel Internacional**

**Matiz G., Rodríguez E., Osorio M.** ESTUDIO COMPARATIVO DE LA CALIDAD BIOFARMACÉUTICA DE MARCAS COMERCIALES Y MULTIFUENTE DE TABLETAS DE IBUPROFENO EN EL MERCADO COLOMBIANO. Estudio realizado por el Grupo de Investigación en Química Analítica y Biomedicina realizada en la Universidad de Cartagena - Colombia. 2017. La investigación tuvo como objetivo evaluar la conformidad de los productos y determinar su equivalencia biofarmacéutica, con un total de 10 productos comerciales. El estudio según la metodología fue comparativo, no experimental las muestras se obtuvieron de establecimientos comerciales de cuatro de las principales ciudades del país: Cartagena, Barranquilla, Bogotá y Cali. Se evaluaron las características físicas, químicas y biofarmacéuticas de las tabletas, tales como variación de peso, dureza, desintegración, prueba de disolución, perfil de disolución, eficiencia de la disolución y valoración de principio activo a partir de metodologías validadas. Los ensayos farmacopéicos se evaluaron según lo establecido en la USP 39.

Al finalizar la investigación los resultados permitieron establecer que todos los productos evaluados cumplieron con las especificaciones de la Farmacopea, con respecto a contenido de ingrediente activo y prueba de disolución. En cuanto al comportamiento biofarmacéutico, pese a que todas las marcas cumplen con las especificaciones farmacopéicas, solo tres de las 10 evaluadas son biofarmacéuticamente equivalentes con el innovador. Se concluyó que este trabajo de investigación permitió proponer a la comunidad científica la determinación de la equivalencia biofarmacéutica como elemento de apoyo en la toma de decisiones de compra en el servicio farmacéutico<sup>15</sup>.

**Osorio M., Mercado J., Matiz G., León G.** ESTUDIO BIOFARMACÉUTICO COMPARATIVO DE TABLETAS DE ÁCIDO ACETILSALICÍLICO DISPONIBLES EN EL MERCADO COLOMBIANO. Estudio realizado por el Grupo de Investigación en Tecnología Farmacéutica, Cosmética y de Alimentos realizada en la Universidad de Cartagena - Colombia. 2016. Se tuvo como objetivo determinar la equivalencia biofarmacéutica de cinco marcas comerciales de tabletas de ácido acetilsalicílico 100 mg disponibles en el mercado colombiano; el estudio según la metodología fue observacional y comparativo para lo cual se realizó la evaluación de las características físicas, químicas y biofarmacéuticas de las tabletas, tales como variación de peso, dureza, desintegración, test y perfil de disolución, eficiencia de la disolución y valoración del ingrediente farmacéuticamente activo, los ensayos farmacopéicos, se realizó según la metodología establecida en la USP37. Los resultados se analizaron a fin de establecer diferencias estadísticamente significativas y posible intercambiabilidad entre los productos evaluados. Al finalizar la investigación se obtuvo como resultado en el análisis comparativo de los productos marcadas diferencias en cuanto a

la liberación *in vitro* del ingrediente farmacéuticamente activo, con uno de los productos evaluados, incumpliendo este importante parámetro de calidad. En cuanto a la cinética de disolución se encontraron diferencias entre las formulaciones, con un producto (marca E) de deficiente eficiencia de disolución (ED). Se concluyó que cuatro productos cumplen con todas las especificaciones establecidas en la USP37. Además constituyen una valiosa información para las autoridades sanitarias y para los pacientes, sobre si se considera que el ácido acetilsalicílico está exento de realizar estudios de bioequivalencia por pertenecer a la Clase I del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica y muestra una alta solubilidad y absorción en humanos<sup>16</sup>.

**Fawzia K., Mingzhong L., Walkiria S.** COMPARACIÓN DE LAS PRUEBAS DE DISOLUCIÓN IN VITRO PARA LAS TABLETAS DE ASPIRINA DISPONIBLES COMERCIALMENTE. Estudio realizado por la Facultad de Farmacia de la Universidad de Montfort Leicester - Reino Unido. 2013. Se tuvo como objetivo principal realizar las pruebas de control de calidad para evaluar varias características de calidad de cinco medicamentos comerciales de aspirina; que incluyen dureza mecánica, friabilidad, desintegración y disolución *in vitro*. El estudio según la metodología fue comparativo utilizando métodos estadísticos basados en ANOVA, modelos independientes del modelo y enfoques dependientes del modelo. Al finalizar la investigación se obtuvo como resultado que los medicamentos del primer grupo A, B y el segundo grupo C, D y E presentan resultados similares para las tasas de dureza, friabilidad y desintegración, lo que indica que los dos grupos presentan diferentes condiciones de fabricación. Se llevaron a cabo comparaciones de los perfiles de disolución de los diferentes grupos utilizando el método de

modelo dependiente, teniendo como resultado un mecanismo de liberación de medicamentos de primer orden para las cinco marcas de tabletas de aspirina. De los factores de diferencia y similitud, se concluye que las cinco marcas de tabletas de aspirina disponibles comercialmente son similares<sup>17</sup>.

**Mendes O., Borges E.** EVALUACIÓN DE CALIDAD DE MUESTRAS DE COMPRIMIDOS DE ASPIRINA GENÉRICOS Y SIMILARES (500 mg) COMERCIALIZADOS EN BRASIL. Estudio realizado por el Laboratorio de Control de Calidad Físico-Químico de Fármacos y Medicamentos de la Universidad Estatal del Oeste de Paraná Cascavel – Brasil. 2013. Se tuvo como objetivo principal evaluar la equivalencia farmacéutica entre cuatro marcas de tabletas de 500 mg de aspirina (dos genéricas, (G1 y G2) y dos similares, (S1 y S2) en relación con el medicamento de referencia (Aspirin® Bayer, R). El estudio según la metodología fue comparativo, descriptivo para lo cual se realizaron las siguientes pruebas: uniformidad de la masa; friabilidad; tiempo de desintegración; dureza; límite de ácido salicílico libre; ensayo; uniformidad de unidades de dosificación; disolución; identificación; y perfil de disolución. Se evaluaron utilizando la metodología establecida en la USP 37. Al finalizar la investigación se obtuvo como resultados que el medicamento similar (S2) se encuentra fuera de especificación en las prueba de límite de ácido salicílico libre y ensayo de friabilidad. Asimismo el medicamento (S1) no fue aprobado en la prueba de límite. Además se concluyó que los resultados del perfil de disolución (gráfico y factor f2) mostraron que los cuatro medicamentos en estudio no presentan equivalencia farmacéutica frente al de referencia<sup>18</sup>.

**Bamigbola E., Ibrahim M., Attama A.** EVALUACIÓN COMPARATIVA DE DISOLUCIÓN *IN VITRO* DE TABLETAS SOLUBLES Y SIMPLES DE ASPIRINA COMERCIALIZADAS EN NIGERIA. Estudio realizado por el Departamento de Farmacia, Facultad de Ciencias Farmacéuticas, Universidad de Madonna - Nigeria. 2009. El objetivo fue la determinación de los perfiles de disolución *in vitro* de cuatro medicamentos comerciales de tabletas de aspirina (aspirina soluble, A1 y tres aspirinas simples A2, A3 y A4) se evaluaron usando el método de disolución USP 21. El estudio según la metodología fue comparativo, descriptivo y observacional donde se determinaron diversos parámetros de disolución tales como porcentaje de disolución en 30 min, velocidad de disolución constante (k) y tiempo para 50% de disolución (DT50%). Al finalizar la investigación Los resultados indicaron que A1 (la marca de aspirina soluble) presentó el perfil de disolución más alto, mientras que la marca A3 tuvo el menor perfil de disolución. La clasificación relativa en términos de porcentaje de disolución en 30 min y constante de velocidad de disolución (K) está en el orden de A1> A4> A2> A3, mientras que la clasificación del tiempo para la disolución del 50% (DT50%) está en el orden inverso A1 <A4 <A2 <A3. El análisis de la varianza (ANOVA) realizado en el porcentaje disuelto en 30 min no mostró diferencias significativas ( $p > 0.05$ ) entre todas las marcas. Se concluyó que todos los medicamentos en estudio indican un comportamiento estadístico similar al evaluar sus perfiles de disolución<sup>19</sup>.

## **3.2. Bases Teóricas**

### **3.2.1 Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia de productos farmacéuticos contenidos en las legislaciones de América Latina**

Las actividades de la Organización Mundial de la Salud (OMS) relativas a los medicamentos se basan, principalmente, en el documento “WHO medicines strategy: framework for action in essential drugs and medicines policy 2002-2003”. El objetivo de la estrategia es aprovechar al máximo los medicamentos esenciales para salvar vidas y mejorar el estado de salud de la población. Uno de los cuatro objetivos de esta estrategia consiste en aumentar la calidad y seguridad de los medicamentos<sup>20</sup>.

La biodisponibilidad es un tipo de estudio que se realiza en humanos y que permite determinar la velocidad de absorción y la cantidad de un principio activo en la circulación sistémica o en la orina después de la administración de un medicamento. La bioequivalencia es un estudio de biodisponibilidad comparativo entre un producto farmacéutico en estudio y uno de referencia<sup>21</sup>.

Cuando se administra un medicamento genérico, al cual se le ha realizado un estudio de bioequivalencia, y demuestra que alcanza la misma velocidad y concentración de principio activo que el medicamento innovador, se está asegurando la misma respuesta terapéutica en el paciente que la que se obtendría con el medicamento innovador, logrando de esta manera cumplir con uno de los cuatro objetivos de la OMS en materia de medicamentos: poner al alcance de la población medicamentos genéricos que tengan un costo mucho menor que aquellos innovadores y, a la vez, que satisfagan las exigencias de calidad y eficacia<sup>21</sup>.

Un estudio de bioequivalencia típico consiste en administrar a voluntarios dos medicamentos –el de estudio y el de referencia– en dos tiempos separados por un período denominado de lavado, para asegurar que el primer medicamento es eliminado y no interfiere con el segundo. Antes y después de comenzar con la administración de los medicamentos, y durante períodos definidos, se toman muestras de sangre y/o orina (Etapa Clínica) que son analizadas en el laboratorio para determinar su concentración. El aumento y la caída de las concentraciones en el tiempo, en cada sujeto del estudio, proveen la información acerca de cuánto principio activo del medicamento de prueba y de referencia es absorbido por el cuerpo (Etapa Analítica). Con los datos obtenidos se construyen curvas de concentración/tiempo y se calcula el área bajo la curva (AUC); éstas se elaboran para cada sujeto del estudio y los valores son calculados estadísticamente (Etapa Estadística)<sup>23</sup>.

Es importante señalar que no todos los medicamentos necesitan un ensayo de bioequivalencia. Básicamente se realizan estos estudios a los siguientes productos: tabletas orales (de liberación inmediata o modificada) que están indicadas para condiciones graves (antibióticos, antivirales, cardiovasculares, entre otros); aquellos con estrecho margen terapéutico, es decir, que tienen la concentración terapéutica y tóxica muy cercanas; los medicamentos con absorción incompleta, baja solubilidad, inestabilidad; y aquellos con evidencia de problemas con la biodisponibilidad. Los demás medicamentos demuestran su equivalencia terapéutica a través de pruebas in vitro, estudios farmacocinéticos, farmacodinámicos y estudios clínicos comparativos<sup>23</sup>.

En América Latina se presentan tres tipos de medicamentos: los innovadores, los no innovadores con denominación de marca y los genéricos. La calidad de los no innovadores con denominación de marca y de los genéricos se determina a través de su equivalencia farmacéutica y terapéutica con respecto al producto innovador. La equivalencia farmacéutica se demuestra verificando que el fabricante implemente, adecuadamente, las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) y las Buenas Prácticas de Control de Calidad (BPCC) en su laboratorio; que el producto cumpla con las especificaciones de controles fisicoquímicos exigidos para el producto en la farmacopea y/o textos oficiales adoptados en el país; y que las características relativas a la forma de dosificación, dosis e indicaciones de uso rotuladas sean equivalentes a las del innovador<sup>24</sup>.

La equivalencia terapéutica se determina mediante los estudios de bioequivalencia. La demostración de equivalencia farmacéutica es ya un requisito establecido en las reglamentaciones para los registros sanitarios en los países de la región; sin embargo, aunque se tiene plena conciencia de la importancia y urgencia de cumplir con el requerimiento de la demostración de equivalencia terapéutica, en la mayoría de los países aún no existen normativas de bioequivalencia<sup>24</sup>.

La implementación de normativas de biodisponibilidad/bioequivalencia en todos los países de la región es ya inaplazable, debido al papel fundamental que cumplen, desde el punto de vista regulativo, para garantizar la eficacia y seguridad de todos los medicamentos comercializados<sup>24</sup>.

### **3.2.2 Mecanismos para asegurar la calidad de genéricos en países de América Latina**

#### **Argentina**

El organismo regulador de medicamentos (ANMAT) sostiene que no todos los medicamentos requieren pruebas de bioequivalencia para poner en práctica la sustitución genérica. Para esto cuentan con un Programa de Bioequivalencia que clasifica a los medicamentos que requieren esta prueba sobre la base de la importancia de los efectos que pueden ocasionar en concentraciones fuera de la llamada «ventana terapéutica»; a esto denominan «riesgo sanitario». De esta manera se clasifican a los medicamentos en tres categorías <sup>25</sup>

- a) Riesgo sanitario alto: complicaciones graves o RAM graves.
- b) Riesgo sanitario intermedio: complicaciones y RAM graves.
- c) Riesgo sanitario bajo: complicaciones y RAM menores.

Adicionalmente se considera la calificación hecha en otros países como Alemania, Canadá y EEUU sobre los medicamentos que requieren bioequivalencia. Con estos criterios, en Argentina se ha seleccionado un grupo de 29 principios activos a los que se les exige estudios de bioequivalencia para su comercialización. Para estos medicamentos, se establece el patrón de comparación con el producto innovador, el líder del mercado o el que la autoridad reguladora disponga. Estas drogas han sido incorporadas gradualmente al Programa de Bioequivalencia. Desde 1995, Argentina ha venido desarrollando una normatividad que ha permitido establecer el Programa de Bioequivalencia que actualmente cuenta con 164 protocolos para estudios de biodisponibilidad, los que se clasifican en: <sup>25</sup>

- a) Medicamentos de alto riesgo (63 productos);
- b) Antiretrovirales (76 productos)
- c) Otros (25 productos).

Como resultado de este programa se han retirado ocho productos a la fecha (abril 2004) y se han aprobado 48 productos farmacéuticos, de los cuales 19 han sido aprobados con estudios in vitro debido a las propiedades biofarmacéuticas de sus principios activos. La bioequivalencia y biodisponibilidad son pruebas tanto para medicamentos innovadores como para medicamentos genéricos. Los medicamentos innovadores llevan a cabo estas pruebas antes de su etapa de comercialización (durante su fase de investigación clínica), por lo que los medicamentos genéricos que pretenden ser comercializados ya cuentan con los datos clínicos del principio activo estudiados por el laboratorio innovador, pero tienen que asegurar el cumplimiento de normas técnicas adecuadas (como BPM, pruebas de disolución, etc.) que garanticen la producción de medicamentos de calidad. Sólo en el caso de principios activos que tiene una alta variabilidad farmacocinética (coeficiente de variación intraindividual mayor de 25-30%), deben realizar estudios de bioequivalencia pues deben cumplir con los límites de biodisponibilidad aceptados para lograr el efecto terapéutico deseado. Bajo la premisa de que la biodisponibilidad es alterada por cualquier modificación en las variables de fabricación de un medicamento, cabría pensar que se debe realizar pruebas de biodisponibilidad cada vez que se haga un cambio de técnica de producción o cambio de lugar de fabricación del fármaco; lo que no es viable ni indispensable para todos los medicamentos; esto llevaría a evaluar el costo beneficio para justificar la aplicación de esta estrategia. En este contexto, se puede concluir que no todos los medicamentos genéricos necesitan pruebas de

bioequivalencia para justificar su efecto terapéutico, si no asegurar su calidad por métodos adecuados de acuerdo a las características de variabilidad farmacocinética de cada principio activo <sup>25</sup>.

Por su parte la Organización Panamericana de Salud, promueve los procesos de Armonización en las Américas a través de la Red Panamericana para la Armonización y Regulación Farmacéutica (PANDRHA ó PARF) que agrupa diferentes instancias de armonización de la región (Grupo Andino, CARICOM, MERCOSUR, NAFTA, Sistema de Integración Centroamericana) así como agencias reguladoras, académicos y consumidores. Dentro de esta red se ha creado el «Grupo de Trabajo de Bioequivalencia y Biodisponibilidad» desde noviembre de 1999. Este grupo tiene como principales productos: <sup>25</sup>

- a) Curso modular sobre aspectos de bioequivalencia y biodisponibilidad.
- b) Propuesta de lista de productos de referencia, que puede ser ampliada o recortada por cada país de acuerdo a sus necesidades.
- c) Establecimiento de criterios de armonización.
- d) Guía para la selección de principios activos que requieren estudios de bioequivalencia.
- e) Lista de productos para los que no es necesario desarrollar estudios e bioequivalencia.

### **Brasil**

En Brasil existen tres categorías de medicamentos: <sup>25</sup>

- a) Medicamentos innovadores o de referencia.
- b) Medicamentos genéricos a los que se exige pruebas de bioequivalencia (intercambiables).

- c) Medicamentos similares no innovadores: fármacos que también tienen nombre comercial pero no tiene pruebas de bioequivalencia comprobada con el fármaco de referencia.

Con el fin de contribuir a la calidad, se exige para el registro de medicamentos la certificación de BPM además de los requisitos particulares que corresponde a cada tipo de medicamento (medicamento nuevo, medicamento similar o medicamento genérico). La normatividad farmacéutica en Brasil está en continuo cambio con el fin de garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos, para lo cual se establecen criterios como: cumplimiento de las BPM, control de la información y la propaganda control de psicotrópicos y narcóticos, monitoreo del mercado farmacéutico y reducción del número de medicamentos cuestionables. Se han puesto en marcha algunas estrategias: <sup>25</sup>

- a) Monitorización constante de la propaganda.
- b) Control de precios de medicamentos por el gobierno (por ejemplo, los genéricos deben ser por lo menos 35% más baratos que los de marca).
- c) Identificación física de los envases de acuerdo a su categoría de venta (banda negra para psicotrópicos y banda roja para medicamentos de venta bajo prescripción).
- d) Creación de una lista de efectos terapéuticos asociados a principios activos para medicamentos de venta libre.
- e) La información descrita en los insertos debe ser uniforme.

Esta estandarización es realizada por la red de centros de información de medicamentos del ANVISA y es publicada para su distribución en los centros de información de medicamentos.

A pesar de los logros, aún existen desafíos importantes como:

<sup>25</sup>

- a) Implementación de las nuevas reglas para el registro y renovación del registro de medicamentos.
- b) Control de la proliferación de nombres comerciales distintos para productos iguales (disminuyendo nombres comerciales para la misma formulación de un mismo laboratorio).
- c) Control inspectivo de la materia prima y sus proveedores.

Actualmente el Registro Sanitario en Brasil tiene una vigencia de cinco años. El proceso de renovación de Registro permite al organismo regulador solicitar la presentación de pruebas de calidad y eficacia a los medicamentos que renuevan su inscripción, permitiendo al mismo tiempo el retiro de productos irracionales <sup>25</sup>.

### **México**

En México existen registrados aproximadamente 40000 medicamentos, de los cuales se comercializan alrededor de 3000. Los medicamentos se encuentran clasificados en dos grupos: medicamentos de marca (innovadores y no innovadores) y medicamentos genéricos. Para el otorgamiento del registro sanitario, el cumplimiento de BPM es un requisito indispensable <sup>25</sup>.

Los medicamentos genéricos emplean el término «genérico intercambiable», el cual se encuentra señalado en el envase del medicamento por la sigla «GI». El registro de estos medicamentos figura en el Catálogo de Medicamentos Genéricos conocido como el «Libro Azul» el cual se encuentra en su 12da versión, y contiene actualmente 2646 medicamentos. Para que un medicamento genérico ingrese a la

categoría de GI, puede pasar por alguna o los tres tipos de pruebas que se describen a continuación: <sup>25</sup>

- **Pruebas «A»:** Cumplimiento de BPM. Aquí se encuentran las soluciones acuosas para uso parenteral con condiciones iguales a las del medicamento innovador; soluciones orales exentas de excipientes que modifiquen la farmacocinética de la droga; gases; inhalables en solución acuosa; inhalables en suspensión con tamaño de partícula equivalente al innovador; medicamentos tópicos de uso no sistémico, cuya absorción no implique riesgo. Aproximadamente se registra en esta categoría el 54% de lo registrado.
- **Pruebas «B»:** Cumplimiento de BPM más perfil de disolución. Aquí se encuentran todos los sólidos orales, excepto los de la prueba «C». Aproximadamente se encuentra en esta categoría el 13% de los medicamentos genéricos registrados.
- **Prueba «C»:** Cumplimiento de BPM más perfil de disolución más pruebas de bioequivalencia. En esta categoría se ubican los medicamentos con margen terapéutico estrecho; antibióticos por vía oral (que tiene estrecho margen terapéutico); formas farmacéuticas de liberación modificada; drogas con problemas previos de biodisponibilidad; sustancias con baja solubilidad e inestabilidad, con proporción elevada de excipientes; combinaciones fijas para acción sistémica; tópicos con efecto sistémico. Aquí se encuentran aproximadamente el 33% de los medicamentos registrados.

Se cuenta con 17 laboratorios autorizados por el Ministerio de Salud para realizar los diferentes estudios exigidos por el organismo regulador de medicamentos, incluyendo las pruebas de bioequivalencia. El uso de medicamentos genéricos fue la principal estrategia para lograr el objetivo de ofrecer a la población medicamentos de calidad a un precio menor. En

efecto, se obtuvo medicamentos intercambiables con un precio 57% menor que el del innovador. Se puede observar que en México, se ha establecido una definición más amplia del término «medicamento intercambiable», no siendo siempre necesaria una prueba de bioequivalencia para esta categoría de medicamento <sup>25</sup>.

## **Colombia**

El Registro Sanitario es un paquete de requisitos, establecidos por consenso entre expertos e interesados y que regula el mercado farmacéutico. El establecimiento de requisitos y criterios de calidad se debe hacer a la luz de la relevancia clínica y el interés público. Este es el punto de partida para establecer controles de calidad efectivos. Bajo esta tesis la exigencia de pruebas de bioequivalencia podría ser un refinamiento, un plus, que corre el riesgo de convertirse en una barrera para el acceso a medicamentos. El tema de calidad de los medicamentos es muy sensible en espacios como la negociación de los tratados de libre comercio, particularmente en el tema de propiedad intelectual o normas técnicas armonizadas. La exigencia generalizada de la prueba puede ser establecida como un condicionante a las preferencias comerciales de los acuerdos bajo el paraguas de «calidad». En este sentido, se considera que la exigencia generalizada de pruebas de bioequivalencia, como otros asuntos reguladores puede ser utilizada para favorecer intereses comerciales <sup>25</sup>.

Son muchos los casos en los que la regulación termina sirviendo intereses como por ejemplo el caso de VIAGRA®. Por esto se debe tener muy claro a qué nos referimos y cómo asumimos el concepto de calidad y más aún cuando está dentro de la regulación. Para determinar la calidad de los medicamentos se

toman en cuenta algunos criterios como la tecnología farmacéutica, bioequivalencia; materias primas e isómeras. El Registro Sanitario en Colombia se basa en tres evaluaciones; una farmacológica (seguridad y eficacia), una evaluación farmacéutica (calidad del producto de un fabricante concreto, que incluye las BPM) e información legal. Las pruebas de bioequivalencia forman parte de la evaluación farmacéutica solamente en aquellos casos en los que las particularidades de la molécula así lo recomiendan. A diferencia del Brasil, donde las pruebas de bioequivalencia jugaron un papel importante en el plan de mejoramiento de la calidad de todos los medicamentos, Colombia ha dado énfasis al cumplimiento de las BPM, que hoy cubren al 100% de fabricantes con un estándar excelente. El Registro Sanitario busca la calidad y eficacia de los medicamentos que se comercializan. El medicamento es un bien sanitario y no económico. El registro sanitario funciona como principal mecanismo de regulación del mercado farmacéutico, el cual debe separar los medicamentos de calidad para todos, de los medicamentos de calidad inaceptable, más no considerarlo como discriminante entre medicamentos para los pobres y para los ricos <sup>25</sup>.

Actualmente, en Colombia los medicamentos que no cuentan con BPM no entran al mercado. Esto ha servido como un filtro con un impacto considerable en la mejora de la calidad de los medicamentos <sup>25</sup>.

Por este motivo, los medicamentos competidores deben realizar lo que se denomina el registro abreviado o sumario que existe en muchos países. En Estados Unidos, donde funciona un fuerte régimen de patentes, además de este registro sumario se le ha adicionado pruebas de bioequivalencia a los medicamentos competidores. Esto ha creado un mercado «ideal» de

medicamentos «intercambiables», que difícilmente los países en desarrollo podemos alcanzar. Pero la meta que sí se debe trazar es asegurar la calidad de los medicamentos. Por este motivo el término «intercambiable» no es viable en nuestros países. En Colombia, esta política de no obligar a la bioequivalencia es una herramienta para crear competidores y mejorar el acceso a medicamentos. Al discutir estos temas suele establecerse una comparación entre los mercados de países desarrollados con los de nuestros países. En ese esfuerzo de encajar por la fuerza nuestras realidades en realidades ajenas ha conducido no solo a propuestas discutibles (como la bioequivalencia generalizada) sino incluso a problemas serios con el significado de los términos. Para los países desarrollados un genérico es el que ingresa al mercado cuando vence una patente. No existe aún en América Latina la primera patente vencida y sin embargo los mercados están llenos de genéricos. Por ello más que de significado de los términos, nuestros países debieran trabajar en una mejor tipología descriptiva de las realidades de nuestros mercados y de otros mercados con historias no muy distintas, como puede ser el caso de España o Italia. Desde el año 2001, en Colombia se encuentra en proceso de reglamentación la exigencia de las pruebas de biodisponibilidad y bioequivalencia, lo que ha significado un detallado análisis de sus implicaciones, sentido y lugar en los procesos de garantía de calidad, protección de la salud de la población e implicaciones en el acceso a los medicamentos <sup>25</sup>.

Dado que los medicamentos deben cumplir con los estándares de calidad básicos exigidos en el proceso de registro de manera que no se permitan productos de riesgo inaceptable en el mercado, se espera dar el lugar que le corresponde a los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia. El acercamiento desde la gestión de riesgos es tal vez el más adecuado pues

implica que la exigencia de estos estudios debería realizarse a medicamentos que demuestren riesgos asociados por su toxicidad, margen terapéutico, comportamiento farmacocinético o problemas documentados de eficacia terapéutica, fortaleciendo adicionalmente las iniciativas de farmacovigilancia. No se debe olvidar que los estudios de bioequivalencia no están destinados a cumplir un principio de beneficencia; es decir, no se hacen para demostrar que un producto es mejor que otro, solo pretende demostrar que es igual y que para algunos, estos ensayos son desde lo médico y científico completamente inútiles, pues argumentan que sirven para facilitar que se apruebe una nueva marca con una investigación que solo busca hacer respetar el mercado <sup>25</sup>.

## **Chile**

El Estado Chileno considera un deber garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los productos farmacéuticos que se comercializan en su mercado. Y como consecuencia de este deber cuenta con una Política Nacional de Medicamentos desde abril del 2004. Asimismo Chile considera a los TLC como instrumentos de su política de profundizar su inserción financiera en el ámbito internacional, favorecer la modernización, estimular la innovación y aprovechar las oportunidades de la globalización. Cuentan a la fecha con tratados multilaterales como Convenio de Paris y ADPIC-OMC2 y bilaterales con Estados Unidos, Corea y la Unión Europea <sup>25</sup>.

El tratado más exigente en materia de propiedad intelectual es con los EEUU, donde se plantea aplicar estándares superiores al ADPIC. Tiene un apartado especial para medicamentos y productos agroquímicos, con especial interés en el tema de la información no divulgada y la protección de datos de pruebas por un periodo de 5 años para medicamentos y de 10 años para

agroquímicos, contados a partir de la aprobación de la comercialización del producto. Desde 1991 existe el reconocimiento de patentes en Chile para los productos nuevos. Actualmente el número de patentes farmacéuticas solicitadas asciende a 4433 (20% del total de patentes), de las cuales han sido aceptadas 682(16%). El 43% corresponden a solicitudes presentadas por compañías estadounidenses. El control de calidad de los medicamentos en Chile, se hace a través de los siguientes programas: programa de control de estantería, programa de control de serie, programa de control de cadena de frío, programa de control de productos cosméticos, programa de control de preparados magistrales y muestras por denuncia. Actualmente se está comenzando con el programa de Biofarmacia. En Chile, se define al medicamento genérico como un medicamento intercambiable. Para que un medicamento pueda ser intercambiable en Chile, debe ser equivalente farmacéutico y equivalente terapéutico. No todos estos medicamentos requieren bioequivalencia para ser intercambiables. Se ha creado normas y guías técnicas en las cuales se señalan los medicamentos que requieren estudios de bioequivalencia y los procedimientos para desarrollarlos. Estos documentos han sido elaborados por la Sección de Biofarmacia en el Instituto de Salud Pública de Chile <sup>25</sup>.

### **Ecuador**

Ecuador cuenta con una legislación para el registro sanitario que contempla medicamentos registrados y homologados. Estos últimos fueron insertados en el mercado como estrategia económica para incrementar la competencia y disminuir los precios de medicamentos; pero a su vez significó una desventaja en la calidad de los medicamentos, debido a que los criterios de calidad que se habían logrado por vía diplomática, eran menos

exigentes para estos medicamentos homologados. Desde 1996 el reglamento de Registro Sanitario incluye en sus normas algunos requisitos para mejorar la calidad de los medicamentos:

25

- a) Documentación sobre estudios de biodisponibilidad para nuevos medicamentos que sean sólidos orales.
- b) Pruebas de bioequivalencia para medicamentos con productos similares registrados.
- c) Ensayos de disolución para medicamentos que son señalados por la Farmacopea

Desde el año 2000, Ecuador mantiene el registro de medicamentos bajo homologación con 35 países. Ahora se está promoviendo la obligatoriedad para las empresas fabricantes el cumplimiento de las BPM para el registro de todos los medicamentos, como parte del proyecto de reforma del reglamento de Registro Sanitario. Existen 12158 medicamentos registrados en Ecuador. De ellos el 80,62% (9802) corresponde a productos de marca y el 19,38% (2356) a los genéricos. Dentro de los genéricos solo 96 medicamentos están en la categoría de homologados. Actualmente, Ecuador está incidiendo en lo que es el control post-registro, con inspecciones continuas en establecimientos donde se fabrican y dispensan medicamentos, publicando los resultados de sus pesquisas en un boletín institucional pero con cierta consideración (sólo se publican los resultados de los laboratorios que aprueban el control de calidad). El proyecto de reforma del registro sanitario contempla cuatro pasos para mejorar la calidad de los medicamentos: <sup>25</sup>

- a) Fortalecimiento de las pruebas farmacotécnicas específicas (ensayos de disolución).
- b) Sistemas de clasificación biofarmacéutica.

- c) Adopción de un listado básico de sustancias que requieren estudios de bioequivalencia y biodisponibilidad.
- d) Trabajo conjunto entre gobierno, empresa privada y academia para las pruebas de biodisponibilidad.

El objetivo final de las medidas es contribuir a establecer una correlación in vivo/in vitro (IV/IV) y desarrollar localmente estudios de biodisponibilidad <sup>25</sup>.

### **Perú**

En el Perú, la legislación no exige estudios de bioequivalencia para otorgar el Registro Sanitario a un medicamento genérico, pero se promueve compulsivamente la certificación del cumplimiento de la BPM, ya que la reforma legislativa en este punto, apunta incluir las BPM como un requisito para el otorgamiento del Registro Sanitario.

Actualmente se está diseñando una propuesta gradual para establecer criterios y requisitos para el diseño y ejecución de estudios de equivalencia, bioequivalencia y biodisponibilidad de los productos farmacéuticos que lo requieran. Este proceso consta de tres etapas: <sup>25</sup>

- a) Conformación de una Comisión que se encargará de elaborar las propuestas técnicas y normativas, incluyendo la obligatoriedad de las BPM hasta la biodisponibilidad y bioequivalencia.
- b) Aprobación y aplicación de las normas e instalación de capacidad para que el Instituto Nacional de Salud (INS) realice pruebas de biodisponibilidad y bioequivalencia.
- c) Estructurar una lista de medicamentos que requieran estudios de biodisponibilidad o bioequivalencia para su registro sanitario.

d) Conformación de una red regional de laboratorios de control de calidad con capacidad para desarrollar estudios de bioequivalencia y biodisponibilidad.

### **3.2.3 Ley N° 29459, “Ley de productos farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios”, artículo 10**

Para la obtención del registro sanitario, se requieren los estudios de intercambiabilidad, en las condiciones y prioridades que establece el reglamento respectivo. De acuerdo a lo recomendado por la OMS. Solamente son exigibles estudios de bioequivalencia *in vivo* a los productos de riesgo sanitario alto y considerando las excepciones de acuerdo a la clasificación Biofarmacéutica, atendiendo al principio de gradualidad<sup>26</sup>.

### **3.2.4 Equivalencia terapéutica de medicamentos**

Es importante considerar que los estudios pre clínicos y clínicos que se deben llevar a cabo con los medicamentos que se pondrán en el mercado, están orientados a preservar o recuperar la salud de las personas bajo dos criterios o cualidades importantes: seguridad, es decir que el fármaco no cause daño al paciente convirtiéndose en un riesgo para la salud pública, y eficacia, entendida esta última como la propiedad de producir los resultados biológicos o terapéuticos para los que fue diseñado. A esto debe sumarse el factor de calidad, asumido por el fabricante a fin de garantizar que el producto llegue en las condiciones adecuadas al paciente, manteniendo sus propiedades físicas, químicas y biológicas, intactas. En este sentido, es importante empezar analizando las características que nos garantizan el por qué se puede calificar a un medicamento de intercambiable.<sup>27</sup>

Comenzando porque al encontrar idéntica biodisponibilidad entre dos equivalentes farmacéuticos nos harán asumir que son bioequivalentes y, por tanto, la exposición al fármaco en cualquier sitio del organismo sea también idéntica; tanto que, al ser administrados a un individuo los dos productos rendirían las mismas respuestas farmacodinámicas. Sin embargo, cuando el cociente de biodisponibilidades difiere de 1, por ejemplo 0,8 o 1,25, tanto el cociente de las concentraciones sanguíneas como tisulares, y por consiguiente de las intensidades de los efectos farmacológicos, podrían rendir valores biológicos significativamente diferentes entre sí. En consecuencia, la equivalencia terapéutica no podría ser inferida aun cuando los dos medicamentos hayan demostrado ser bioequivalentes individuales.<sup>27</sup>

Fagiolino, en un artículo sumamente interesante comenta que *“Como todos los efectos que un fármaco produce no pueden ser medidos con la adecuada precisión y exactitud, e incluso ciertos efectos son aún desconocidos, se recurre a medir la concentración. Por ello la equivalencia terapéutica nunca es demostrada, sino solamente inferida de una prueba donde se comparan las concentraciones que rinden dos medicamentos”*<sup>28</sup>.

Al referirnos a equivalencia terapéutica debemos considerar que esta hace referencia a equivalencia clínica y se basa en estudios clínicos cuyo objetivo es mostrar que el grupo experimental produce beneficios “equivalentes” a los del grupo control<sup>29</sup>.

Cuando hablamos de equivalencia terapéutica, nos referimos a tratamientos que tienen suficiente similitud, o que sus diferencias son tan discretas, que desde el punto de vista práctico resulta difícil su diferenciación. Por tanto, el concepto de equivalencia

terapéutica, lleva implícito el de intercambiabilidad; es decir, que si es posible demostrar que dos medicamentos son terapéuticamente equivalentes, se podrá permitir su uso de manera indistinta para situaciones clínicas similares <sup>30</sup>.

El objetivo más frecuente de este tipo de ensayos, es demostrar que un fármaco/medicamento en estudio es igual de eficaz que el de referencia o, al menos, no inferior, para lo cual se requiere otro tipo de ensayos clínicos denominados de “equivalencia” o “de no inferioridad”, respectivamente, que también son válidos a fin de lograr la aprobación para su registro. Mientras no haya estudios apropiados que demuestren la equivalencia terapéutica entre diferentes alternativas o equivalentes farmacéuticos, no se puede concluir que dos medicamentos sean terapéuticamente equivalentes<sup>31</sup>.

El concepto clásico de equivalencia terapéutica se considera aplicable a aquellos equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas, que después de ser administrados a un mismo individuo, por la misma vía de administración y en la misma dosis molar, sus efectos con respecto a la eficacia y seguridad, sern esencialmente los mismos. Coincidentemente, la OPS/OMS, utiliza un concepto en términos similares y menciona que tras la administración de la misma dosis, expresada en moles, sus efectos, cuando son administrados a los pacientes por la misma vía en las condiciones especificadas en la etiqueta, son esencialmente los mismos, tanto respecto a su eficacia como a su seguridad. <sup>31, 32</sup>

Existen dos tipos de estudio de equivalencia que no debe confundirse: los de equivalencia terapéutica y los de bioequivalencia; aunque los segundos sirven de soporte a los estudios de equivalencia terapéutica, ya que estos corresponden

a ensayos clínicos cuyo objetivo es demostrar que el grupo experimental (medicamento en estudio) recibe o produce los beneficios equivalentes a los del grupo control (medicamento de referencia). Esto permite recordar que, en los estudios de bioequivalencia, el objetivo es demostrar que ciertos parámetros farmacocinéticos de un medicamento en estudio (área bajo la curva, tiempo máximo y concentración máxima) son comparables al de un comparador o de referencia. Es decir los estudios de bioequivalencia se utilizan para que un medicamento multifuente, pueda demostrar que al tener una performance farmacocinética comparable al referente, le va a permitir ser catalogado como generico<sup>33</sup>.

Según el concepto de OPS/OMS indica que la equivalencia terapéutica “puede demostrarse mediante estudios apropiados de bioequivalencia, tales como los farmacodinámicos, farmacocinéticos, clínicos o *in vitro* (perfiles de disolución)”<sup>31</sup>

### **3.2.5 La Biodisponibilidad y su relación con la Bioequivalencia**

La Biodisponibilidad es la cantidad y velocidad con las que el principio activo contenido en una forma farmacéutica alcanza la circulación sistémica, determinadas mediante la curva concentración/tiempo o la excreción urinaria. La Biodisponibilidad puede ser influenciada por la forma medicamentosa, la vía de administración, las variables de fabricación como el tamaño de las partículas, el polimorfismo, los agentes desintegradores, lubricantes y tensoactivos; las técnicas para preparar los granulados y las envolturas<sup>27</sup>.

Se dice que hay Bioequivalencia cuando al comparar la Biodisponibilidad de un producto innovador o de referencia con un producto copia o multifuente son equivalentes en velocidad y cantidad del fármaco activo que se absorbe y llega a la sangre y

de allí al tejido o área donde se produce el efecto farmacológico, ambos fármacos son terapéuticamente equivalentes y pueden ser intercambiados o usados indistintamente. Se ha demostrado que una diferencia del 20% en las concentraciones de un fármaco activo en sangre, resultado de la variabilidad permitida en los lotes galénicos no tiene relevancia clínica para la gran mayoría de fármacos<sup>34</sup>.

### **3.2.6 Estudio de Bioequivalencia**

Un estudio de Bioequivalencia es un estudio clínico (Fase I) realizado en voluntarios sanos, a los que se administra el medicamento de prueba (multifunte que pretende ser intercambiable) y el medicamento innovador o de referencia en momentos diferentes, en los mismos sujetos humanos (Estudio Cruzado). Durante el estudio se toman 10 a 18 muestras seriadas de sangre para construir una curva tiempo-concentración plasmática del principio activo y se compara la cantidad absorbida de cada fármaco, la velocidad y el tiempo en que se absorbe<sup>27</sup>.

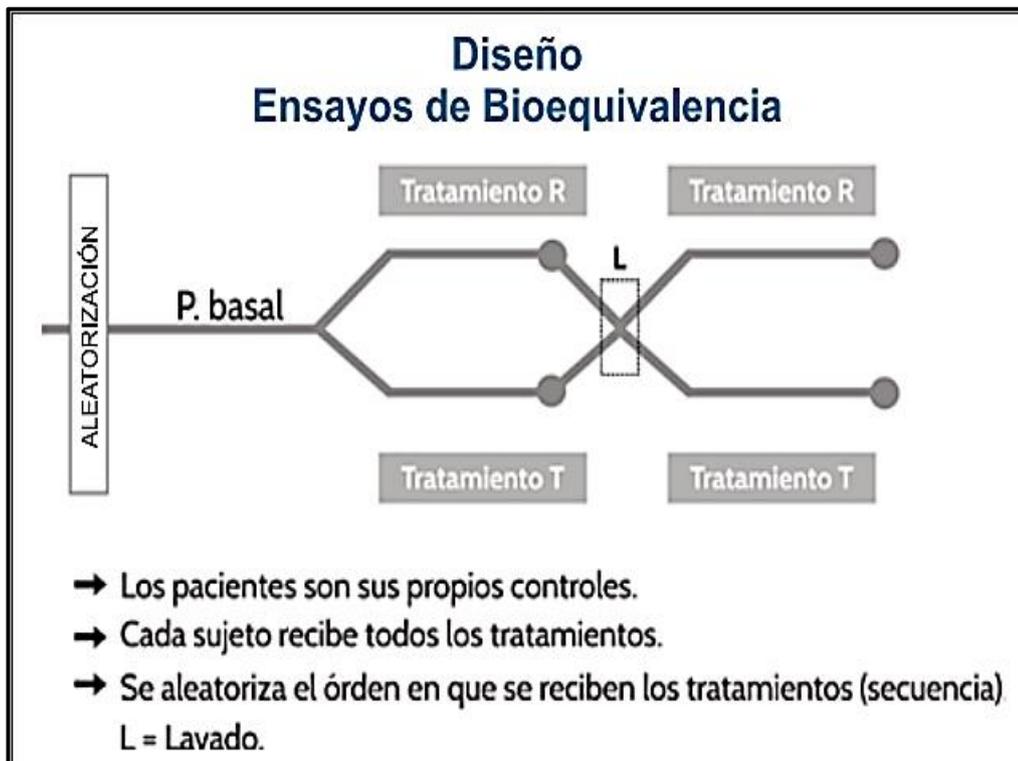
Para determinar la cantidad y velocidad con que se absorbe cada fármaco se determina tres parámetros farmacocinéticos: <sup>27</sup>

- AUC (área bajo la curva: concentración sérica versus tiempo).
- C<sub>máx</sub>: máxima concentración sérica
- T<sub>máx</sub>: tiempo en el que se alcanza la máxima concentración sérica.

Algunos aspectos previos que son necesarios para el diseño del estudio de Bioequivalencia incluyen: <sup>27</sup>

- Es necesario contar con la documentación que sustente equivalencia farmacéutica (forma de presentación y concentración iguales)
- Se requiere contar con una técnica validada para determinar el principio activo o metabolito.
- Haber realizado ensayos previos para conocer el  $C_{máx}$  y  $T_{máx}$  a fin de poder preveer la frecuencia y el número de muestras a recolectar.
- Conocer si hay varianza intra-individual o inter-individual, a fin de evaluar el número de participantes (a mayor variabilidad se requiere mayor número de participantes)
- Haber seleccionado el Medicamento de Referencia.
- Conocer sobre el metabolismo de la droga.

En un diseño estándar de un estudio *in vivo* de Bioequivalencia, los participantes reciben productos de prueba (T) y de referencia (R) en ocasiones distintas (diseño cruzado 2x2), en dosis ya sea únicas o múltiples, con asignación aleatorias a las dos secuencias posibles de administración de los productos<sup>35</sup>.



**Figura N°1.** Diseño de un estudio de Bioequivalencia farmacocinético clásico aleatorizado cruzado de 2 periodos y 2 secuencias.

Fuente de figura: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rins/v26n4/a19v26n4>

A continuación luego de la administración del medicamento usualmente por vía oral, se colectan muestras de sangre en periodos previamente establecidos comprendiendo un periodo de por lo menos tres vidas medias del principio activo en sangre. Las muestras se envían al laboratorio especializado para su análisis, donde se determina las concentraciones del fármaco y/o metabolitos, y se obtienen los parámetros farmacocinéticos (AUC,  $C_{m\acute{a}x}$  y  $T_{m\acute{a}x}$ ) de las curvas resultantes de concentración y tiempo. Finalmente se analizan estadísticamente estos parámetros farmacocinéticos para determinar si los productos de prueba y de referencia dan valores comparables<sup>35</sup>.

### **3.2.6.1 Principios éticos**

- a) Los estudios de bioequivalencia deben ejecutarse según principios científicos reconocidos y con respeto a la integridad física y psicológica de los sujetos de investigación involucrados.
- b) El protocolo del estudio debe estar aprobado por un Comité Institucional de Ética en Investigación.
- c) Se debe considerar los objetivos específicos, problemas y la relación riesgo/beneficio del estudio propuesto y que el diseño escogido sea científica y éticamente justificado.
- d) Se podrán incluir en el estudio, sujetos de investigación sanos o enfermos (en determinados casos), quienes deben estar plenamente informados de las características del estudio y firmar su consentimiento informado<sup>4</sup>.

### **3.2.6.2. Diseños de los estudios de Bioequivalencia**

La FDA en el año 2000 incluyo una clasificación en función de su reiteración en: estudios no reiterados y estudios reiterados<sup>36</sup>.

#### **a) Diseños de estudios no reiterados**

La FDA recomendó la realización de diseños de estudios no reiterados para los estudios de Bioequivalencia de la mayoría de las formulaciones farmacéuticas de liberación inmediata administradas oralmente.

#### **b) Diseños de estudios reiterados**

La FDA recomendó la realización de diseños de estudios reiterados para los estudios de Bioequivalencia de formulaciones posológicas de liberación modificada y productos farmacéuticos altamente variables (coeficiente de variación de variabilidad intraindividual  $\geq 30\%$ ),

incluyendo aquellos fármacos que son de liberación inmediata, liberación modificada y otros productos farmacéuticos de administración oral.

Los estudios reiterados tienen las siguientes ventajas <sup>36</sup>:

- Permiten comparaciones de varianza intraindividuales para los productos de prueba y referencia.
- Indican si el producto de prueba muestra una variabilidad intraindividual más alta o más baja en las medidas de Biodisponibilidad cuando se compara con el producto de referencia.
- Sugieren si puede haber una interacción en el sujeto según formulación.
- Provee más información acerca de los factores relacionados al desempeño de la formulación.
- Reducen el número de sujetos que hacen falta para el estudio de Bioequivalencia.

A su vez los diseños de los estudios de Bioequivalencia pueden ser clasificados en 2 tipos: *in vivo*, e *in vitro* (bioexención). Dentro de los estudios de Biodisponibilidad/Bioequivalencia, los más frecuentemente empleados son los estudios *in vivo* farmacocinéticos<sup>36</sup>.

Sin embargo, la FDA (2014) acepta que en ciertas circunstancias, otras aproximaciones de diseño se empleen para soportar una demostración de Biodisponibilidad/Bioequivalencia<sup>36</sup>.

Estas incluyen:

- a) Pruebas *in vitro* predictivas de Biodisponibilidad *in vivo* en humanos (Bioexención).
- b) Estudios farmacodinámicos. Estos estudios no se recomiendan para drogas administradas oralmente cuando la droga es absorbida dentro de la circulación sistémica y un acercamiento farmacocinético puede ser usado para evaluar la exposición sistémica y evaluar la Biodisponibilidad/Bioequivalencia. Estudio farmacocinético es preferido porque ellos tienen un acercamiento más exacto, sensible, y reproducible. Sin embargo, en casos donde un estudio farmacocinético no es posible, un ensayo Farmacodinámico puede estar justificado para demostrar Biodisponibilidad/Bioequivalencia.
- c) Estudios clínicos comparativos. Pueden ser usados en circunstancias limitadas, cuando los estudios farmacocinéticos o farmacodinámicos no sean aplicables<sup>36</sup>.

Las características más importantes de los ensayos de Bioequivalencia son<sup>37</sup>.

- Los parámetros farmacocinéticos objetivo del estudio:  $C_{m\acute{a}x}$ ,  $T_{m\acute{a}x}$  y AUC.
- Los participantes en el estudio son voluntarios sanos, generalmente de entre 18 y 55 años, no fumadores ni bebedores.
- De cada formulación se administra a cada participante una dosis única. Los estudios en dosis únicas son más

sensibles para detectar diferencias entre las formulaciones.

- El ensayo es cruzado: cada participante va a recibir las dos formulaciones que se quieren comparar, con un periodo de lavado entre ellas, pero en diferente orden. Por tanto, cada sujeto es su propio control, lo que disminuye la variabilidad.
- El ensayo es aleatorizado: la asignación de en qué orden recibe cada participante cada una de las formulaciones se realiza de forma aleatoria.
- Son estudios doble ciego.
- El número de participantes que deben incluir en cada estudio oscila entre 12 como mínimo hasta 36. Por lo general, cuanto mayor es la variabilidad interindividual de los parámetros farmacocinéticos AUC y  $C_{m\acute{a}x}$ , es necesario un mayor número de participantes.
- Las condiciones ambientales (dieta, ejercicio físico) deben ser lo más parecidas posibles en los participantes para evitar interferencias. Se suele administrar la dosis de cada formulación en ayunas<sup>35</sup>.

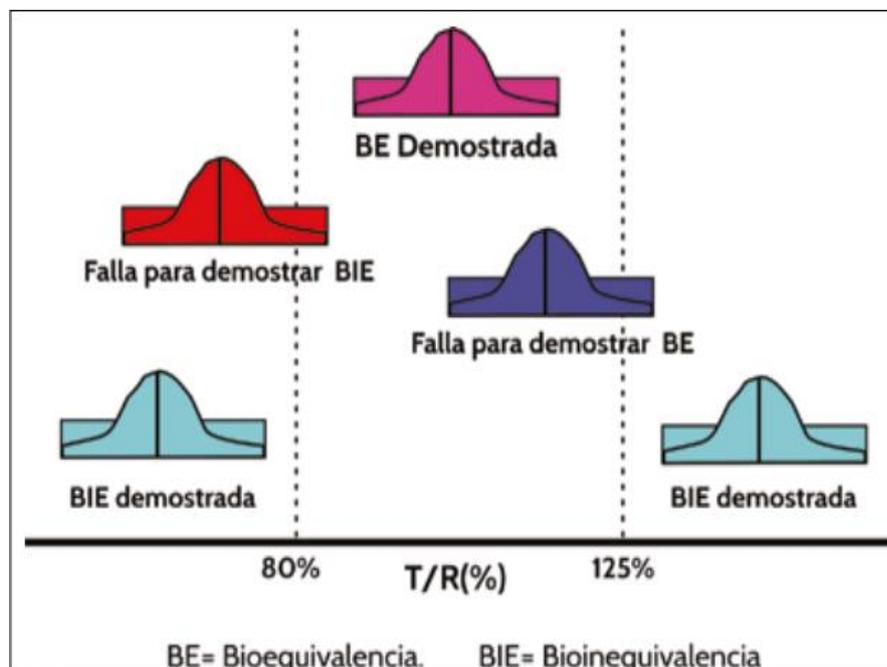
Algunos aspectos importantes que se requieren en un estudio de Bioequivalencia in vivo<sup>37</sup>.

- El número de participantes se define en función de la variabilidad interindividual descrita para los parámetros principales de evaluación de la Biodisponibilidad (AUC y  $C_{m\acute{a}x}$ ).

- Entre cada administración de fármaco existe un periodo de lavado de una duración suficiente para permitir que se hayan eliminado del organismo todo el fármaco y sus metabolitos antes de administrar la segunda dosis.
- Los participantes pueden ser de ambos sexos, deben tener peso normal o de índice de masa corporal dentro de límites normales.
- Para la toma de muestra usualmente se utiliza la venopunción en la obtención de sucesivas muestras de sangre mediante sistemas adecuados para reducir el número de venopunciones en los participantes. El número de muestras de sangre para la estimación de la Bioequivalencia (usualmente entre 12 y 18 para cada formulación, o el número apropiado durante el equivalente a 3 vidas medias) y los tiempos en los que se deben obtener deben ser los apropiados para definir el perfil de la curva concentración-tiempo y sus distintas fases (absorción, distribución, metabolismo y eliminación). Esto debe poder permitir obtener el  $C_{máx}$  y el  $T_{máx}$ , y al menos el 80% del AUC<sup>37</sup>.

Las muestras colectadas deben procesarse y conservarse adecuadamente de acuerdo a la metodología analítica correspondiente. El laboratorio debe contar con procedimientos estandarizados y validados para la medición y análisis con la precisión (sensibilidad y especificidad) requeridas. Los resultados analíticos deben tener el número apropiado de repeticiones y un apropiado coeficiente de variación experimental<sup>37</sup>.

En la evaluación de los resultados para considerar dos productos como bioequivalentes, es necesario que no existan diferencias estadísticamente significativas entre sus parámetros farmacocinéticos, y que la magnitud de estas diferencias no excedan los límites que marca el intervalo de confianza de aceptabilidad de esas diferencias. Esto implica que se requiere que el intervalo de confianza del 90% (Ic 90%) para la diferencia entre las medidas de dos formulaciones (AUC y  $C_{m\acute{a}x}$ ) no sean ni superiores ni inferiores al  $\pm 20\%$  para el cociente entre los valores medios de los parámetros farmacocinéticos de las dos formulaciones, debiendo estar dichos valores comprendidos entre 80 y 120%<sup>37</sup>.



**Figura N°2.** Posibles resultados del estudio de Bioequivalencia *in vivo*

Fuente de figura: <http://www.repebis.upch.edu.pe/articulos/diag/v55n1/a4.pdf>

### **3.2.6.3 Posibles causas de no cumplimiento de criterios de Biodisponibilidad/Bioequivalencia (FDA 2000)**

Es posible que un producto de prueba no cumpla con los criterios de aceptación de Bioequivalencia por las siguientes razones<sup>38</sup>:

- El producto de prueba tiene más altas o más bajas velocidad y medida de absorción en comparación con el producto de referencia.
- El producto de prueba tiene medidas más bajas de velocidad y medida de absorción en comparación con el producto de referencia
- El desempeño de la prueba o la referencia es más variable.
- Cuando aumenta la variabilidad del producto de prueba, la inquietud reguladora tiene que ver tanto con la inocuidad como con la eficacia, porque puede sugerir que el producto de prueba no funciona tan bien como el producto de referencia, y el producto de prueba puede ser demasiado variable para ser útil clínicamente<sup>38</sup>.

### **3.2.6.4 Medicamentos en estudio**

#### **Selección del producto de referencia (comparador)**

La Autoridad Nacional de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios, mediante Resolución Directoral, determina los medicamentos de referencia que se usarán como comparadores para realizar los estudios para establecer equivalencia terapéutica. La

Autoridad Sanitaria determina el producto de referencia según los siguientes criterios en orden de prioridad <sup>4</sup>:

- a) La primera elección debe ser siempre el producto innovador fabricado en el primer país de origen, el cual cuenta con un expediente completo sobre su calidad, eficacia y seguridad, siempre que éste sea el mismo registrado y comercializado en el Perú y que esté correlacionado de manera confiable con los datos clínicos de seguridad y eficacia del producto innovador registrado y comercializado en el país de origen, es decir que el producto de referencia elegido en un país haya demostrado ser bioequivalente con el producto de referencia con el que se demostró la eficacia y seguridad en fases I-III (ya sea mediante estudio *in vivo* (BE) mediante una bioexención con determinación  $f_2$  o mediante SUPAC).
- b) La segunda elección debe ser siempre el producto innovador fabricado, registrado y comercializado en el Perú, siempre que esté correlacionado de manera confiable con los datos clínicos de seguridad y eficacia del producto innovador registrado y comercializado en el país de origen.
- c) La tercera elección debe ser el producto innovador fabricado en origen alternativo (no es fabricado en el primer país de origen), registrado y comercializado en el Perú, siempre que esté correlacionado de manera confiable con los datos clínicos de seguridad y eficacia del producto innovador registrado y comercializado en el país de origen.
- d) La cuarta elección y en caso de que no se cumplan las condiciones anteriores, la Autoridad Sanitaria podrá elegir como producto de referencia el producto sugerido

- en las listas de la Organización Mundial de la Salud (OMS), aunque no haya sido comercializado en el Perú.
- e) La quinta elección corresponde al producto innovador importado de un país ICH (International Conference on Harmonization) u observador ICH donde ha sido aprobado con base en demostración de seguridad y eficacia.
  - f) La sexta elección corresponde al producto líder del mercado que haya demostrado su calidad, eficacia y seguridad <sup>4</sup>.

En caso que el producto de referencia nacional deje de ser comercializado en el Perú, la Autoridad Sanitaria podrá elegir un nuevo producto de referencia, siguiendo el mismo orden de prioridad establecidos en los literales a) al f). El producto de referencia será proporcionado por el solicitante del Registro Sanitario a los Centros de Investigación cuando corresponda. Tratándose de medicamentos innovadores, y a fin que estos sean considerados como productos de referencia, la Autoridad Sanitaria, podrá solicitar al titular del registro sanitario de dicho medicamento innovador, de ser necesario, los resúmenes de estudios biofarmacéuticos, de farmacocinética humana e información adicional <sup>4</sup>.

### **Producto genérico (medicamento multifuente)**

El medicamento genérico (medicamento multifuente) a ser usado en el estudio de bioequivalencia debe ser idéntico al producto que se comercializará (o en comercialización), el que debe elaborarse cumpliendo las Buenas Prácticas de Manufactura de Productos Farmacéuticos. Las muestras deben ser tomadas a partir de un biolote. En el protocolo y

en el informe final, debe figurar la fórmula cuali-cuantitativa, el número de lote y la fecha de vencimiento del producto multifuente, así como los requisitos de calidad de obras oficiales o técnica propia cuando no se encuentre en ellas. El contenido de IFA en el producto multifuente no debe diferir en +/- 5% en relación al producto de referencia <sup>4</sup>.

#### **3.2.6.5 Requisitos de calidad**

El producto de referencia y multifuente debe demostrar que cumplen las especificaciones (identificación, contenido, disolución y uniformidad de contenido).

Los controles de calidad del producto de referencia y multifuente se deben realizar antes de iniciar el estudio de bioequivalencia. Los lotes del producto de referencia y multifuente deben poseer al menos un año de vigencia antes de su fecha de vencimiento, al momento de realizar el estudio.

Junto con el reporte del estudio de bioequivalencia se debe adjuntar los resultados de los controles de calidad realizados en los lotes del producto de referencia y multifuente<sup>4</sup>.

#### **3.2.6.6 Cuantificación del Ingrediente Farmacéutico Activo (IFA)**

La metodología analítica utilizada para la cuantificación del IFA y/o metabolitos, debe estar caracterizada, validada y documentada. Asimismo debe estar descrita en el protocolo y en el informe final. El objetivo de la validación es demostrar que un método particular usado para la determinación cuantitativa de un analito en una matriz biológica dada, tal como sangre, plasma, suero u orina, es

confiable y reproducible a sus propósitos. En la etapa analítica de los estudios de bioequivalencia, deben aplicarse las Buenas Prácticas de Laboratorio de Productos Farmacéuticos. Los métodos bioanalíticos deben cumplir los requerimientos de selectividad, precisión, exactitud, límite de cuantificación, función respuesta y estabilidad <sup>4</sup>.

Detallar la metodología analítica utilizada para la determinación del IFA, considerando los siguientes parámetros de validación <sup>4</sup>.

- a) Selectividad.
- b) Curva de calibración: linealidad.
- c) Estándares control de calidad.
- d) Precisión Intra-día (CV%).
- e) Precisión Inter-día (CV%).
- f) Exactitud Intra-día.
- g) Exactitud Inter-día.
- h) Límite de cuantificación: LOQ.
- i) Límite de detección: LOD.
- j) Recuperación (%).
- k) Contaminación (Carry Over).
- l) Estabilidad del automuestreador.
- m) Estabilidad de congelamiento y descongelamiento.
- n) Estabilidad de corto plazo a temperatura ambiente.
- o) Estabilidad a largo plazo.
- p) Estabilidad de la solución madre (solución stock).

Todas las muestras de ambos periodos de un determinado sujeto en investigación deben ser analizadas en una misma corrida analítica<sup>4</sup>.

### **3.2.6.7 Estudios de Equivalencia *in vitro* (Bioexención)**

En el año 2000 el Centro de Evaluación e Investigación de Fármacos (CDER) de la FDA publico una guía para solicitar bioexenciones (exceptuar al fabricante de realizar la Bioequivalencia *in vivo*) para formas posológicas de liberación inmediata orales solidas en base a un método llamado Sistema de Clasificación Biofarmacéutico (SCB) <sup>36</sup>.

Las bioexenciones implica que es posible demostrar la equivalencia terapéutica realizando las pruebas *in vitro* que consiste en comparar los perfiles o cinéticas de disolución del producto de referencia y el producto de prueba en tres medios de disolución de pH diferente: 1,2; 4,5 y 6,8<sup>36</sup>.

Las Bioexención solo es aplicable a los productos comprendidos en la Clase I (con excepciones) y algunos de la Clase II y III del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB) <sup>36</sup>.

A continuación se listan los criterios de la FDA (2000) para aplicar a la bioexención<sup>36</sup>:

- Principio activo de Clase I
- Algunas formulaciones con principios activos de Clase II que son ácidos débiles de Disolución rápida (liberación >85% del producto en 30 minutos).
- Algunos de Clase III siempre que cumplan ciertos criterios de disolución a 37°C ± en medio estándar a pH

1,2; 4,5 y 6,8 más estrictos (Disolución muy rápida: liberación >85% del producto en 15 minutos)

- No contenga excipientes que puedan influir en la absorción del fármaco.
- No incluya un fármaco con un índice terapéutico estrecho.
- Su absorción no este destinada a realizarse en la cavidad oral, como los comprimidos sublinguales o bucales, entre otros <sup>36</sup>.

Para la evaluación de la equivalencia *in vitro* se deberá evaluar un mínimo de 12 unidades posológicas de cada producto y por cada medio de disolución (referencia y de prueba). Se deberá recolectar las muestras en un número suficiente de intervalos para caracterizar el perfil de disolución del producto medicamentoso (p.ej., 10, 15, 20 y 30 minutos) <sup>36</sup>.

Cuando se comparan los productos de prueba y referencia se deberá comparar los perfiles de disolución usando un factor de similitud ( $f_2$ ). El factor de similitud es una transformación logarítmica de la raíz cuadrada recíproca de la suma del error cuadrado y es una medición de la similitud en el porcentaje (%) de disolución entre las dos curvas<sup>36</sup>.

#### **3.2.6.8 Sistema de Clasificación de Biofarmacéutica**

En base a la solubilidad y permeabilidad de los fármacos, se recomienda el siguiente Sistema de Clasificación de Biofarmacéutica (BCS) <sup>36</sup>.

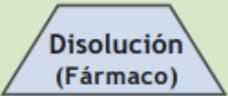
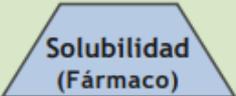
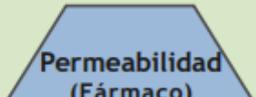
Caso 1: Fármacos de alta solubilidad - alta permeabilidad

Caso 2: Fármacos de baja solubilidad - alta permeabilidad

Caso 3: Fármacos de alta solubilidad - baja permeabilidad

Caso 4: Fármacos de baja solubilidad - baja permeabilidad

Se puede utilizar esta clasificación como base para establecer las especificaciones de disolución *in vitro* y también puede proveer una base para predecir la probabilidad de lograr una correlación *in vivo-in vitro* (IVIVC) exitosa.

	<b>Disolución rápida</b> -cuando el 85% o más de la cantidad de fármaco establecida en la etiqueta se disuelve durante 30 min usando el aparato I de la USP a 100rpm.	<b>Disolución rápida</b> – asegura que la disolución <i>in vivo</i> no sea la etapa determinante.
	<b>Solubilidad alta</b> - cuando la dosis más alta del fármaco es soluble en 250 ml o menos de medio acuoso en la gama de pH 1-7.5.	<b>Solubilidad alta</b> - asegura que la solubilidad no sea la etapa determinante de la disolución y por tanto el paso determinante de la absorción.
	<b>Permeabilidad alta</b> - cuando el grado de absorción del fármaco en humanos es más del 90% de la dosis administrada determinada usando un estudio de balance de masas en ausencia de inestabilidad gastrointestinal.	<b>Permeabilidad alta</b> – asegura que el fármaco es completamente absorbido durante el tiempo de tránsito limitado a través del tracto gastrointestinal.

**Figura N° 3.** Criterios del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica

Fuente de figura:

[http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoaded/PDF/Boletines/Cenadim/B11\\_2006\\_02.pdf](http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoaded/PDF/Boletines/Cenadim/B11_2006_02.pdf)

La solubilidad de un fármaco se determina disolviendo la dosis unitaria más alta del fármaco en 250 mL de tampón

ajustado a un pH de entre 1,0 y 8,0. Se considera que una sustancia medicinal es altamente soluble cuando la dosis/el volumen de solubilidad de la solución son menores de o igual a 250 mL. Por lo general los fármacos de alta permeabilidad son aquellos con un grado de absorción mayor del 90% ante la ausencia de inestabilidad documentada en el sistema gastrointestinal o cuya permeabilidad se haya determinado experimentalmente<sup>36</sup>.

El BCS sugiere que para fármacos de alta solubilidad, alta permeabilidad (caso 1) y en algunos casos para fármacos de alta solubilidad, baja permeabilidad (caso 3), una disolución del 85% en 0,1N de HCl en 15 minutos puede asegurar que la biodisponibilidad del fármaco no esté limitada por disolución. En estos casos, el paso de limitación de velocidad para la absorción del fármaco es el vaciamiento gástrico<sup>36</sup>.

El tiempo de residencia (vaciamiento) gástrico T50% medio es de 15-20 minutos bajo condiciones de ayuno. En base a esta información, una conclusión conservadora es que un producto medicinal que experimenta una disolución del 85% en 15 minutos bajo condiciones de prueba de disolución suaves en 0,1N de HCl se comporta como una solución y por lo general no debería tener ningún problema de biodisponibilidad. Si la disolución es más lenta que el vaciamiento gástrico, se recomienda un perfil de disolución con puntos temporales múltiples en medios múltiples<sup>36</sup>.

En el caso de fármacos de baja solubilidad/alta permeabilidad (caso 2), la disolución del fármaco puede ser el paso de limitación de velocidad para la absorción del fármaco y se puede esperar una IVIVC. Se recomienda un perfil de disolución en medios múltiples para los productos

medicinales de esta categoría. En el caso de fármacos de alta solubilidad/baja permeabilidad (caso 3), la permeabilidad es el paso de control de velocidad y es posible una IVIVC limitada, según las velocidades relativas de disolución y tránsito intestinal. Los fármacos del caso 4 (es decir, baja solubilidad/baja permeabilidad) presentan problemas significativos para la entrega oral del fármaco<sup>36</sup>.

Ejemplos de Clase I			
Acido acetilsalicílico	Carbonato de Litio *	Lamivudina	Prometazina **
Alopurinol	Cloroquina	Levonorgestrel	Propranolol
Amoxicilina	Estavudina	Primaquina	Warfarina *
Acido ascórbico	Fluconazol	Proguanil	Zidovudina
Ejemplos de Clase II			
Carbamazepina **	Ibuprofeno	Nitrofurantoina **	Rifampicina **
Dapsona **	Nevirapina **	Fenitoina sódica *	Trimetropim **
Griseofulvina **	Nifedipino **	Praziquantrel **	Verapamilo **
Ejemplos de Clase III			
Abacavir	Cloranfenicol *	Didanosina	Metildopa
Aciclovir	Clorpromazina	Hidroclorotiazida	Metoclopramida
Atenolol	Cloxacilina	Levotiroxina *	Neostigmina
Ejemplos de Clase IV			
Albendazol **	Efavirenz **	Mebendazol	Ritonavir **
Azitromicina **	Furosemida **	Mefloquina **	Saquinavir **
Cefixime **	Glibenclamida **	Nelfinavir **	Indinavir **

\*Índice terapéutico estrecho

\*\*No aplica bioexención

**Figura N°4.** Ejemplo de medicamentos según su clasificación  
Biofarmacéutica

Fuente de figura:

[http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoaded/PDF/Boletines/Cenadim/B11\\_2006\\_02.pdf](http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoaded/PDF/Boletines/Cenadim/B11_2006_02.pdf)

### 3.2.6.10 Perfil de disolución

Es la curva que caracteriza la cinética de disolución cuando se representa gráficamente la cantidad o porcentaje del medicamento disuelto en función del tiempo<sup>4</sup>.

### **3.2.6.10 Requerimientos para la realización de estudio de Equivalencia terapéutica *in vitro***

Para que los resultados de un estudio de disolución *in vitro* sean considerados como criterio de equivalencia, se deben comparar los perfiles de disolución del producto multifuente respecto del producto de referencia, en idénticas condiciones experimentales y determinar su nivel de similitud a través del cálculo del Factor de Similitud. Los excipientes incluidos en la composición de las formas farmacéuticas de liberación inmediata no deben afectar la motilidad gastrointestinal u otros procesos que involucren la absorción del IFA, y no deben interactuar con el IFA de manera que no altere la farmacocinética del mismo<sup>4</sup>.

En la evaluación de los excipientes empleados en la formulación del producto multifuente se tendrá en consideración<sup>4</sup>:

- a) La experiencia de formulaciones que han sido aprobadas a partir de estudios de bioequivalencia *in vivo* en la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), Dirección General de Productos de Salud y Alimentos de Canadá (Health Canada), o de la Administración de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos (FDA).
- b) Que el excipiente no afectará inesperadamente la biodisponibilidad del producto, si el producto multifuente contiene excipientes que se han empleado previamente en cantidades similares en otras formulaciones del mismo IFA. Cuando la formulación contenga excipientes distintos o cantidades muy diferentes de los mismos excipientes no se considerará el uso del procedimiento de bioexención.

El producto de referencia (comparador), producto multifuente y los requisitos de calidad se deben sujetar a lo establecido para los estudios de bioequivalencia<sup>4</sup>.

### **3.2.6.11 Requisitos del estudio de perfiles de disolución**

En este estudio, se considera que un medicamento es de disolución rápida cuando no menos del 85% de la cantidad rotulada del IFA se disuelve dentro de 30 minutos y es de disolución muy rápida cuando no menos del 85% de la cantidad rotulada del IFA se disuelve en 15 minutos, usando el Aparato I (canastilla) de la Farmacopea de los Estados Unidos (USP) a 100 rpm o el Aparato II (paleta) a 75 rpm en un volumen de 900 mL o menos en cada uno de los siguientes medios: solución de pH 1.2; 4.5 y 6.8 <sup>4</sup>.

#### **a) Condiciones experimentales**

En un estudio de perfil de disolución, se deben seleccionar condiciones óptimas para obtener una adecuada diferenciación, una predicción del comportamiento *in vivo* y una posible correlación *in vivo-in vitro*. Las condiciones experimentales deben ser idénticas para el producto multifuente y para el producto de referencia.

#### **b) Cantidad de unidades**

Se debe realizar el perfil de disolución en 12 unidades posológicas como mínimo, de por lo menos dos lotes de fabricación, tanto del producto multifuente como del de referencia.

#### **c) Tiempos de toma de muestras**

Se debe recolectar las muestras en un número suficiente de veces para caracterizar el perfil de disolución del medicamento usando como mínimo, cuatro tiempos de muestreo, sin considerar el tiempo cero, y éstos deben ser

los mismos para ambos perfiles. En ambos productos, una vez obtenido el 85% disuelto, es suficiente un punto de muestreo adicional.

#### **d) Métodos**

Los métodos de disolución más comúnmente empleados son: la canastilla y la paleta de la USP. Estos métodos son suficientemente flexibles para permitir evaluar las características de disolución de una gran variedad de productos, por lo que se recomienda su uso, a menos que se demuestre que no son satisfactorios, en cuyo caso se pueden emplear métodos alternativos (celda de flujo u otros). Las pruebas de disolución deben realizarse en un Aparato I USP a 100 rpm o en un Aparato II USP a 75 rpm, salvo casos excepcionales debidamente documentados.

#### **e) Medios de disolución**

Se usa 900 mL o menos de los siguientes medios de disolución a los siguientes pH:

- e.1) Solución de pH 1.2 HCl 0,1 N o fluido gástrico simulado USP sin enzimas.
- e.2) Solución buffer de pH 4.5
- e.3) Solución buffer de pH 6.8 o fluido intestinal simulado USP sin enzimas.

Tratándose de los medios de disolución comprendidos en los numerales e.1) y e.3), en caso de cápsulas y comprimidos recubiertos de gelatina, se puede usar fluidos gástrico o intestinal simulado USP con enzimas según corresponda.

#### **f) Temperatura**

Todos los ensayos de disolución de formas farmacéuticas orales, de liberación inmediata, se deben realizar a  $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ .

### **g) Método Analítico**

El método analítico que se utilice para cuantificar el IFA debe estar debidamente validado y cumplir con requisitos apropiados de linealidad, exactitud, precisión, estabilidad y rango. Además, se recomienda documentar la especificidad del método, la influencia del sistema de filtración de las muestras extraídas desde los vasos de disolución, la estabilidad del analito en las soluciones y la precisión intermedia y los límites de cuantificación y detección del analito. Se debe utilizar una curva de calibración apropiada, construida con el estándar de referencia del IFA, para interpolar las concentraciones de fármaco disuelto. Se deben usar estándares de referencia primarios o estándares secundarios trazados con un estándar primario, los cuales deben ser provistos por el solicitante del Registro Sanitario al laboratorio que realice estudios *in vitro* para establecer equivalencia terapéutica, cuando corresponda.

### **h) Calibración y verificación de equipos**

Se debe validar todas las variables involucradas en el sistema, tanto las de la metodología analítica como las del aparato de disolución. Antes de realizar el estudio, se debe:

- Realizar una inspección visual general del equipo: limpieza, detección de grietas, roturas, etc.
- Realizar inspección del equipo que comprenda: geometría, nivel del baño y vibración externa presente.
- Realizar inspección del sistema de agitación: verticalidad y centrado de los ejes.
- Verificar el centrado de los vasos.
- Evitar el bamboleo.
- Verificar la altura de las paletas o canastillas.
- Verificar el sistema de muestreo (limpio y uniforme en todos los vasos).

- Verificar la desgasificación del medio de disolución.
- Verificar la temperatura del medio de disolución de todos los vasos.
- Realizar pruebas de confiabilidad del equipo de disolución usando comprimidos calibradores (USP) cuya certificación sea trazable y los resultados de estas pruebas deben estar dentro de los límites de aceptación del lote evaluado <sup>4</sup>.

#### **3.2.6.12 Validación del método analítico**

El método analítico que se utilice para cuantificar el ingrediente farmacéutico activo debe estar debidamente validado y cumplir con requisitos apropiados de linealidad, exactitud, precisión, estabilidad y rango. Además, se recomienda documentar la especificidad del método, la influencia del sistema de filtración de las muestras extraídas desde los vasos de disolución, la estabilidad del analito en las soluciones y la precisión intermedia y los límites de cuantificación y detección del analito. Se debe utilizar una curva de calibración apropiada, construida con el estándar de referencia del IFA, para interpolar las concentraciones de fármaco disuelto. Se deben usar estándares de referencia primarios o estándares secundarios trazados con un estándar primario<sup>20</sup>.

#### **3.2.6.13 Determinación de las características de disolución y la similitud de los perfiles de disolución del producto medicamentoso**

La disolución de un fármaco es prerrequisito para la absorción y respuesta clínica de la mayoría de los fármacos

administrados por vía oral.<sup>1</sup> La liberación *in vitro* de un fármaco a partir de la forma farmacéutica que lo contiene depende de las características fisicoquímicas del fármaco, de los excipientes empleados y de la tecnología utilizada para su fabricación. Los estudios comparativos de disolución *in vitro* son útiles cuando la disolución es el paso limitante de la absorción. Permiten además, establecer especificaciones de disolución, en el control de calidad para probar la consistencia de fabricación y si está documentada la correlación *in vitro-in vivo*, es posible predecir el comportamiento *in vivo* a través del modelo encontrado, por lo que el perfil *in vitro* puede ser empleado como un sustituto de bioequivalencia y por consiguiente es posible solicitar la bioexención <sup>20</sup>.

Las pruebas según su característica de disolución *in vitro*, en la cual no menos del 85% se disolverá en 30 minutos deberán realizarse en un Aparato USP I a 100 rpm o un Aparato II a 75 rpm usando 900 mL de los siguientes medios de disolución: (1) 0,1 N de HCl o Fluido Gástrico Simulado USP sin enzimas; (2) un tampón de pH 4,5 y (3) un tampón de pH 6,8 o Fluido Intestinal Simulado USP sin enzimas. Para cápsulas y comprimidos recubiertos de gelatina, se puede usar Fluidos Gástrico o Intestinal Simulado USP con enzimas <sup>20</sup>.

Los aparatos para probar la disolución utilizados en esta evaluación deberán conformarse a los requisitos de la USP (<711> Disolución). La selección del aparato para probar la disolución (Aparato USP I o II) durante el desarrollo del fármaco deberá basarse en una comparación de la disolución *in vitro* y los datos farmacocinéticos *in vivo* disponibles para el producto. El Aparato USP I (*método de cesta*) se prefiere por lo general para cápsulas y productos que tienden a flotar y el Aparato USP II (*método de paleta*) se prefiere por lo general para los comprimidos. Se deberá evaluar un mínimo de 12

unidades posológicas de un producto medicamentoso para respaldar una solicitud de bioexención. Se deberá recolectar las muestras en un número suficiente de intervalos para caracterizar el perfil de disolución del producto medicamentoso (p.ej., 10, 15, 20 y 30 minutos)<sup>20</sup>.

#### 3.2.6.14 Criterio de aceptación de equivalencia “*in vitro*”

Cuando se comparan los productos de prueba y referencia, se deberá comparar los perfiles de disolución usando un factor de similitud ( $f_2$ ). El factor de similitud es una transformación logarítmica de la raíz cuadrada recíproca de la suma del error cuadrado y es una medición de la similitud en el porcentaje (%) de disolución entre las dos curvas.

$$f_2 = 50 \times \log \left\{ \left[ 1 + \frac{1}{n} \sum_{n=1}^n (Rt - Tt)^2 \right]^{-0.5} \times 100 \right\}$$

Donde **Rt** y **Tt** son los porcentajes promedios disueltos en cada tiempo del medicamento de referencia y en estudio y **n** es el número de tiempos de muestreo.

Los dos perfiles se consideran similares cuando el valor de  $f_2$  es  $\geq 50$ . Para permitir el uso de datos medios, el coeficiente de variación no deberá ser más del 20% en los puntos temporales más tempranos (p.ej., 10 minutos), y no deberá ser más del 10% en los otros puntos temporales. Nótese que cuando los productos tanto de prueba como de referencia disuelven el 85% o más de la cantidad marcada del fármaco en 15 minutos usando los tres medios de disolución recomendados, no hace falta la comparación de perfiles con una prueba de  $f_2$ <sup>36,37</sup>.

El ácido acetil salicílico de 100 mg tabletas puede optar por una bioexención, ya que dentro del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB) de la OMS, se encuentra en la clase I, alta solubilidad y alta permeabilidad<sup>36</sup>.

### 3.2.7 Espectroscopía ultravioleta-visible

Los espectros en el ultravioleta-visible (UV-Vis) se obtienen cuando la interacción entre la radiación incidente y la nube de electrones en un cromóforo resulta en una transición de electrones, la cual implica la promoción de uno o más de los electrones de la capa externa o de unión de un estado fundamental a un estado de energía más elevado. Las bandas de los espectros UV y visibles de las sustancias por lo general son amplias y sin un alto grado de especificidad para identificación de compuestos. Sin embargo, son adecuados para valoraciones cuantitativas y, en el caso de muchas sustancias, son útiles como formas adicionales de identificación<sup>40</sup>.

En la ley de Lambert-Beer, la absorbancia ( $A_\lambda$ ) de una solución a una longitud de onda dada,  $\lambda$ , se define como el logaritmo en base 10 de la inversa de la transmitancia ( $T_\lambda$ ):

$$A_\lambda = \log_{10} \left[ \frac{1}{T_\lambda} \right] \text{ y } T_\lambda = \frac{I_\lambda}{I_{\lambda 0}}$$

$I_\lambda$  = intensidad de la radiación transmitida a la misma longitud de onda  $\lambda$

$I_{\lambda 0}$  = intensidad de la radiación incidente a la longitud de onda  $\lambda$

Ante la ausencia de cualquier otro factor físico o químico,  $A_\lambda$  es proporcional a la longitud del paso o camino óptico,  $b$ , a través del

cual pasa la radiación, y a la concentración, c, de la sustancia en la solución de acuerdo con lo siguiente:

$$A_{\lambda} = \epsilon_{\lambda} cb$$

$\epsilon_{\lambda}$ = absortividad molar

c = concentración de soluto (mol/L)

b =longitud de paso (cm)

Si la concentración, c, se expresa en g/L, la constante  $\epsilon_{\lambda}$  , se vuelve  $\alpha_{\lambda}$ , la cual se denomina absortividad.

Cuando se miden soluciones en celdas de 1 cm, las concentraciones de aproximadamente 10  $\mu$ g de la muestra por mL a menudo producen absorbancias de 0,2-0,8 en la región UV o visible<sup>40</sup>.

### 3.2.7.1 Validación de un procedimiento UV-Vis

El objetivo de una validación de un procedimiento UV-Vis es demostrar que la medición es adecuada para su propósito previsto, el cual incluye la determinación cuantitativa del componente principal en un fármaco o un medicamento, la determinación cuantitativa de impurezas o pruebas de límite y las pruebas de identificación. Dependiendo de la categoría de la prueba, el proceso de validación del método analítico para UV-Vis requiere analizar la linealidad, el intervalo, la exactitud, la especificidad, la precisión, el límite de detección, el límite de cuantificación y la robustez.

Estas características de desempeño analítico se aplican a procedimientos con estándar externo y a métodos de estándar agregado<sup>40</sup>.

## **Exactitud**

La exactitud se puede determinar realizando estudios de recuperación agregando concentraciones conocidas del analito a la matriz apropiada. Asimismo, se pueden comparar los resultados de la valoración obtenidos usando el procedimiento de UV-Vis que se está validando con aquéllos de un procedimiento analítico establecido

Criterios de validación: 98,0%-102,0% de recuperación media para fármacos, 95,0%-105,0% de recuperación media para la valoración de un medicamento<sup>40</sup>.

## **Precisión**

**a) Repetibilidad:** La repetibilidad del procedimiento analítico se evalúa midiendo las concentraciones de seis soluciones muestra preparadas de manera independiente al 100% de la concentración de prueba de la valoración. Alternativamente, se puede evaluar midiendo las concentraciones de tres determinaciones repetidas de tres soluciones muestra independientes a diferentes concentraciones. Las tres concentraciones deben ser lo suficientemente cercanas para que la repetibilidad sea constante en todo el intervalo de concentraciones. En ese caso, la repetibilidad en las tres concentraciones se combina para compararla con los criterios de aceptación <sup>40</sup>.

Criterios de validación: La desviación estándar relativa es no más de 1,0% para el fármaco, no más de 2,0% para la valoración del medicamento<sup>40</sup>.

**b) Precisión intermedia:** Se debe establecer el efecto que tienen los eventos aleatorios sobre la precisión analítica del método. Las variables típicas incluyen realizar el análisis en días diferentes, con diferentes instrumentos y que dos o más

analistas realicen el método. Como mínimo, cualquier combinación de al menos dos de estos factores para un total de seis experimentos proveerá una estimación de la precisión intermedia <sup>40</sup>.

Criterios de validación: La desviación estándar relativa es no más de 1,5% para el fármaco, no más de 3,0% para la valoración del medicamento<sup>40</sup>.

**c) Especificidad:** En las mediciones UV-Vis, la especificidad se asegura mediante el uso de un estándar de referencia siempre que sea posible y se demuestre la ausencia de interferencia de otros componentes presentes en la matriz<sup>40</sup>.

**d) Linealidad:** Se debe demostrar una relación lineal entre la concentración del analito y la respuesta UV-Vis preparando no menos de cinco soluciones estándar con concentraciones que abarquen la concentración anticipada de la solución de prueba. Posteriormente, la curva estándar se evalúa usando métodos estadísticos apropiados, tales como la regresión de cuadrados mínimos. La desviación de la linealidad es el resultado de factores instrumentales o de la muestra, o ambos, y puede reducirse a niveles aceptables mediante la reducción de la concentración del analito y, por consiguiente, de los valores de absorbancia relacionados <sup>40</sup>.

Criterios de validación: El coeficiente de correlación (R) debe ser no menos de 0,995 para valoraciones<sup>40</sup>.

**e) Intervalo:** El intervalo operativo de un instrumento analítico (y el procedimiento analítico en su totalidad) es el intervalo entre las concentraciones superior e inferior (cantidades) de analito en la muestra (incluyendo estas concentraciones) para las que se ha demostrado que la función de la respuesta del instrumento tiene un nivel adecuado de precisión, exactitud y linealidad <sup>40</sup>.

Criterios de validación: el intervalo de validación para criterios de aceptación centrados en 100,0% es 80,0%-120,0%. Para criterios de aceptación no centrados, el intervalo de validación es 10,0% por debajo del límite inferior hasta 10,0 % por encima del límite superior <sup>40</sup>.

**f) Robustez:** La confiabilidad de una medición analítica se demuestra mediante cambios deliberados en los parámetros experimentales. En el caso de la UV-Vis, esto puede incluir la medición de la estabilidad del analito en condiciones de almacenamiento especificadas, la variación del pH y la adición de posibles muestras interferentes, por citar algunos ejemplos. La robustez se determina de manera paralela usando un diseño adecuado para el procedimiento experimental<sup>40</sup>.

### 3.3 Definición de términos.

**Biolote:** Muestra de lotes de escala industrial, o lotes pilotos no menores a un 10% del tamaño del lote de producción fabricado con equipamiento, maquinaria y procesos similares a los que se planifican para los lotes de producción comercial<sup>4</sup>.

**Equivalentes farmacéuticos:** Medicamentos que contienen la misma cantidad molar de IFA, en la misma forma farmacéutica, están destinados a ser administrados por la misma vía y cumplen con estándares de calidad idénticos o comparables<sup>4</sup>.

**Equivalentes terapéuticos:** Equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas que después de la administración en la misma dosis molar, sus efectos con respecto a eficacia y seguridad,

serán esencialmente los mismos, cuando sean administrados a pacientes por la misma vía de administración bajo las condiciones especificadas en el inserto<sup>4</sup>.

**Espectroscopia Ultravioleta-visible:** Los espectros se obtienen cuando la interacción entre la radiación incidente y la nube de electrones en un cromóforo resulta en una transición de electrones, la cual implica la promoción de uno o más de los electrones de la capa externa o de unión de un estado fundamental a un estado de energía más elevado. Son adecuados para valoraciones cuantitativas y, en el caso de muchas sustancias como formas adicionales de identificación. Salvo algunas excepciones, las pruebas y valoraciones espectrofotométricas requieren una comparación contra un Estándar de Referencia<sup>41</sup>.

**Cromatografía de líquidos (HPLC):** El término cromatografía de líquidos, según se usa en los compendios, es sinónimo de cromatografía líquida de alta presión y de cromatografía líquida de alta resolución. La cromatografía de líquidos es una técnica de separación basada en una fase estacionaria sólida y una fase móvil líquida<sup>41</sup>.

**Ingrediente farmacéutico activo (IFA):** Cualquier sustancia o mezcla de sustancias destinadas a ser usadas en la fabricación de un medicamento como un compuesto terapéuticamente activo (ingrediente)<sup>4</sup>.

**Intercambiabilidad:** Calidad de ser medicamento intercambiable. La intercambiabilidad incluye la equivalencia de la forma farmacéutica así como la equivalencia de las indicaciones e instrucciones para su uso<sup>4</sup>.

**Líder del mercado:** Medicamento que al ser registrado ante la Autoridad Nacional de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios, ha demostrado calidad, seguridad y eficacia; y además es el más utilizado en el país<sup>4</sup>.

**Medicamentos multifuentes:** Son todos los medicamentos diferentes al innovador. Son equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas que pueden o no ser equivalentes terapéuticos. Los medicamentos multifuentes que hayan demostrado equivalencia *in vivo* o *in vitro*, se consideran terapéuticamente equivalentes al producto de referencia y pueden ser declarados intercambiables<sup>4</sup>.

**Patrocinador:** Persona individual, grupo de personas, empresa, institución u organización, incluidas las académicas, con representatividad legal en el país, que asume la responsabilidad de la iniciación, mantenimiento y/o financiación de estudios de bioequivalencia terapéutica *in vivo*<sup>4</sup>.

**Producto de referencia o comparador:** Medicamento con el cual el producto multifuente pretende ser intercambiable<sup>4</sup>.

**Producto innovador:** Generalmente es aquél que es autorizado por primera vez en el mundo sobre la base de documentación de calidad, seguridad y eficacia<sup>4</sup>.

## **CAPÍTULO IV**

### **METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN**

#### **4.1. TIPO Y NIVEL DE INVESTIGACIÓN:**

##### 4.1.1 Tipo de Investigación:

- Observacional: porque no manipula variables, ya que solo se limita a observar y medir.
  
- Transversal: Porque se recolectaron los datos de la investigación en un mismo momento.
  
- Prospectivo: Porque recolecta los datos correspondientes a los hechos que ocurren después de iniciada la investigación.

##### 4.1.2 Nivel de Investigación:

- Descriptivo comparativo: Recolecta en dos o más muestras con el propósito de observar el comportamiento de una variable, tratando de controlar estadísticamente otras variables que se considera pueda afectar a la variable en estudio.

#### **4.2 MÉTODO Y DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN:**

##### 4.2.1 Método de la investigación:

Deductivo: El estudio va de lo general a lo particular

##### 4.2.2. Diseño de la investigación:

No experimental: Porque no realizan la manipulación deliberada de variables y sólo se observan los fenómenos en su ambiente natural para después analizarlos.

### **4.3. Población y Muestra de la investigación**

#### **4.3.1. Población**

Tabletas conteniendo Ácido acetilsalicílico 100 mg distribuidas en la ciudad de Lima.

#### **4.3.2. Muestra**

Tres medicamentos en total

- Dos medicamentos multifuente (genéricos) dispensadas en establecimientos farmacéuticos particulares en la ciudad de Lima
- Medicamento de referencia (innovador).

Se procedió a la obtención de las muestras de los dos medicamentos multifuente adquiriéndolas en Boticas y Farmacias que son comercializadas en la ciudad de Lima.

- Medicamento multifuente N°1 (Procedencia Colombiana): se utilizaron 60 tabletas
- Medicamento multifuente N°2 (Procedencia China): se utilizaron 60 tabletas
- Medicamento de referencia (innovador): se utilizaron 60 tabletas

### **4.4. Técnicas e instrumentos de recolección de datos**

#### **4.4.1. Técnica**

##### **Espectroscopia Ultravioleta-visible:**

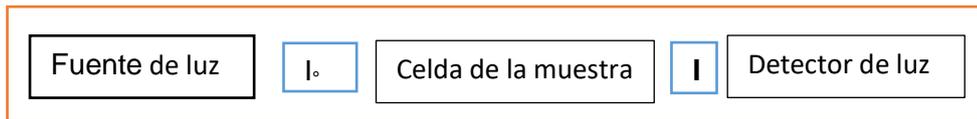
La espectroscopia visible es una de las técnicas más ampliamente y más frecuentemente empleadas en el análisis químico. Para que una sustancia sea activa en el visible debe ser colorida: el que una sustancia tenga color, es debido a que absorbe ciertas frecuencias o longitudes de onda del espectro visible y transmite otras más. Por ejemplo: una solución es

amarilla debido a que dentro de la región visible absorbe radiación en el rango de 435 a 480 nm. En este rango de longitud de onda se encuentra el color azul del visible, por lo que este compuesto absorbe el color azul y transmite los colores complementarios que dan origen al color amarillo de la solución mencionada <sup>42</sup>.

La absorción y transmisión de las longitudes de onda de la región visible de esta parte del espectro no es la misma en sustancias que den diferentes tonalidades de amarillo, por lo que podemos tener una gama diferente de tonalidades como: amarillo canario, amarillo limón, amarillo pálido, etc <sup>42</sup>.

El espectro Visible y Ultravioleta, tienen amplia aplicación y son técnicas que se emplean continuamente. El rango visible se considera de los 380 a los 750 nm. El rango del Ultravioleta cercano o del Cuarzo es de 190 a 380 nm. La base de la espectroscopia Visible y Ultravioleta consiste en medir la intensidad del color (o de la radiación absorbida en UV) a una longitud de onda específica comparándola con otras soluciones de concentración conocida (soluciones estándar) que contengan la misma especie absorbente. Para tener esta relación se emplea la Ley de Beer, que establece que para una misma especie absorbente en una celda de espesor constante, la absorbancia es directamente proporcional a la concentración<sup>42</sup>.

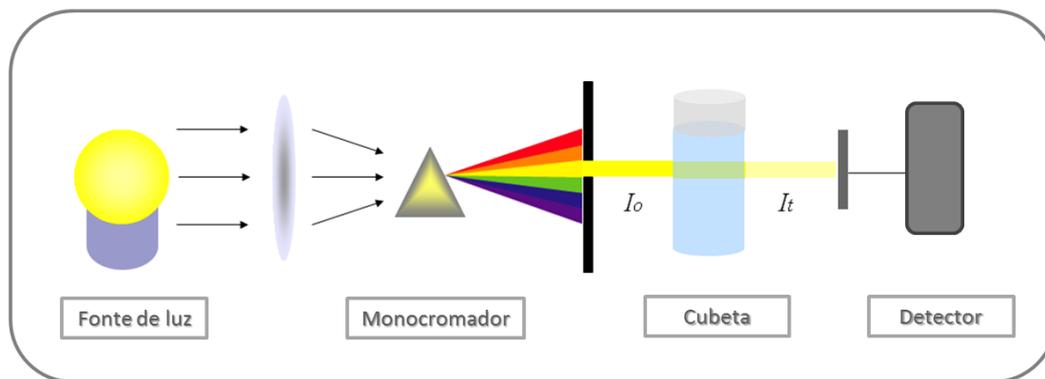
La coloración de la solución se debe a la especie absorbente y esta coloración puede ser natural o inducida. La coloración natural puede ser la base de la cuantificación de una especie, como por ejemplo: la clorofila en ciertas plantas, los complejos metálicos que se encuentran presentes en solución acuosa, como son los iones de Cobre (II), Manganeso (VII), Cobalto (III), etc <sup>42</sup>.



$I_0$  = Intensidad inicial  
 $I$  = Intensidad final

### GRÁFICO N°1: Fundamento del espectrofotómetro

Fuente de figura: [http://www2.uned.es/cristamine/mineral/metodos/abs\\_at.htm](http://www2.uned.es/cristamine/mineral/metodos/abs_at.htm)



**Figura N°5.** Estructura del Espectrofotómetro ultravioleta-visible

Fuente: [kasvi.com.br/espectrofotometria-principios-aplicacoes/espectrofotometro/](http://kasvi.com.br/espectrofotometria-principios-aplicacoes/espectrofotometro/)

#### 4.4.2 Instrumentos

Se utilizaron ficha de registros de datos:

- Informe de ensayos fisicoquímicos (ver anexo N° 1)
- Gráficos estadísticos (Excel) (ver anexo N° 2 y 3; gráfico N° 2, 3 y 4)
- Tablas de recolección de datos para el procesamiento de los resultados. (Ver anexo 2)

#### 4.4.3 Procedimiento de recolección de datos

El presente estudio tuvo 3 etapas:

- Etapa I: Control de calidad de las tabletas de Ácido acetil salicílico 100 mg.
- Etapa II: Validación de la metodología del perfil de disolución.
- Etapa III: Desarrollo y comparación de los perfiles de disolución.
- **Etapa I**: Control de calidad de las tabletas de Ácido acetil salicílico 100 mg.

Se realizaron los siguientes ensayos para las tabletas en estudio según USP 40

- ✓ Ensayo de identificación de Ácido acetilsalicílico.
- ✓ Ensayo de contenido de Ácido acetilsalicílico.
- ✓ Ensayo de disolución de Ácido acetilsalicílico.
- ✓ Ensayo de uniformidad de unidades de dosificación: variación de peso para Ácido acetilsalicílico.

#### **Identificación del Ingrediente Farmacéutico Activo (IFA): Ácido acetil salicílico, Tabletetas según USP 40.**

A: Identificación por reacción de color: se produjo una coloración rojo violácea en presencia de cloruro férrico SR

B: Identificación por absorción en el infrarrojo: se corresponden los espectros de la muestra y el estándar.

#### **Determinación del contenido de Ácido acetilsalicílico tabletetas, por Cromatografía Líquida de Alta Resolución (HPLC) según USP 40.**

Preparación de la fase móvil: Se disolvió 2.0 g de 1-heptanosulfonato de sodio en una mezcla de 850 mL de agua y

150 mL de acetonitrilo y ajusto con ácido acético glacial a un pH de 3,4.

Preparación de la solución diluyente: Se preparó una mezcla de acetonitrilo y ácido fórmico en una concentración (99:1)

Preparación de la solución estándar: Se disolvió 25 mg de Estándar de referencia de ácido acetilsalicílico pesada con exactitud en un matraz volumétrico de 50 mL. Se agregó 20 mL de solución diluyente y se llevó a ultrasonido por espacio de 5 minutos hasta completa disolución, luego se llevó a volumen con solución diluyente (Concentración aproximada de 0,5 mg/mL de ácido acetilsalicílico)

Preparación de la solución muestra: Se pesó y redujo a polvo fino 20 tabletas. Se transfirió una cantidad de polvo pesada con exactitud, equivalente a aproximadamente a 100 mg de ácido acetil salicílico a un matraz volumétrico de 50 mL. Se agregó 20 mL con pipeta volumétrica de solución diluyente y 20 perlas de vidrio. Se agitó vigorosamente durante 10 minutos y luego a centrifugar a 3000 RPM durante 5 minutos (solución madre). Se transfirió 1 mL a un matraz volumétrico de 10 mL y se llevó a volumen con solución diluyente. (Concentración aproximada de 0,5 mg/mL de ácido acetilsalicílico)

Sistema cromatográfico

Longitud de onda	: 280 nm
Columna cromatográfica	: L1 300 mm x 4,0 mm
Velocidad de flujo	: 2,0 mL /min
Volumen de inyección	: 10 $\mu$ L
Aptitud del sistema	
Factor de asimetría	: No más de 2,0

Desviación estándar : No más de 2,0 % en 5  
inyecciones consecutivas de la  
solución estándar



**Figura N°6.** Cromatógrafo líquido DAD - Agilent technologies

Fuente: Laboratorio fisicoquímica - IQFarma

Se calculó el porcentaje de la cantidad declarada de Ácido acetil salicílico ( $C_9H_8O_4$ ) en la porción de Tabletas tomada, por la fórmula:

$$\text{Ácido acetilsalicílico} = \frac{AMp}{ASt} \times \frac{WSt}{50} \times \text{Pot St} \times \frac{20}{WMp} \times \frac{10}{1} \times Pp$$

mg/tab.

En donde:

AMp : Área del ácido acetilsalicílico en la solución muestra

ASt : Área del ácido acetilsalicílico en la solución estándar

WSt : Peso del estándar expresado en miligramos

Pot : Potencia del estándar expresado en fracción decimal como tal cual

WMp : Peso de la muestra expresado en miligramos

Pp : Peso promedio expresado en miligramos

**Uniformidad de unidades de dosificación de las tabletas de Ácido acetyl salicílico por Variación de peso según USP 40.**

Se pesó con exactitud 10 tabletas individualmente. Se Calculó el contenido, expresado como porcentaje de la cantidad declarada, a partir del peso de la tableta individual y del resultado de la valoración.

ÁCIDO ACETILSALICILICO (VP): Valor de aceptación

$$AV \leq 15,0\%$$

Se registró el contenido individual de 10 tabletas, conservando la identidad de cada una. Aplicando la siguiente fórmula:

$$\% \text{ Ácido acetilsalicílico} = \frac{\% \text{ obtenido del dosaje} \times \text{Peso individual del contenido (mg)}}{\text{Peso promedio del contenido (mg)}}$$

Determinar con los datos obtenidos:

$\bar{X}$  : Promedio porcentual de 10 unidades.

s : Desviación estándar de 10.

n : Número de unidades evaluadas.

k : Constante de aceptabilidad

Si n = 10, entonces k = 2,4

$$AV = |M - \bar{X}| + ks$$

Calcular el valor de aceptación:

**Considerando que T = 100, entonces M a aplicar cuando T ≤ 101,5%:**

$$\text{Si } 98,5\% \leq \bar{X} \leq 101,5\% \longrightarrow M = \bar{X} \quad \text{Por tanto } AV = ks$$

$$\text{Si } \bar{X} < 98,5\% \longrightarrow M = 98,5\% \quad \text{Por tanto } AV = 98,5\% - \bar{X} + ks$$

$$\text{Si } \bar{X} > 101,5\% \longrightarrow M = 101,5\% \quad \text{Por tanto } AV = \bar{X} - 101,5 + ks$$

Donde: AV : Valor de Aceptación.  
T : Promedio de los límites porcentuales en el dosaje.  
M : Valor de referencia.

Criterios:

- a) Para 10 unidades AV es  $\leq 15,0\%$ .  
b) De no cumplir con 10 unidades, evaluar 20 unidades más.  
Para 30 unidades AV es  $\leq 15,0\%$  y el contenido individual de ninguna unidad de dosificación está fuera del intervalo: 0,75M – 1,25M.

**Disolución de las tabletas de Ácido acetil salicílico según USP 40**

Medio de disolución : Solución amortiguadora de acetato  
de : 0,05 M pH 4,5  
Volumen : 500 mL  
Aparato 1 : Canastillas  
Tiempo : 30 minutos  
Longitud de onda : 265 nm

Preparación del medio de disolución: Mezclar 29,9 g de acetato de sodio trihidrato y 16,6 mL de ácido acético glacial con agua hasta 10 L de solución con un pH de 4,50.

Preparación de la solución estándar: Disolver una cantidad aproximada con exactitud, de 50,0 mg de Estándar de Referencia de Ácido acetil salicílico en un matraz volumétrico de 50 mL y se agregó 20 mL de medio de disolución para luego llevarlo a baño de ultrasonido por espacio de 5 minutos. Se transfirió 10 mL a un matraz volumétrico de 50 mL y se llevó a volumen con Medio de disolución

Preparación de la solución muestra:

Se agregaron las 6 tabletas a cada vaso del equipo de disolución que contenía 500 mL de medio de disolución previamente atemperado a 37° C. Una vez terminado el tiempo a los 30 minutos, se toma una porción de cada vaso de 20 mL que luego es filtrado por papel de filtro 0,42 µm. Se determinó la cantidad disuelta de Ácido acetil salicílico (C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>O<sub>4</sub>), como porcentaje de la cantidad declarada usando absorción UV, en comparación con la Solución estándar usando la siguiente formula:

$$\% \text{ Ácido acetilsalicílico} = \frac{\text{AMp}}{\text{ASt}} \times \frac{\text{WSt}}{50} \times \frac{10}{50} \times \text{Pot St} \times \frac{500}{100} \times 100$$

En donde:

AMp : Absorbancia del ácido acetilsalicílico en la solución muestra

ASt : Absorbancia del ácido acetilsalicílico en la solución estándar

WSt : Peso del estándar expresado en miligramos

Pot St : Potencia del estándar expresado en fracción decimal como tal cual

Tolerancias: No menos de 80% (Q) de la cantidad declarada de Ácido acetil salicílico se disuelve en 30 minutos

- **Etapa II:** Validación de la metodología del perfil de disolución  
Se realizó la verificación de la linealidad, exactitud, precisión y la influencia del sistema de filtración de las muestras extraídas desde los vasos de disolución según lo recomendado por la “GUÍA TÉCNICA G-BIOF 02: Bioexención de los estudios de Biodisponibilidad/Bioequivalencia para establecer Equivalencia Terapéutica de Formas Farmacéuticas Sólidas Orales” <sup>25</sup>.

- **Linealidad:** Se preparó una curva de calibración analizando 6 soluciones conteniendo aproximadamente 20%, 40%, 60%, 80%, 100% y 120% del analito a partir del estándar de ácido acetil salicílico y se procedió a realizar la lectura correspondiente. Las soluciones se leyeron por triplicado a una longitud de onda de máxima absorción correspondiente (265 nm). Se realizó una curva para cada uno de los tres medios de disolución. Se calculó el coeficiente de correlación, la pendiente y la suma de cuadrados residuales. Criterio de aceptación: El coeficiente de determinación no fue menor a 0,98, empleando un intervalo de confianza de 95%. El coeficiente de variación del factor de respuesta no fue mayor del 2%.
- **Exactitud:** Se preparó el ER de ácido acetil salicílico al 10%, 60% y al 120% por triplicado. Se diluyó en los tres medios utilizados en el desarrollo de los perfiles de disolución y se procedió a la lectura de las muestras (265 nm). Criterio de aceptación: El porcentaje promedio de recuperación se ubicó entre el 95% y 105%, y la desviación estándar relativa fue menor a 2%.
- **Precisión del método:** Se analizó réplicas de una solución estándar ( $n = 6$ ) al 100% del principio activo en estudio y se calculó la desviación estándar relativa. Criterio de aceptación: La desviación estándar relativa no fue mayor al 2%.
- **Influencia del filtro:** Se analizó una solución de concentración conocida del analito ácido acetil salicílico, luego se filtró con filtros PVDF de diferentes tamaños de poro:  $2.5\mu\text{m}$ ,  $0,45\mu\text{m}$  y  $0,22\mu\text{m}$  y se midió nuevamente por triplicado (265 nm). Criterio de aceptación: El rango de recuperación estuvo entre 98 y 102% del valor promedio.

- **Estabilidad:** Se preparó el ER de Ácido acetil salicílico al 100%, se diluyó en los tres medios utilizados en el desarrollo de los perfiles de disolución y se procedió a leer las muestras (265 nm); se almacenó bajo condiciones de refrigeración (2-8°C) durante 24 horas y se realizó las lecturas nuevamente.

Criterio de aceptación: El rango de recuperación entre 98 y 102% del valor promedio

▪ **Etapa III:** Desarrollo de los Perfiles de disolución

Se realizó la cinética de disolución a 12 tabletas de cada producto farmacéutico en los tres medios de pH recomendados por la OMS (solución de HCl pH 1,2; buffer acetato a pH 4,5; y buffer fosfato pH 6,8). Se analizó un lote del producto farmacéutico de referencia y dos lotes de dos productos farmacéuticos multifuentes seleccionados.

Los parámetros a considerarse para el desarrollo del presente perfil en los tres pH diferentes, fueron:

Medio de disolución	: Según el pH determinado
Volumen del Medio	: 500 mL
Aparato	: 1 Canastillas
Velocidad	: 100 rpm
Tiempo	: 5,10,15 y 20 minutos
Temperatura	: 37 °C +/- 0,5 °C
Nº de Muestras	: 12 unidades
Longitud de onda	: 265 nm
Celda de flujo	: 1.0 cm



**Figura N°7.** Equipo de disolución-Agilent technologies

Fuente: Laboratorio fisicoquímica – IQFarma

### **Preparación del medio a pH 1,2: Solución de fluido gástrico pH 1,2:**

Se transfirió 2,0 g de cloruro de sodio a un matraz volumétrico de 1000 mL, se agregó 500 mL de agua destilada y se sometió a ultrasonido por 5 minutos hasta completa disolución. Se agregó 7,0 mL de ácido clorhídrico concentrado (37%) y se llevó a volumen con agua destilada. Se verificó el pH de la solución.

### **Preparación del medio a pH 4,5: Solución amortiguadora de acetato pH 4,5**

Se transfirió 1,80 g de acetato de sodio anhidro a un matraz volumétrico de 1000 mL, se agregó 500 mL de agua destilada y se sometió a ultrasonido por 5 minutos hasta completa disolución. Se agregó 14,0 mL de ácido acético 2N y se llevó a volumen con agua destilada. Se verificó el pH de la solución.

### **Preparación del medio a pH 6,8: Solución amortiguadora de fosfato pH 6,8**

Se transfirió 6.805 g de fosfato monobásico de potasio a un matraz volumétrico de 1000 mL, se agregó 500 mL de agua destilada y se sometió a ultrasonido por 5 minutos hasta completa disolución. Se añadió 0.896 g de hidróxido de sodio diluido en 200 mL de agua destilada y se llevó a volumen con agua destilada. Se verificará el pH de la solución.

### **Preparación del estándar para la curva de calibración:**

Solución stock de estándar de Ácido acetil salicílico (SS): Se transfirió aproximadamente 50.0 mg de estándar de Ácido acetil salicílico a un matraz volumétrico de 50 mL, y se añadió 1 mL de etanol, se llevó a ultrasonido por 5 minutos hasta completa disolución y se llevó a volumen con medio de disolución.

A partir de esta solución stock se tomaron alícuotas para elaborar la curva estándar de la siguiente manera:

Curva de Calibración: Se tomaron las siguientes alícuotas de la solución stock de Ácido acetil salicílico. Se llevó a un matraz volumétrico de 50 mL completando a volumen con el medio de disolución según el pH correspondiente.

- 10 %: Se transfirió 1,0 mL de SS a un matraz volumétrico de 50 mL y se llevó a volumen con medio de disolución (0.02mg/mL)
- 20 %: Se transfirió 2,0 mL de SS a un matraz volumétrico de 50 mL y se llevó a volumen con medio de disolución (0.04mg/mL)
- 40 %: Se transfirió 4,0 mL de SS a un matraz volumétrico de 50 mL y se llevó a volumen con medio de disolución (0.08mg/mL)
- 60 %: Se transfirió 6,0 mL de SS a un matraz volumétrico de 50 mL y se llevó a volumen con medio de disolución

(0.12mg/mL)

- 80 %: Se transfirió 8,0 mL de SS a un matraz volumétrico de 50 mL y se llevó a volumen con medio de disolución (0.16mg/mL)
- 120 %: Se transfirió 12,0 mL de SS a un matraz volumétrico de 50 mL y se llevó a volumen con medio de disolución (0.24mg/mL)

Se procedió a leer cada una de las soluciones estándar preparadas a la longitud de onda indicada y se determinó la ecuación de la recta de la forma:

$$"y = a + bx", \text{ coeficiente de correlación "r"}$$

### **Condiciones de los medios de disolución**

Se colocó el volumen indicado de Medio de Disolución ( $\pm 1\%$ ) en el vaso del equipo y se ensambló el aparato 1 (canastillas), equilibrando el Medio de Disolución a  $37 \pm 0,5^\circ$ . Se colocó 01 unidad de dosificación en cada vaso, verificando que no queden burbujas de aire en su superficie y se procedió a poner el equipo en funcionamiento inmediatamente a la velocidad indicada.

### **Toma de muestra**

Se retiró la muestra de una zona equidistante entre la superficie del Medio de Disolución y la parte superior del aspa rotatoria que no esté a menos de 1.0 cm de la pared del vaso.

Se tomaron muestras a los 5, 10, 15 y 20 minutos y se reposo con el medio con volúmenes iguales de medio de disolución nuevo a  $37^\circ\text{C}$  en reemplazo de las alícuotas tomadas para el análisis.

### **Cuantificación de la muestra:**

Se procedió a la lectura inmediata de las muestras en el espectrofotómetro a la longitud de onda de 265 nm

## CAPÍTULO V

### PRESENTACIÓN, ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS

#### 5.1. Análisis de tablas y gráficos

**Tabla N°1.** Resultados de los análisis de control de calidad de las tabletas de Ácido acetilsalicílico

Ensayos	Especificaciones	Resultados		
		Referencia	Multifuentes 1	Multifuentes 2
<i>Identificación de Ácido acetilsalicílico, USP 40</i> <i>A: Reacción de color</i>	Positivo al principio activo	Positivo	Positivo	Positivo
	<i>B: Absorción en el Infrarrojo</i>	Positivo	Positivo	Positivo
<i>Contenido de Ácido acetilsalicílico método HPLC, USP 40</i>	La cantidad hallada no debe ser menor a 90,0 % ni mayor de 110,0 % de la cantidad declarada	102.15 %	101.88 %	100.04 %
<i>Comparación de los contenidos de ambos medicamentos</i>	La diferencia entre los porcentajes obtenidos no debe ser mayor a 5%	-	0,27	2,1
<i>Uniformidad de unidades de dosificación de las tabletas de Ácido acetilsalicílico por Variación de peso, USP 40</i>	AV ≤ 15.0%	6.41	5.46	5.12
<i>Disolución de las tabletas de Ácido acetilsalicílico, USP 40</i>	No menos de 80% (Q)	101%	101%	103%

Fuente: elaboración propia

En la tabla N°1 se presentan los resultados obtenidos en la Etapa I: Control de calidad de las tabletas de Ácido acetilsalicílico según especificaciones de la Farmacopea Americana USP 40.

**Tabla N°2.** Estudio de linealidad para muestras con los tres medios de disolución

Linealidad	Medio con pH		
	1,2	4,5	6,8
<b>r</b> Mayor 0,99	0,9997	1,0000	1,0000
<b>r<sup>2</sup></b> Mayor 0,98	0,9993	1,0000	1,0000
<b>Test ANOVA</b> <b>F<sub>exp</sub> &gt; F<sub>tabla</sub>(4.543)</b>	19172,1	1505582,75	14290399,8
<b>IC-pendiente</b> <b>T<sub>exp</sub> &gt; T<sub>tabla</sub>(2,131)</b>	138,46	1227,02	3780,264519
<b>IC-intercepto</b> <b>T<sub>exp</sub> &lt; T<sub>tabla</sub>(2,131)</b>	0,735	1,185	0,062
<b>CVf &lt; 2%</b>	1,80%	0,22%	0,10%

Fuente: elaboración propia

En la tabla 2 se encuentran los resultados de la Etapa II: Validación de la metodología del perfil de disolución en el Parámetro de Linealidad que permiten afirmar que el método es lineal en el intervalo de concentración evaluado porque se obtuvieron coeficientes de determinación no menor a 0,98 empleando un intervalo de confianza de 95% y además el coeficiente de variación del factor de respuesta no fue mayor del 2%.

**Tabla N°3.** Estudio de exactitud con los tres diferentes medios de disolución

	Medio de disolución		
	pH 1,2	pH 4,5	pH 6,8
<b>% recuperación</b>	99,24	98,98	98,53
<b>DSR %</b>	0,76	0,51	1,11

Fuente: elaboración propia

Los resultados de la Etapa II: Validación de la metodología del perfil de disolución en el Parámetro de Exactitud se presentan en la tabla 3; que permiten afirmar que el método es exacto, porque se obtuvieron porcentajes de recuperación dentro del rango establecido (95% a 105%) en los tres medios de disolución y la desviación estándar relativa fue menor al 2%

**Tabla N°4.** Estudio de precisión del método con los tres diferentes medios de disolución

	Medio de disolución		
	pH 1,2	pH 4,5	pH 6,8
DSR %	0,11	0,28	0,03

Fuente: elaboración propia

En la tabla 4 se presentan los resultados la Etapa II: Validación de la metodología del perfil de disolución en el Parámetro de Precisión del método analítico, el mismo que cumple con el criterio de aceptación porque al evaluarse réplicas de una solución estándar (n=6) al 100% el principio activo tuvo una desviación estándar (DSR) menor al 2%.

**Tabla N°5.** Estudio sobre la influencia del filtro con los diferentes tamaños de poro en los tres medios de disolución.

Tamaño de poro	% Recuperación		
	Medio de disolución		
	pH 1,2	pH 4,5	pH 6,8
2,5 µm	99,04	100,64	100,44
0,45 µm	99,08	100,37	100,84
0,22 µm	99,14	100,50	101,21

Fuente: elaboración propia

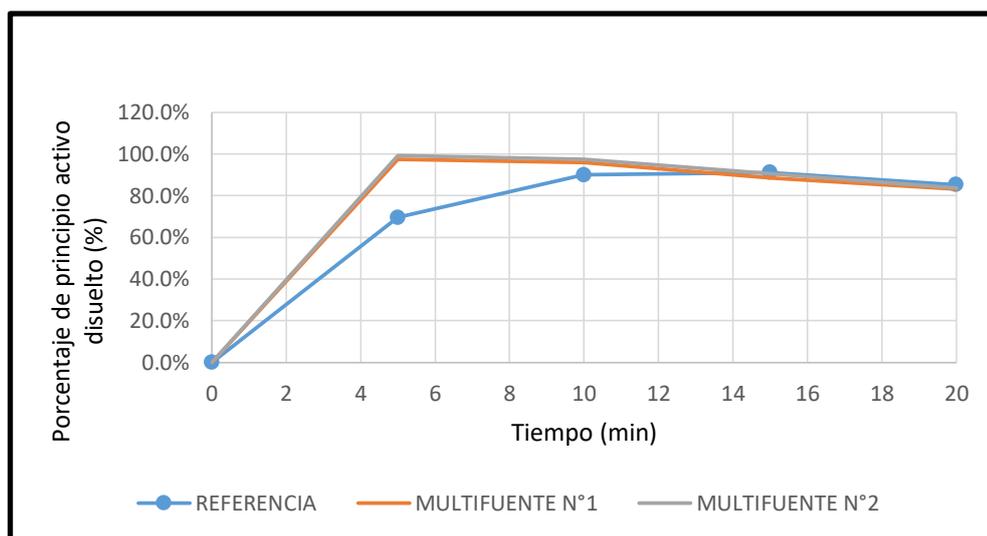
En la tabla 5 se presentan los resultados de la Etapa II: Validación de la metodología del perfil de disolución en lo referente al estudio de la Influencia del filtro y los resultados indican que no hay diferencia significativa al usar los tres filtros con diferentes tamaños de poro ya que el porcentaje de recuperación promedio estuvo entre 98% a 102%

**Tabla N°6.** Estudio de estabilidad para muestras con los tres diferentes medios de disolución

	Inicial	Final	DSR
	%	%	%
	Recuperación	Recuperación	
<b>Medio de disolución pH 1,2</b>	100,56	98,86	1,20
<b>Medio de disolución pH 4,5</b>	100,02	99,21	0,82
<b>Medio de disolución pH 6,8</b>	100,84	99,83	0,72

Fuente: elaboración propia

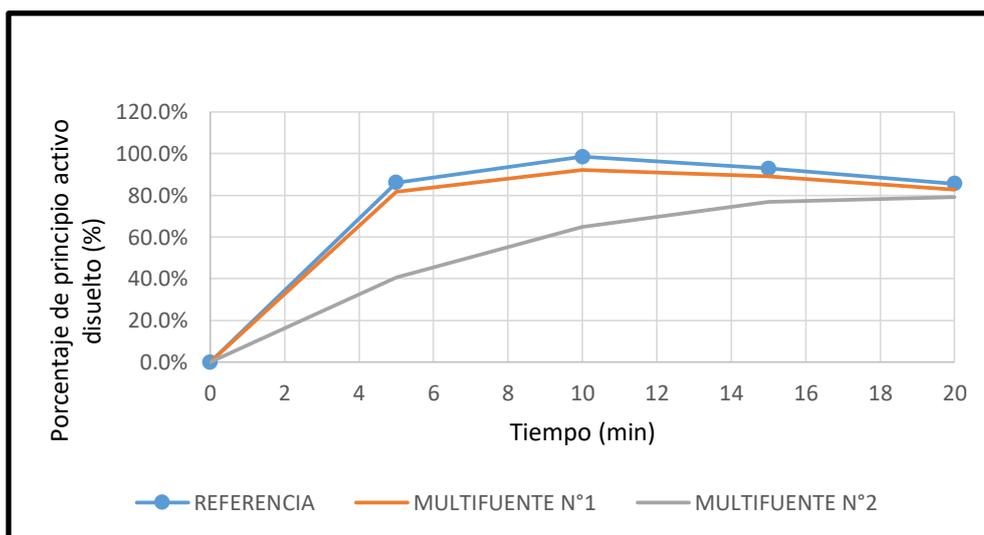
En la tabla 6 se encuentran los resultados de la Etapa II: Validación de la metodología del perfil de disolución en el Parámetro Estabilidad que permiten afirmar que las muestras analizadas son estables si se almacenan en condiciones de refrigeración 2° a 8° C por 24 horas y se vuelven a leer (265 nm) en el espectrofotómetro uv-vis nuevamente, obteniéndose una recuperación en un rango de 98% a 102%.



**Grafico N°2.** Perfil de disolución de las diferentes formulaciones de Ácido acetilsalicílico tabletas a pH 1,2

Fuente: elaboración propia

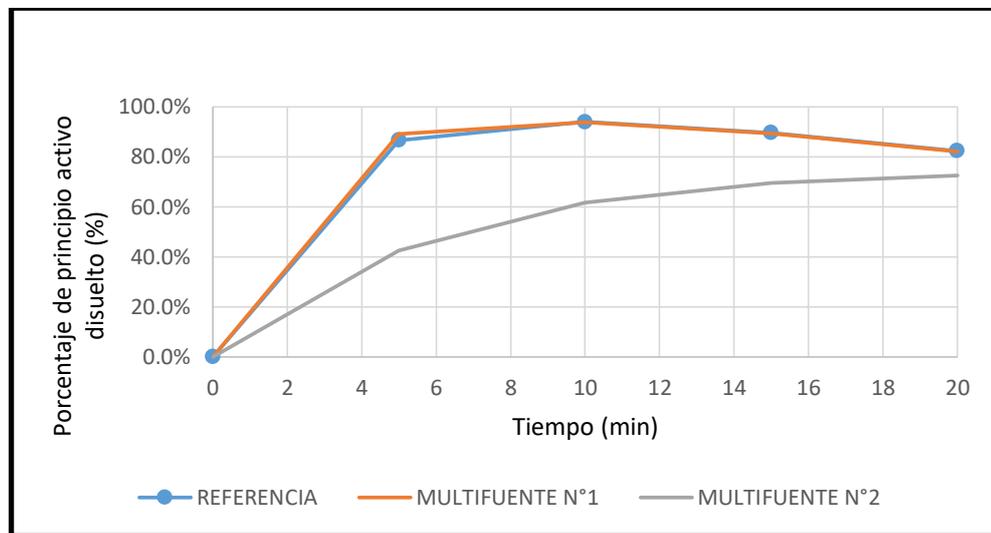
En el grafico N°2 se visualizan los resultados de los porcentajes de principio activo liberado de los medicamentos de prueba y el de referencia en medio de disolución a pH 1,2 correspondientes a la Etapa III del desarrollo de los perfiles de disolución.



**Grafico N°3.** Perfil de disolución de las diferentes formulaciones de Ácido acetilsalicílico tabletas a pH 4,5

Fuente: elaboración propia

En el grafico 3 se visualizan los resultados de los porcentajes de principio activo liberado de los medicamentos de prueba y el de referencia en medio de disolución a pH 4,5 correspondientes a la Etapa III del desarrollo de los perfiles de disolución.



**Grafico N°4.** Perfil de disolución de las diferentes formulaciones de Ácido acetilsalicílico tabletas a pH 6,8

Fuente: elaboración propia

En el grafico 4 se visualizan los resultados de los porcentajes de principio activo liberado de los medicamentos de prueba y el de referencia en medio de disolución a pH 6,8 correspondientes a la Etapa III del desarrollo de los perfiles de disolución.

**Tabla N°7.** Porcentaje promedio liberado de ácido acetilsalicílico;  
 resultado  $f_2$

	Medicamento Multifuyente N°1 ( $f_2$ )	Medicamento Multifuyente N°2 ( $f_2$ )
Medio de disolución pH 1,2	No aplica*	No aplica*
Medio de disolución pH 4,5	No aplica*	26,44
Medio de disolución pH 6,8	No aplica*	26,48
<b>Resultado</b>	Equivalente	No equivalente

Fuente: elaboración propia

( $50 \leq f_2 \leq 100$ )

(\*) Disolución muy rápida no se efectúa el cálculo  $f_2$

En la tabla 7 se presentan los resultados de liberación de principio activo de Ácido acetilsalicílico según factor de similitud  $f_2$  que reflejan que solo los perfiles de disolución del Medicamento Multifuyente N°1 son similares al producto de referencia

## 5.2. Discusión de los resultados

En el marco de lo establecido según la Farmacopea Americana (USP 40), referente al control de calidad de ácido acetilsalicílico 100 mg tabletas, se obtuvieron resultados conformes en cuanto a identificación, cuantificación, uniformidad de unidades de dosificación y disolución del principio activo. Además se cumplió con el requisito de la OMS para la realización de los perfiles de disolución ya que la variación del porcentaje de contenido de principio activo entre el medicamento de referencia y los multifuentes no fue mayor a 5%<sup>36</sup>.

En la evaluación del control de calidad para los ensayos requeridos fueron conformes para las tres muestras a diferencia del Estudio Biofarmacéutico comparativo de tabletas de Ácido acetilsalicílico disponibles en el mercado colombiano realizado por Osorio M., Mercado J., Matiz G y León G realizado en Colombia en el año 2016 donde se encontró que uno de los cinco medicamentos en estudio era deficiente para el ensayo de disolución<sup>16</sup>.

Los resultados obtenidos de Ácido acetilsalicílico 100 mg tableta en medio de disolución a pH 1,2 demostraron que es un principio activo de rápida disolución como se establece en el grupo I del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB) según la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA). La biodisponibilidad del medicamento no se ve afectada por la disolución ya que se encontró resultado mayores al 85% en pH 1,2 en 15 minutos <sup>38</sup>. Este resultado es similar al obtenido en el estudio de Equivalencia terapéutica de tabletas de diazepam dispensadas en la ciudad de Ica realizada por Herrera O. y Grande M. en el año 2012 donde se encontró una disolución muy rápida en este medio de disolución ácido<sup>12</sup>.

Los resultados que se obtuvo en los perfiles de disolución mostraron que el medicamento multifuente N°2, evidenció una lenta disolución a pH 4,5 y 6,8 en comparación con el medicamento multifuente N°1. La diferencia puede ser a causa de las diferentes formulaciones y por ende el uso variado de excipientes en las tabletas de ácido acetilsalicílico según la farmacopea americana (USP 40) <sup>40</sup>. El comportamiento deficiente en cuanto a la liberación del principio activo en estos dos medios de disolución tienen una similitud a los resultados obtenidos en el estudio de Equivalencia terapéutica de tabletas de diazepam dispensadas en la ciudad de Ica realizada por Herrera O. y Grande M. en el año 2012 <sup>12</sup>. Por el contrario en el estudio de Bioequivalencia del ibuprofeno genérico 400 mg tabletas realizado por Villalva O., Grande M., Ortiz J., Isasi J., Yantas D., y Fiestas V. en la Ciudad de Lima en el año 2007, donde se encontró que las dos formulaciones en estudio mostraron una disolución muy rápida en medio de disolución a pH 6,8 <sup>14</sup>.

En los estudios realizados con perfiles de disolución se encontraron diferencias significativas del medicamento multifuente N°2 lo que puede indicar alguna alteración en su biodisponibilidad como se detalla en otras investigaciones realizadas haciendo la correlación *in vitro in vivo* según Amidon G., Lennernas H., Shah V. y Crison J en sus Teorías básicas para la Clasificación Biofarmacéutica de Drogas <sup>43</sup>.

Al evaluar los valores f2 se encontró que las dos formulaciones que formaron parte del estudio de ácido acetilsalicílico 100 mg tabletas a pH 4,5 y pH 6,8; en los perfiles de disolución reflejan no ser equivalentes al medicamento de referencia por lo tanto no son intercambiables. Resultado similar al estudio de Calificación de la equivalencia farmacéutica *in vitro* por la metodología HPLC de cuatro

medicamentos conteniendo paracetamol, clorfenamina maleato y fenilefrina en tabletas realizado por Samaniego J. y Arias G. en la ciudad de Lima en el año 2016, donde se encontró que dos de ellas estuvieron fuera de los rangos establecidos al comparar sus perfiles de disolución<sup>10</sup>. Así también no presentó equivalencia *in vitro* en el estudio de equivalencia *in vitro* de ciclosporina en cápsulas de gelatina blanda empleadas en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins, realizado por Aliaga R. y Pozo T., en la Ciudad de Lima en el año 2010, al compararlo con el medicamento de referencia<sup>13</sup>.

## CONCLUSIONES

1. Se determinó la equivalencia terapéutica del medicamento multifuente 1 que contiene Ácido acetilsalicílico 100 mg en tableta y para ello se realizó el estudio comparativo con el de referencia utilizando el factor de similitud  $f_2$ .
2. Al determinar los parámetros fisicoquímicos de calidad de ambos medicamentos multifuente y referencia que contienen Ácido acetilsalicílico 100 mg en tableta y compararlos con los ensayos establecidos según la farmacopea americana (USP 40) que fueron los de identificación, contenido, disolución y uniformidad de unidades de dosificación, no se encontró diferencias significativas para las tres muestras analizadas, sin embargo el análisis de contenido que se realiza de forma rutinaria en control de calidad es de 90 a 110 %, no aplica en este caso ya que en perfiles de disolución se maneja un rango más estricto que es menor al 5 % encontrándose los tres medicamentos en estudio dentro de las especificaciones.
3. Al efectuar la validación de la metodología analítica por espectrofotometría uv-vis en los perfiles de disolución se realizó la verificación de la linealidad, robustez, exactitud, precisión y la influencia del sistema de filtración para los medicamentos multifuente y referencia, teniendo en cuenta las recomendaciones de la farmacopea americana (USP 40) Organización Mundial de la Salud (OMS) y Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) encontrándose los parámetros dentro del rango establecido.
4. Los perfiles de disolución se realizaron en los tres medios de disolución a pH fisiológico donde se evaluó el porcentaje de liberación de principio activo, comparando los medicamentos en

estudio y referencia, encontrándose a pH 1,2 una disolución muy rápida en multifuente 1 y 2 obteniendo más del 85% de principio activo en 15 minutos no aplicando realizar la evaluación de similitud. a pH 4,5 y 6,8 se encontró que el multifuente 1 es de muy rápida disolución y el multifuente 2 no presenta perfiles similares.

5. Al establecer y comparar las diferencias de los perfiles de disolución de los medicamentos multifuente 1, 2 y referencia teniendo en cuenta el cálculo estadístico del factor de similitud  $f_2$ . Se tuvo como resultado que el multifuente 1 por presentar una disolución muy rápida no aplicó evaluar la similitud de los perfiles. En cuanto a multifuente 2 no presenta perfiles de disolución similares al de referencia.

## RECOMENDACIONES

- Promover los estudios de equivalencia terapéutica de los productos multifuentes en nuestro país por parte de los profesionales Químicos Farmacéuticos quienes son los que tienen mayor conocimiento sobre el medicamento para así poder garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los fármacos que van a ser administrados a nuestra población .
- A la Autoridad Sanitaria, exigir la promulgación de la normativa de intercambiabilidad por ser de interés en salud pública como se realiza en gran parte de países de América Latina
- A los laboratorios farmacéuticos, tener en cuenta al menos la evaluación de la equivalencia *in vitro* en el desarrollo del medicamento.
- A las entidades públicas de salud, que durante el proceso de licitación en la compra de medicamentos evalúen los criterios de equivalencia terapéutica para la confiabilidad de la eficacia a los pacientes.
- A la Autoridad Sanitaria, que haga de conocimiento público la información sobre los medicamentos que si cumplen con la determinación de la equivalencia terapéutica con el fin de brindar una alternativa segura y confiable.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Medina, A. Bioexenciones y estudios de bioequivalencia *In vitro*. Revista electrónica del Centro de la ciencia y la investigación farmacéutica. 2009; 5: 9. Disponible en: <http://www.clinicaces.com/userfiles//Magazine-CECIF-No20-5-Feb-Mar-2009.pdf>
2. Aravena V, Calero C, Martínez O, Navarro M, Villareal R. Desarrollo del medicamento genérico en el Perú. Editorial Cordillera – Universidad ESAN. Lima, 2008.
3. Villar A, Valladares G, Castro J, Flores V, Quispe P, Arisaca C. Asistencia técnica para la elaboración de la propuesta de estrategias para medicamentos genéricos. Lima, Organización Panamericana de la Salud; 2010.
4. Ministerio de Salud Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas. Directiva Sanitaria que regula los estudios de equivalencia terapéutica para demostrar la Intercambiabilidad de medicamentos. Disponible en: [http://www.digemid.minsa.gob.pe//PDF/Publicaciones/Documentos Consulta/P08\\_2014-10 27\\_Directiva\\_Equivalencia.pdf](http://www.digemid.minsa.gob.pe//PDF/Publicaciones/Documentos Consulta/P08_2014-10 27_Directiva_Equivalencia.pdf).
5. Placencia MD. La Bioequivalencia como requisito de calidad de los medicamentos genéricos/multifunte: estudio comparativo en países latinoamericanos. [Tesis doctoral]. Facultad de Farmacia y Bioquímica. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. 2010.
6. Reglamento para el Registro, Control y vigilancia sanitaria de productos farmacéuticos, dispositivos médicos y productos sanitarios. Decreto Supremo N° 016–2011-SA. Diario El Peruano. Publicado el 27 de Julio del 2011. Lima. [En línea] último acceso 20

de enero de 2012. Disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/normatividad/DS016-2011-MINSA.pdf>

7. Katia L., Lisete D. Monteverde, José R. Juárez. Intercambiabilidad de medicamentos multifuente en el Perú: Necesidad de establecer una directiva técnica. *Ciencia e Investigación* 2013; 16(2): 64-67
8. Sadic J, Borgström A, Manjer J, Toth E, Lindell G. Bleeding peptic ulcer time trends in incidence, treatment and mortality in Sweden. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2009;30:392-398.
9. Velázquez O. Evidencias para el uso combinado de ácido acetilsalicílico (aspirina) y clopidrogel en síndromes coronarios agudos. *Invest. Clín. Venezuela.* 2017; 58(1): 79-91
10. Samaniego J., Arias G. Calificación de la equivalencia farmacéutica in vitro por la metodología HPLC de cuatro medicamentos conteniendo paracetamol, clorfenamina maleato y fenilefrina clorhidrato en tabletas. *Rev. Soc. Quím. Perú.* 2016; 82 (4): 415-430
11. Alayo F., Gerónimo D. Comparación de perfiles de disolución de ciprofloxacino en tabletas 500 mg multifuente e innovador. [Tesis Bachiller]. Trujillo. Perú. Universidad Nacional de Trujillo. 2016
12. Herrera O., Grande M., Equivalencia terapéutica de tabletas de diazepam dispensadas en la ciudad de Ica. *Rev. Med Hered. Perú* 2012; 23(3): 154-159
13. Aliaga R., Pozo T. Estudio de equivalencia in vitro de ciclosporina en cápsulas de gelatina blanda empleadas en el HNERM. [Tesis Pre grado]. Lima. Perú. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. 2010

14. Villalva O., Grande M., Ortiz J., Isasi J., Yantas D., Fiestas V. Estudio de bioequivalencia del ibuprofeno genérico 400 mg tabletas. Rev. Perú. med. exp. salud pública. Perú. 2007; 24(4): 356-362
15. Matiz G., Rodríguez E., Osorio M. Estudio comparativo de la calidad biofarmacéutica de marcas comerciales y multifuente de tabletas de ibuprofeno en el mercado colombiano. Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm. Colombia. 2017; 46(1): 61-83
16. Osorio M., Mercado J., Matiz G., Méndez G. Estudio biofarmacéutico comparativo de tabletas de ácido acetilsalicílico disponibles en el mercado colombiano. Rev. Cubana Med. Colombia. 2016; 49(4)
17. Fawzia K., Mingzhong L., Walkiria S. Comparison of *In vitro* dissolution tests for commercially available aspirin tablets. Dissolution Technol. 2013.
18. Mendes O., Borges E., Evaluación de calidad de muestras de comprimidos de aspirina genéricos y similares (500 mg) comercializados en Brasil. Rev. Bras. Farm. Brasil. 2013; 94(1): 35-40
19. Bamigbola E., Ibrahim M., Attama A. Comparative *in vitro* dissolution assessment of soluble and plain brands of aspirin tablets marketed in Nigeria. Sci. Res. Essays. Nigeria 2009; 4(11): 1412-1414
20. Organización Mundial de la Salud. Estrategia farmacéutica de la OMS: Informe sobre los progresos realizados. 56ª Asamblea mundial de la salud. Marzo 2003

21. Organización Mundial de la Salud. Estrategia revisada en materia de medicamentos. Informe de la Secretaría. 54<sup>a</sup> Asamblea mundial de la salud. Abril 2001.
22. World Health Organization. Quality assurance of pharmaceuticals. A compendium of guidelines and related materials. Vol. 1. 1997
23. Sapag-Hagar M. El farmacéutico y la ética: al encuentro de una conciencia. Anales de la academia de ciencias farmacéuticas de Chile 1997; 1: 97.
24. Moreno E. Aspectos éticos de los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia de productos farmacéuticos contenidos en las legislaciones de América Latina. Acta Bioethica. Chile. 2004;X(2): 247-259
25. Genéricos y Bioequivalencia: balances y perspectivas en América latina. Acción Internacional para la Salud. 2004. Disponible en : <http://www.med-informatica.com/TERAPEUTICA-STAR-GenericosBioequivalenciaAIS2004.pdf>
26. Poder Legislativo. Congreso de la república. Ley 29459: Ley de los productos farmacéuticos, dispositivos médicos, y productos sanitarios. Pub. Diario El Peruano. 2009.
27. Zavaleta A, Salas M, Zavaleta C. Bioequivalencia de medicamentos *in vivo* e *in vitro* (Bioexención). DIAGNÓSTICO. Perú. 2016; 55(1):17-27
28. Fagiolino P., Eiraldi R., Vásquez M. Intercambiabilidad de medicamentos. bioequivalencia y equivalencia terapéutica. Acta Farm. Bonaerense. Argentina. 2005; 24(2):179-189. Disponible en: [www.latamjpharm.org/trabajos/.../LAJOP\\_24\\_2\\_1\\_3\\_A5AX2GY1VB.pdf](http://www.latamjpharm.org/trabajos/.../LAJOP_24_2_1_3_A5AX2GY1VB.pdf)

29. Delgado S., Puigventos L., Pinteño B., Bosch V. Equivalencia terapéutica: conceptos y niveles de evidencia. Medicina Clínica. 2007; 129(19). Disponible en: [www.wlsevier.es/.../equivalencia-terapeutica-concepto-niveles-evidencia](http://www.wlsevier.es/.../equivalencia-terapeutica-concepto-niveles-evidencia).
30. Tamosiunas G. Equivalencia terapéutica. Introducción. Parte 1ª. en farmacología-equivalencia terapéutica. Disponible en: [www.boletinfarmacologia.hc.edu.uy/index.php?option=com](http://www.boletinfarmacologia.hc.edu.uy/index.php?option=com).
31. OPS/OMS. Guía para la implementación de estrategias de medicamentos genéricos en los países de América latina y el caribe como mecanismo para mejorar el acceso a medicamentos. Serie Técnica: Medicamentos Esenciales, Políticas Farmacéuticas, junio 2011. Disponible en: [www.aps.who.int/medicinedocs/documents/s19196es/s19196es.pdf](http://www.aps.who.int/medicinedocs/documents/s19196es/s19196es.pdf).
32. Centro de información de medicamentos. Definiciones. Argentina. 2008. Disponible en: [www.cime.fcq.unc.edu.ar/Manual%20para%20profesionales4-Definiciones.pdf](http://www.cime.fcq.unc.edu.ar/Manual%20para%20profesionales4-Definiciones.pdf).
33. Gonzales S. Equivalencia Terapéutica: importancia en la práctica clínica. Boletín farmacoterapéutico de Castilla-La Mancha. 2012.; XII (4): 1-8. Disponible en: [www.sescam.castillalamancha.es/sites/sescam.../equivalencia\\_terapeutica.pdf](http://www.sescam.castillalamancha.es/sites/sescam.../equivalencia_terapeutica.pdf).
34. Juárez J. ¿Por qué la necesidad de realizar estudios de Bioequivalencia? UNMSM. Cienc. Invest. Perú. 2014; 17(2): 61-63
35. Guerra P., Lubomirov R. Medicamentos genéricos y estudios de bioequivalencia. Manual Normon. 8ª Ed. Madrid. 2007.

36. US Food And Drug Administration. Guía para la Industria exención de los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia *in vivo* para formas posológicas orales sólidas de liberación inmediata en base a un sistema de clasificación de biofarmacéuticas. 2010. Disponible en <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm201453.htm>
37. Agencia Europea de Medicamentos (EMA). Guideline on the investigation of bioequivalence. 2010. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2010/01/WC500070039.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500070039.pdf).
38. US Food And Drug Administration. Guía para la industria: Estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia para productos farmacéuticos administrados oralmente-consideraciones generales. Octubre 2000. Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm201469.htm>
39. World Health Organization. Proposal to waive in vivo bioequivalence requirements for WHO model list of essential medicines immediate-release, solid oral dosage forms. Technical Report Series, No. 937, 2006. [Acceso 09 de abril del 2016]. Disponible en: [http://apps.who.int/prequal/info\\_general/documents/TRS937/WHO\\_TRS\\_937\\_\\_annex8\\_eng.pdf](http://apps.who.int/prequal/info_general/documents/TRS937/WHO_TRS_937__annex8_eng.pdf)
40. The United States Pharmacopeia Convention. Farmacopea de los Estados Unidos de América. USP 40- NF 35. Estados Unidos de América. United Book Press. 2016.
41. Instituto de Salud Pública de Chile, Guía Técnica G-BIOF 02: Bioexención de los estudios de biodisponibilidad/bioequivalencia para establecer equivalencia terapéutica de formas farmacéuticas

sólidas orales, Chile: Instituto de Salud Pública de Chile, 2007.  
[Acceso 09 de abril del 2016]. Disponible en:  
<http://www.ispch.cl/sites/default/files/G-BIOF%2002.pdf>.

42.Skoog, D., Leary J., Holler F. Principios de análisis instrumental, 5°  
ed.; Ed. McGraw-Hill. 1998, 353-367.

43.Amidon GL, Lennernäs H, Shah VP, Crison JR. A theoretical basis  
for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of in vitro  
drug product dissolution and in vivo bioavailability. Pharm Res. 1995;  
12(3):413 - 20.

# **ANEXOS**

**Anexo N°1: Informe de ensayos Fisicoquímicos del Control de calidad realizados a los medicamentos de multifuente y referencia.**

ENSAYO DE IDENTIFICACIÓN DE ÁCIDO ACETILSALICÍLICO									
Norma Técnica : USP 40									
<b>METODO A</b>	REACCIÓN DE COLOR								
<b>RESULTADO :</b>	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 40%;">PRODUCTO</th> <th>RESULTADO</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>MEDICAMENTO REFERENCIA</td> <td>Se produce una coloración rojo violácea en presencia de cloruro ferrico SR</td> </tr> <tr> <td>MEDICAMENTO MULTIFUENTE N°1</td> <td>Se produce una coloración rojo violácea en presencia de cloruro ferrico SR</td> </tr> <tr> <td>MEDICAMENTO MULTIFUENTE N°2</td> <td>Se produce una coloración rojo violácea en presencia de cloruro ferrico SR</td> </tr> </tbody> </table>	PRODUCTO	RESULTADO	MEDICAMENTO REFERENCIA	Se produce una coloración rojo violácea en presencia de cloruro ferrico SR	MEDICAMENTO MULTIFUENTE N°1	Se produce una coloración rojo violácea en presencia de cloruro ferrico SR	MEDICAMENTO MULTIFUENTE N°2	Se produce una coloración rojo violácea en presencia de cloruro ferrico SR
PRODUCTO	RESULTADO								
MEDICAMENTO REFERENCIA	Se produce una coloración rojo violácea en presencia de cloruro ferrico SR								
MEDICAMENTO MULTIFUENTE N°1	Se produce una coloración rojo violácea en presencia de cloruro ferrico SR								
MEDICAMENTO MULTIFUENTE N°2	Se produce una coloración rojo violácea en presencia de cloruro ferrico SR								
<b>METODO B</b>	IDENTIFICACIÓN POR ABSORCIÓN EN EL INFRARROJO								
<table border="1" style="width: 80%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td>Compare - ESTANDAR AAS sp.</td> </tr> <tr> <td>File: Correlation: Factor: Result: Description: REFERENCIA</td> </tr> <tr> <td>MTA AAS TABLETAS 1019965.sp 0.9970 0.8723 Pass (&gt;0.970000)</td> </tr> </table>		Compare - ESTANDAR AAS sp.	File: Correlation: Factor: Result: Description: REFERENCIA	MTA AAS TABLETAS 1019965.sp 0.9970 0.8723 Pass (>0.970000)					
Compare - ESTANDAR AAS sp.									
File: Correlation: Factor: Result: Description: REFERENCIA									
MTA AAS TABLETAS 1019965.sp 0.9970 0.8723 Pass (>0.970000)									
<table border="1" style="width: 80%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td>Compare - ESTANDAR AAS sp.</td> </tr> <tr> <td>File: Correlation: Factor: Result: Description: MULTIFUENTE N°1</td> </tr> <tr> <td>0.9962 0.4757 Pass (&gt;0.970000)</td> </tr> </table>		Compare - ESTANDAR AAS sp.	File: Correlation: Factor: Result: Description: MULTIFUENTE N°1	0.9962 0.4757 Pass (>0.970000)					
Compare - ESTANDAR AAS sp.									
File: Correlation: Factor: Result: Description: MULTIFUENTE N°1									
0.9962 0.4757 Pass (>0.970000)									
<table border="1" style="width: 80%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td>Compare - ESTANDAR AAS sp.</td> </tr> <tr> <td>File: Correlation: Factor: Result: Description: MULTIFUENTE N°2</td> </tr> <tr> <td>ASALICTAL CUAL.sp 0.9900 0.9298 Pass (&gt;0.970000)</td> </tr> </table>		Compare - ESTANDAR AAS sp.	File: Correlation: Factor: Result: Description: MULTIFUENTE N°2	ASALICTAL CUAL.sp 0.9900 0.9298 Pass (>0.970000)					
Compare - ESTANDAR AAS sp.									
File: Correlation: Factor: Result: Description: MULTIFUENTE N°2									
ASALICTAL CUAL.sp 0.9900 0.9298 Pass (>0.970000)									
<b>RESULTADO :</b>	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 40%;">PRODUCTO</th> <th>RESULTADO</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>MEDICAMENTO REFERENCIA</td> <td>Se corresponden los espectros de la muestra y el estándar</td> </tr> <tr> <td>MEDICAMENTO MULTIFUENTE N°1</td> <td>Se corresponden los espectros de la muestra y el estándar</td> </tr> <tr> <td>MEDICAMENTO MULTIFUENTE N°2</td> <td>Se corresponden los espectros de la muestra y el estándar</td> </tr> </tbody> </table>	PRODUCTO	RESULTADO	MEDICAMENTO REFERENCIA	Se corresponden los espectros de la muestra y el estándar	MEDICAMENTO MULTIFUENTE N°1	Se corresponden los espectros de la muestra y el estándar	MEDICAMENTO MULTIFUENTE N°2	Se corresponden los espectros de la muestra y el estándar
PRODUCTO	RESULTADO								
MEDICAMENTO REFERENCIA	Se corresponden los espectros de la muestra y el estándar								
MEDICAMENTO MULTIFUENTE N°1	Se corresponden los espectros de la muestra y el estándar								
MEDICAMENTO MULTIFUENTE N°2	Se corresponden los espectros de la muestra y el estándar								
REALIZADO POR:	J. HUERTA								

**ENSAYO DE CONTENIDO DE ÁCIDO ACETILSALICÍLICO**

PRODUCTO:		Peso promedio				
	REFERENCIA	121.02	mg/tab			
	MULTIFUENTE N°1	179.70	mg/tab			
	MULTIFUENTE N°2	128.88	mg/tab			
METODO: <input checked="" type="checkbox"/> HPLC						
DATOS DEL ESTANDAR (ES)				CONDICIONES CROMATOGRÁFICAS		
Tipo:	Primario <input checked="" type="checkbox"/> Secundario <input type="checkbox"/> Working <input type="checkbox"/>	Primario <input type="checkbox"/> Secundario <input type="checkbox"/> Working <input type="checkbox"/>				
Nombre:	Ácido acetilsalicílico		Fase Móvil:	2.0 g Heptanosulfonato de sodio en 850 mL de agua y 150 mL de acetonitrilo pH 3,4		
Lote:	RO59RO		Columna cromatográfica:	L1 300 mm x 4,0 mm		
Peso ST	25.14			Flujo:	2.0 mL/min.	
Peso ST Control	25.85		L. onda:	280 nm		
Potencia (T/C):	99.90%		Vol. Iny.	10 µ L		
F. expira:	Vigente		Observación			
Almacenamiento:	15-25°C		-			
$\text{Ácido acetilsalicílico mg/tab} = \frac{\text{Área mp}}{\text{Área st}} \times \frac{\text{Peso std}}{50} \times \text{Pot St} \times \frac{20}{\text{Peso Mp}} \times \frac{10}{1} \times \text{Peso promedio}$						
St	Áreas	REFERENCIA	Peso	Áreas	RESULTADO:	
	507.2798	M-1	118.14 mg	495.28680	M-1	102.61 mg/tab
	501.6030			501.43045		
	498.4804		Promedio	498.35863	M-2	101.68 mg/tab
	498.7694					
	497.8118	M-2	119.02 mg	500.94910	Promedio	102.15 mg/tab
	494.7759			494.04742		102.15 %
Promedio	499.7867		Promedio	497.49826	RSD:	0.65 %
St Control	Áreas	MULTIFUENTE N°1	Peso	Áreas	RESULTADO:	
	516.1526	M-1	180.33 mg	509.16452	M-1	101.85 mg/tab
	512.1405			507.78644		
Promedio	514.1465		Promedio	508.47548	M-2	101.91 mg/tab
		M-2	180.42 mg	509.04819	Promedio	101.88 mg/tab
DST:	0.0477			508.99225		101.88 %
			Promedio	509.02022	RSD:	0.04 %
(Área ST C x Peso St x 100) - (Área ST x Peso St Control)						
		MULTIFUENTE N°2	Peso	Áreas	RESULTADO:	
		M-1	130.14 mg	501.31131	M-1	99.94 mg/tab
				502.83185		
			Promedio	502.07158	M-2	100.13 mg/tab
		M-2	130.89 mg	508.47903	Promedio	100.04 mg/tab
				503.34979		100.04 %
			Promedio	505.91441	RSD:	0.13 %
Diferencia vs Referencia 0.27 % Diferencia vs Referencia 2.11 %						
REALIZADO POR: J. HUERTA						

Statistic Report

Sequence table: C:\CHEM32\1\DATA\ESTABILIDAD\AASALICILICO\ECAASALIT 2017-08-17 16-36-05\ ECAASALIT.S  
 Data directory path: C:\CHEM32\1\DATA\ESTABILIDAD\AASALICILICO\ECAASALIT 2017-08-17 16-36-05\  
 Sequence Operator: M TORRES  
 Operator: G CHAVEZ  
 Method file name: C:\CHEM32\1\DATA\ESTABILIDAD\AASALICILICO\ECAASALIT 2017-08-17 16-36-05\

Run Location	Inj	Inj. Date/Time	File Name	Sample Name
1	01	1 2017-08-18 01:20:01 a.m.	SP7G170000026.D	5T
2	01	1 2017-08-18 01:40:50 a.m.	SP7G170000027.D	5T
3	01	1 2017-08-18 02:01:39 a.m.	SP7G170000028.D	5T
4	01	1 2017-08-18 02:22:27 a.m.	SP7G170000029.D	5T
5	01	1 2017-08-18 02:43:16 a.m.	SP7G170000030.D	5T
16	01	1 2017-08-18 09:19:17 a.m.	SP7G170000049.D	5T

Compound: ACIDO ACETILSALICILICO (Signal: WVD1 A, Wavelength=280 nm)

Run #	Type	RetTime [min]	Amount [%]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Width [min]	Symm.
1	SS	12.382	1.00000	507.27975	23.28176	0.3342	1.26
2	SS	12.225	9.94373e-1	501.80300	23.30506	0.3306	1.29
3	SS	12.164	9.92091e-1	498.48038	23.54497	0.3287	1.31
4	SS	12.124	9.94459e-1	498.78938	23.47978	0.3283	1.29
5	SS	12.122	9.94055e-1	497.81183	23.51102	0.3243	1.29
16	SS	12.259	9.99974e-1	494.77994	23.19545	0.3250	1.35

Mean: 12.213 9.94166e-1 499.78671 23.37901 0.3277 1.30  
 S.D.: 0.099 3.34882e-3 4.27069 1.54428e-1 3.88e-3 0.03  
 RSD: 0.814 3.38848e-1 8.54803e-1 6.60843e-1 1.1888 2.34  
 95% CI: 0.104 3.51437e-3 4.48182 1.82063e-1 4.05e-3 0.03

Statistic Report

Sequence table: C:\CHEM32\1\DATA\ESTABILIDAD\AASALICILICO\ECAASALIT 2017-08-17 16-36-05\ ECAASALIT.S  
 Data directory path: C:\CHEM32\1\DATA\ESTABILIDAD\AASALICILICO\ECAASALIT 2017-08-17 16-36-05\  
 Sequence Operator: M TORRES  
 Operator: G CHAVEZ  
 Method file name: C:\CHEM32\1\DATA\ESTABILIDAD\AASALICILICO\ECAASALIT 2017-08-17 16-36-05\

Run Location	Inj	Inj. Date/Time	File Name	Sample Name
6	03	1 2017-08-18 03:48:48 a.m.	SP7G170000033.D	REF N-1
7	03	2 2017-08-18 04:08:39 a.m.	SP7G170000034.D	REF N-1
8	04	1 2017-08-18 04:27:29 a.m.	SP7G170000035.D	REF N-2
9	04	2 2017-08-18 04:48:19 a.m.	SP7G170000036.D	REF N-2
10	05	1 2017-08-18 05:09:11 a.m.	SP7G170000037.D	MULTIF N-1
11	05	2 2017-08-18 05:30:01 a.m.	SP7G170000038.D	MULTIF N-1
12	06	1 2017-08-18 05:50:52 a.m.	SP7G170000039.D	MULTIF N-1
13	06	2 2017-08-18 06:11:43 a.m.	SP7G170000040.D	MULTIF N-1
14	07	1 2017-08-18 06:32:34 a.m.	SP7G170000041.D	MULTIF N-2
15	07	2 2017-08-18 06:53:24 a.m.	SP7G170000042.D	MULTIF N-2
16	08	1 2017-08-18 07:14:13 a.m.	SP7G170000043.D	MULTIF N-2
17	08	2 2017-08-18 07:35:02 a.m.	SP7G170000044.D	MULTIF N-2

Compound: ACIDO ACETILSALICILICO (Signal: WVD1 A, Wavelength=280 nm)

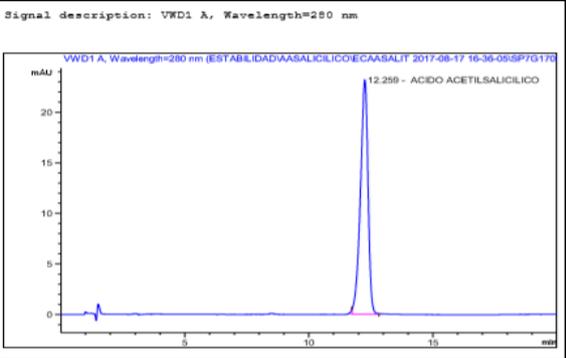
Run #	Type	RetTime [min]	Amount [%]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Width [min]	Symm.
6	SS	12.248	198.28479	498.28880	23.51447	0.3218	1.34
7	SS	12.297	200.74428	501.43048	24.24142	0.3288	1.30
8	SS	12.318	200.85838	500.94910	24.08721	0.3183	1.30
9	SS	12.350	197.89091	494.04742	23.88037	0.3301	1.35
10	SS	12.383	202.28088	509.18482	24.12808	0.3282	1.30
11	SS	12.340	201.70318	507.78644	23.90884	0.3285	1.28
12	SS	12.274	202.10008	509.04819	23.88188	0.3320	1.28
13	SS	12.240	202.07787	508.89228	23.89209	0.3315	1.28
14	SS	12.198	199.23003	501.31131	23.88821	0.3270	1.29
15	SS	12.384	199.83532	502.83189	23.30812	0.3319	1.29
16	SS	12.171	202.04987	508.47903	23.92816	0.3248	1.27
17	SS	12.200	200.01381	503.34979	23.87188	0.3251	1.33

Mean: 12.279 200.56958 503.88643 23.89188 0.3288 1.30  
 S.D.: 0.088 1.83728 5.30023 3.88984e-1 3.28e-3 0.03  
 RSD: 0.850 7.86444e-1 1.02288 1.84174 1.8232 2.34

Sample Summary

Sequence table: C:\CHEM32\1\DATA\ESTABILIDAD\AASALICILICO\ECAASALIT 2017-08-17 16-36-05\ ECAASALIT.S  
 Data directory path: C:\CHEM32\1\DATA\ESTABILIDAD\AASALICILICO\ECAASALIT 2017-08-17 16-36-05\  
 Logbook: C:\CHEM32\1\DATA\ESTABILIDAD\AASALICILICO\ECAASALIT 2017-08-17 16-36-05\ ECAASALIT.LOG  
 Sequence start: 2017-08-18 01:20:01 a.m.  
 Statistic report on calibration runs: 2  
 Statistic report on sample runs: 3  
 Sequence Operator: M TORRES  
 Operator: G CHAVEZ  
 Method file name: C:\CHEM32\1\DATA\ESTABILIDAD\AASALICILICO\ECAASALIT 2017-08-17 16-36-05\ ECAASALIT.M

Run Location	Inj	Sample Name	Sample Amt	Multip. *	File name	Col #	Page
1	01	1 5T	-	1.0000	SP7G170000026.D	1	-
2	01	1 5T	-	1.0000	SP7G170000027.D	1	-
3	01	1 5T	-	1.0000	SP7G170000028.D	1	-
4	01	1 5T	-	1.0000	SP7G170000029.D	1	-
5	01	1 5T	-	1.0000	SP7G170000030.D	1	-
6	03	1 REF N-1	-	200.4878	SP7G170000033.D	1	-
7	03	2 REF N-1	-	200.4878	SP7G170000034.D	1	-
8	04	1 REF N-2	-	200.8912	SP7G170000035.D	1	-
9	04	2 REF N-2	-	200.8912	SP7G170000036.D	1	-
10	05	1 MULTIF N-1 N-1	-	198.9236	SP7G170000037.D	1	-
11	05	2 MULTIF N-1 N-1	-	198.9236	SP7G170000038.D	1	-
12	06	1 MULTIF N-1 N-2	-	198.8210	SP7G170000039.D	1	-
13	06	2 MULTIF N-1 N-2	-	198.8210	SP7G170000040.D	1	-
14	07	1 MULTIF N-2 N-1	-	199.0234	SP7G170000041.D	1	-
15	07	2 MULTIF N-2 N-1	-	199.0234	SP7G170000042.D	1	-
16	08	1 MULTIF N-2 N-2	-	198.9939	SP7G170000043.D	1	-
17	08	2 MULTIF N-2 N-2	-	198.9939	SP7G170000044.D	1	-
18	01	1 5T	-	1.0000	SP7G170000049.D	1	-



**ENSAYO DE DISOLUCIÓN DE ÁCIDO ACETILSALICÍLICO**

PRODUCTO:	REFERENCIA
	MULTIFUENTE N°1
	MULTIFUENTE N°2

METODO:  Espectrofotometría UV Vis

DATOS DEL ESTANDAR (ES)					
Tipo:	Primario <input checked="" type="checkbox"/> Secundario <input type="checkbox"/> Working <input type="checkbox"/>	Primario <input type="checkbox"/> Secundario <input type="checkbox"/> Working <input type="checkbox"/>		Medio Disolución	Solución amortiguadora acetato 0,05 M
Nombre:	Ácido acetilsalicílico			Aparato	1 Canastillas
Lote:	R059RO				
Peso ST	47.12			Tiempo	30 minutos
Peso ST Control	46.52				
Potencia (T/C):	99.90%			L. onda:	280 nm
F. expira:	Vigente				
Almacenamiento:	15-25°C				

Ácido acetilsalicílico %:  $\frac{Abs\ mo}{Abs\ st} \times \frac{Peso\ std}{50} \times \frac{10}{50} \times Pot\ St \times \frac{500}{100} \times 100$

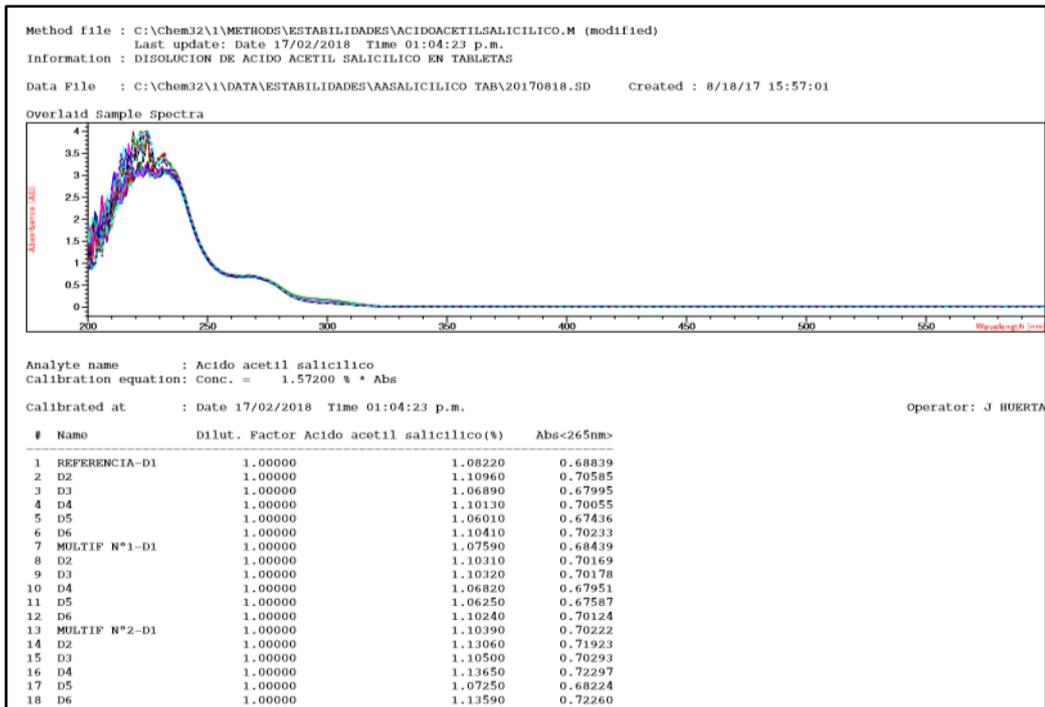
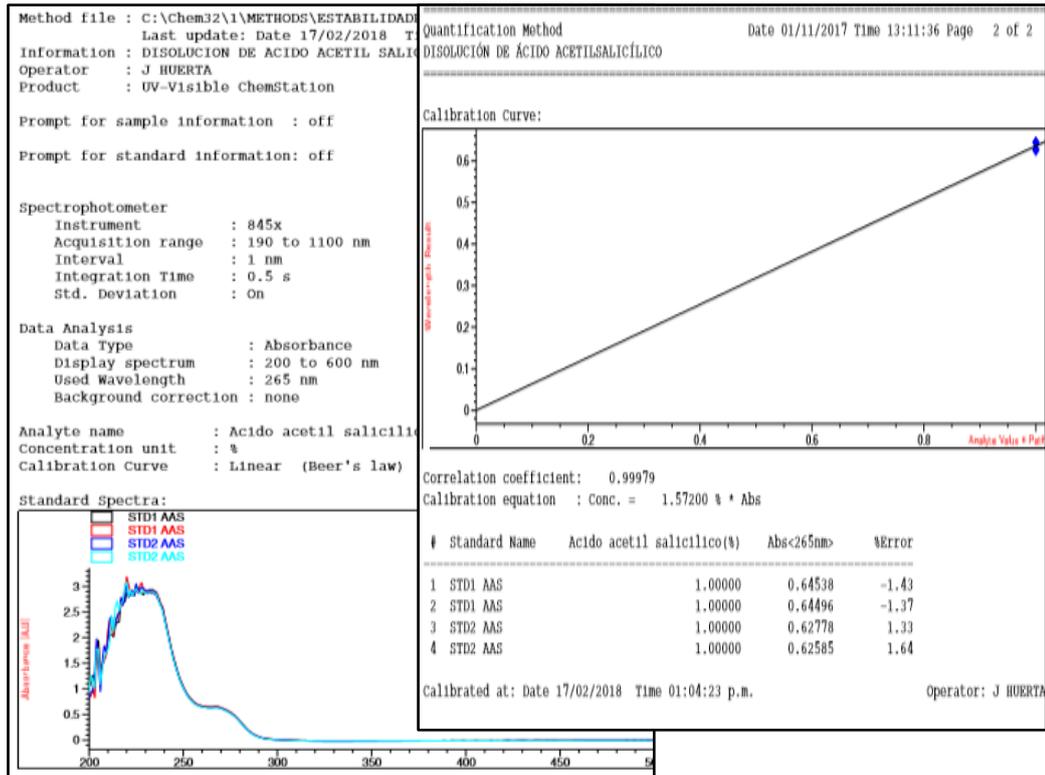
St1	Absorbancias	REFERENCIA	Absorbancias	RESULTADO:		
	0.64538	D-1	0.68839	D-1	100	%
	0.64496	D-2	0.70585	D-2	103	%
Promedio	0.64517	D-3	0.67995	D-3	99	%
		D-4	0.70055	D-4	102	%
St2 Control	0.62778	D-5	0.67436	D-5	98	%
	0.62585	D-6	0.70233	D-6	102	%
Promedio	0.6268			Promedio	101	%

DST: -1.5919

(Área ST C x Peso St x 100) - 100	MULTIFUENTE N°1	Absorbancias	RESULTADO:		
(Área ST x Peso St Control)	D-1	0.68439	D-1	100	%
	D-2	0.70169	D-2	102	%
	D-3	0.70178	D-3	102	%
	D-4	0.67951	D-4	99	%
	D-5	0.67587	D-5	99	%
	D-6	0.70124	D-6	102	%
			Promedio	101	%

MULTIFUENTE N°2	Absorbancias	RESULTADO:		
D-1	0.70222	D-1	102	%
D-2	0.71923	D-2	105	%
D-3	0.70293	D-3	103	%
D-4	0.72297	D-4	105	%
D-5	0.68224	D-5	100	%
D-6	0.72260	D-6	105	%
		Promedio	103	%

REALIZADO POR: J. HUERTA



UNIFORMIDAD DE UNIDADES DE DOSIFICACIÓN			
<b>Medicamento de Referencia</b>			
<b>Producto</b>	: Ácido acetilsalicílico 100 mg tableta.		
<b>Método</b>	: Variación de peso		
<b>Dosis y Proporción de Farmá</b>	<b>VP</b> =	$\geq 25 \text{ mg y } \geq 25\%$	
	<b>UC</b> =	$< 25 \text{ mg o } < 25\%$	
<b>PRINCIPIO ACTIVO</b>			
Contenido Teórico:	100.00 mg/tab	( 90% - 110% )	
Contenido Práctico:	102.15 mg/tab	102.2%	
	<b>1</b>	Peso (mg)	%
	<b>2</b>	119.83	101.9
	<b>3</b>	120.35	102.3
	<b>4</b>	121.62	103.4
	<b>5</b>	120.00	102.0
	<b>6</b>	119.45	101.6
	<b>7</b>	119.84	101.9
	<b>8</b>	119.86	101.9
	<b>9</b>	119.97	102.0
	<b>10</b>	121.02	102.9
	<b>10</b>	119.51	101.6
Promedio:	120.15	102.2	
	s	0.58	
	n	10	
	k	2.4	
	T	100	
<b>AV =  M - X  + ks</b>			
M (Caso 1) a aplicar cuando $T \leq 101,5\%$			
Si $98,5\% \leq X \leq 101,5\%$	---->	M = X	(AV = ks)
Si $X < 98,5\%$	---->	M = 98,5 %	(AV = 98,5 - X + ks)
Si $X > 101,5\%$	---->	M = 101,5 %	(AV = X - 101,5 + ks)
M (Caso 2) a aplicar cuando $T > 101,5\%$			
Si $98,5\% \leq X \leq T$	---->	M = X	(AV = ks)
Si $X < 98,5\%$	---->	M = 98,5 %	(AV = 98,5 - X + ks)
Si $X > T$	---->	M = T %	(AV = X - T + ks)
$AV \leq L1$ Donde $L1 = 15\%$ , entonces $AV \leq 15\%$			
En el Analisis:	<b>Caso 1</b>	y	<b>M = 101.</b>
	<b>AV = 2.0</b>		
	<b>Resultado = Cumple</b>		
Realizado por	: J Huerta		

UNIFORMIDAD DE UNIDADES DE DOSIFICACION			
<b>Medicamento multifuente N°1</b>			
<b>Producto</b>	: Ácido acetilsalicílico 100 mg tableta.		
<b>Método</b>	: Variación de peso		
<b>Dosis y Proporción de Farmá</b>	<b>VP</b> =	$\geq 25 \text{ mg y } \geq 25\%$	
	<b>UC</b> =	$< 25 \text{ mg o } < 25\%$	
<b>PRINCIPIO ACTIVO</b>			
Contenido Teórico:	100.00 mg/tab	( 90% - 110% )	
Contenido Práctico:	101.88 mg/tab	101.9%	
	<b>1</b>	Peso (mg)	%
	<b>2</b>	180.80	102.0
	<b>3</b>	181.45	102.4
	<b>4</b>	180.96	102.1
	<b>5</b>	180.77	102.0
	<b>6</b>	179.82	101.5
	<b>7</b>	177.94	100.4
	<b>8</b>	182.10	102.8
	<b>9</b>	180.74	102.0
	<b>10</b>	180.94	102.1
	<b>10</b>	179.73	101.4
Promedio:	180.53	101.9	
	s	0.64	
	n	10	
	k	2.4	
	T	100	
<b>AV =  M - X  + ks</b>			
M (Caso 1) a aplicar cuando $T \leq 101,5\%$			
Si $98,5\% \leq X \leq 101,5\%$	---->	M = X	(AV = ks)
Si $X < 98,5\%$	---->	M = 98,5 %	(AV = 98,5 - X + ks)
Si $X > 101,5\%$	---->	M = 101,5 %	(AV = X - 101,5 + ks)
M (Caso 2) a aplicar cuando $T > 101,5\%$			
Si $98,5\% \leq X \leq T$	---->	M = X	(AV = ks)
Si $X < 98,5\%$	---->	M = 98,5 %	(AV = 98,5 - X + ks)
Si $X > T$	---->	M = T %	(AV = X - T + ks)
$AV \leq L1$ Donde $L1 = 15\%$ , entonces $AV \leq 15\%$			
En el Analisis:	<b>Caso 1</b>	y	<b>M = 101.5</b>
	<b>AV = 1.9</b>		
	<b>Resultado = Cumple</b>		
Realizado por	: J Huerta		

UNIFORMIDAD DE UNIDADES DE DOSIFICACIÓN			
<b>Medicamento multifuente N°2</b>			
<b>Producto</b>	: Ácido acetilsalicílico 100 mg tableta.		
<b>Método</b>	: Variación de peso		
<b>Dosis y Proporción de Farmá</b>	<b>VP</b> =	$\geq 25 \text{ mg y } \geq 25\%$	
	<b>UC</b> =	$< 25 \text{ mg o } < 25\%$	
<b>PRINCIPIO ACTIVO</b>			
Contenido Teórico:	100.00 mg/tab	( 90% - 110% )	
Contenido Práctico:	100.04 mg/tab	100.0%	
	<b>1</b>	Peso (mg)	%
	<b>2</b>	128.80	100.2
	<b>3</b>	128.40	99.9
	<b>4</b>	127.51	99.2
	<b>5</b>	128.62	100.1
	<b>6</b>	129.54	100.8
	<b>7</b>	128.01	99.6
	<b>8</b>	129.36	100.7
	<b>9</b>	128.46	100.0
	<b>10</b>	127.10	98.9
	<b>10</b>	129.62	100.9
Promedio:	128.54	100.0	
	s	0.65	
	n	10	
	k	2.4	
	T	100	
<b>AV =  M - X  + ks</b>			
M (Caso 1) a aplicar cuando $T \leq 101,5\%$			
Si $98,5\% \leq X \leq 101,5\%$	---->	M = X	(AV = ks)
Si $X < 98,5\%$	---->	M = 98,5 %	(AV = 98,5 - X + ks)
Si $X > 101,5\%$	---->	M = 101,5 %	(AV = X - 101,5 + ks)
M (Caso 2) a aplicar cuando $T > 101,5\%$			
Si $98,5\% \leq X \leq T$	---->	M = X	(AV = ks)
Si $X < 98,5\%$	---->	M = 98,5 %	(AV = 98,5 - X + ks)
Si $X > T$	---->	M = T %	(AV = X - T + ks)
$AV \leq L1$ Donde $L1 = 15\%$ , entonces $AV \leq 15\%$			
En el Analisis:	<b>Caso 1</b>	y	<b>M = 100.04</b>
	<b>AV = 1.6</b>		
	<b>Resultado = Cumple</b>		
Realizado por	: J Huerta		

## Anexo N°2: Reporte de validación de los perfiles de disolución

<b>DESARROLLO DE LOS PARAMETROS DE VALIDACION</b>						
<b>1.- LINEALIDAD</b>		<b>Medio de Disolución pH 1.2</b>				
Cálculo de la Recta de Regresión:						
Ecuación de la Recta : $y = bx + a$						
Estándar : Ácido acetilsalicílico						
Potencia : 99.90 % T/C						
Equipo : Espectrofotometro UV-Vis						
<p><b>10%</b></p> <p>50.12 mg } → 50 mL</p> <p style="margin-left: 100px;">↓</p> <p style="margin-left: 100px;">1 → 50 mL</p> <p style="text-align: right;"><b>Concentración</b></p> <p style="text-align: right;">0.0200 mg/mL</p>						
<p><b>20%</b></p> <p>50.12 mg } → 50 mL</p> <p style="margin-left: 100px;">↓</p> <p style="margin-left: 100px;">2 → 50 mL</p> <p style="text-align: right;"><b>Concentración</b></p> <p style="text-align: right;">0.0401 mg/mL</p>						
<p><b>40%</b></p> <p>50.12 mg } → 50 mL</p> <p style="margin-left: 100px;">↓</p> <p style="margin-left: 100px;">4 → 50 mL</p> <p style="text-align: right;"><b>Concentración</b></p> <p style="text-align: right;">0.0802 mg/mL</p>						
<p><b>60%</b></p> <p>50.12 mg } → 50 mL</p> <p style="margin-left: 100px;">↓</p> <p style="margin-left: 100px;">6 → 50 mL</p> <p style="text-align: right;"><b>Concentración</b></p> <p style="text-align: right;">0.1203 mg/mL</p>						
<p><b>80%</b></p> <p>50.12 mg } → 50 mL</p> <p style="margin-left: 100px;">↓</p> <p style="margin-left: 100px;">8 → 50 mL</p> <p style="text-align: right;"><b>Concentración</b></p> <p style="text-align: right;">0.1604 mg/mL</p>						
<p><b>120%</b></p> <p>50.12 mg } → 50 mL</p> <p style="margin-left: 100px;">↓</p> <p style="margin-left: 100px;">12 → 50 mL</p> <p style="text-align: right;"><b>Concentración</b></p> <p style="text-align: right;">0.2406 mg/mL</p>						
	<b>10%</b>	<b>20%</b>	<b>40%</b>	<b>60%</b>	<b>80%</b>	<b>120%</b>
M1	0.09198	0.19096	0.36272	0.55172	0.75146	1.11500
M2	0.09062	0.19096	0.36248	0.55172	0.75027	1.11360
M3	0.09198	0.19108	0.36272	0.55230	0.75146	1.11360

Conc.	Dato (n)	x (mg/mL)	y	f (y/x)	Varianza (s <sup>2</sup> )
10%	1	0.020048	0.09198	4.588089	0.001534
	2	0.020048	0.09062	4.520251	
	3	0.020048	0.09198	4.588089	
20%	1	0.040096	0.19096	4.762570	0.000003
	2	0.040096	0.19096	4.762570	
	3	0.040096	0.19108	4.765563	
40%	1	0.080192	0.36272	4.523144	0.000003
	2	0.080192	0.36248	4.520152	
	3	0.080192	0.36272	4.523144	
60%	1	0.120288	0.55172	4.586659	0.000008
	2	0.120288	0.55172	4.586659	
	3	0.120288	0.55230	4.591480	
80%	1	0.160384	0.75146	4.685380	0.000018
	2	0.160384	0.75027	4.677960	
	3	0.160384	0.75146	4.685380	
120%	1	0.240576	1.11500	4.634710	0.000011
	2	0.240576	1.11360	4.628891	
	3	0.240576	1.11360	4.628891	
<b>SUMA</b>	<b>18</b>				<b>0.0016</b>

Regresión Lineal.

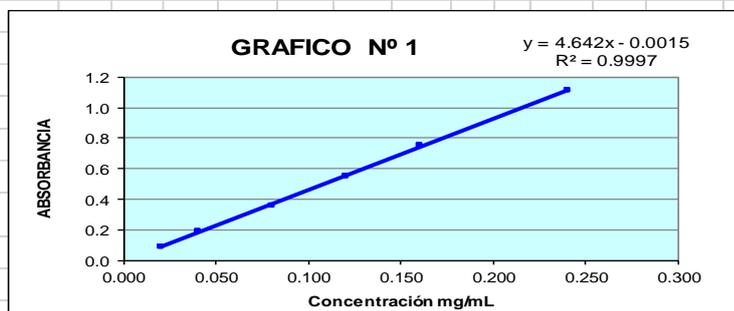
Ecuación de la Recta. Pendiente y Ordenada en el origen

$$b = 4.642$$

$$a = -0.0015$$

Ecuación obtenida:  $y = 4.642 x - 0.0015$

Representación gráfica de la Recta de Regresión (Ver Gráfico N° 1)



Coefficiente de correlación ( r ) y Coeficiente de Determinación ( r<sup>2</sup> )

Criterio de aceptación:

$$r > 0.9900$$

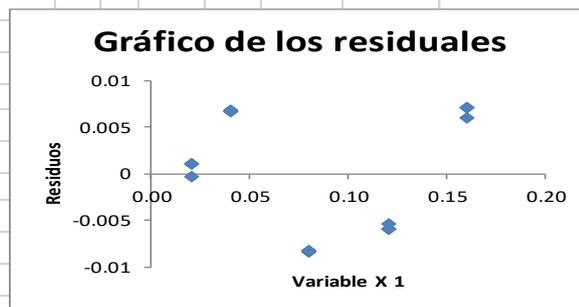
$$r^2 > 0.9800$$

Estadísticas de la regresión	
Coefficiente de correlación múltiple	<b>0.9997</b>
Coefficiente de determinación R <sup>2</sup>	<b>0.9993</b>
R <sup>2</sup> ajustado	0.9993
Error típico	0.0067
Observaciones	15

Varianza Residual Constante (Homoscedasticidad).

La distribución de los puntos en la representación de los residuales debería ser aleatoria y no reflejar ninguna tendencia.

Obs.	Pronóstico Y	Residuos
1	0.09091	0.001
2	0.09091	0.000
3	0.09091	0.001
4	0.18426	0.007
5	0.18426	0.007
6	0.18426	0.007
7	0.37096	-0.008
8	0.37096	-0.008
9	0.37096	-0.008
10	0.55766	-0.006
11	0.55766	-0.006
12	0.55766	-0.005
13	0.74436	0.007
14	0.74436	0.006
15	0.74436	0.007



Análisis de la Varianza: ANOVA.

a) Homogeneidad de Varianzas.

Planteamiento de Hipótesis para determinar si el factor concentración tiene influencia en los resultados.

H<sub>0</sub>: Las varianzas son semejantes.

H<sub>1</sub>: Las varianzas son diferentes.

Criterio de Aceptación:

Si  $G_{exp} < G_{tablas}$  para una probabilidad del 95%, se acepta la H<sub>0</sub> demostrando que las varianzas no son estadísticamente diferentes entre sí.

$$G_{exp} = \frac{s^2 \text{ máxima}}{s^2_1 + s^2_2 + s^2_3}$$

$$G_{exp} = \mathbf{0.97}$$

$$G_{tablas} = \mathbf{0.68}$$

Resultado: Como  $G_{exp} < G_{tablas}$ , se acepta la H<sub>0</sub>; las varianzas son homogéneas.

b)	ANOVA					
*	Planteamiento de la Hipótesis					
	$H_0 : \beta = 0$ El modelo lineal NO proporciona un buen ajuste a los datos.					
	$H_1 : \beta \neq 0$ El modelo lineal SI proporciona un buen ajuste a los datos.					
	Criterio de Aceptación :					
	Si $F_{exp} > F_{tablas}$ para una probabilidad del 95%, se rechaza la $H_0$ demostrando que el modelo lineal SI proporciona un buen ajuste a los datos.					
	Grados de libertad	Suma de cuadrados	Promedio de los cuadrados	$F_{exp}$	p-valor	$F_{tablas}$
Regresión	1	0.857471055	0.857471055	<b>19172.1</b>	5.47E-22	4.543
Residuos	13	0.000581424	4.47249E-05			
Total	14	0.858052479				
	Resultado :					
	Como $F_{exp} > F_{tablas}$ , no se acepta la $H_0$ ; el modelo lineal SI proporciona un buen ajuste a los datos.					
	Test de Linealidad					
a)	Coeficiente de Variación de los Factores de Respuesta ( f ) :					
	$f = \frac{y}{x}$					
	Criterio de Aceptación : $DSR \leq 2\%$					
	De la Tabla N° 2 : Media de f = 4.626					
	( Linealidad del Sistema ) $DSR = 1.80\%$					
b)	Significación estadística de la desviación estándar de la pendiente.					
	Test de Hipótesis para la Pendiente b:					
	$H_0 = "b"$ es estadísticamente igual a cero.					
	$H_1 = "b"$ es estadísticamente diferente de cero.					
	Criterio de aceptación:					
	Si $t_{exp} > t_{tabla}$ para una probabilidad del 95% ( $p=0.05$ ) y (n-2) grados de libertad, se rechaza la Hipótesis nula ( $H_0$ ), entonces "b" es estadísticamente diferente de cero.					
	El intervalo de confianza no incluye el cero.					
	Coeficientes	Error típico	Estadístico t	Probabilidad	Inferior 95%	Superior 95%
Pendiente ( b )	4.656	0.034	138.463	5.47E-22	<b>4.584</b>	<b>4.729</b>
			$t_{exp} =$	<b>138.463360</b>		
			$t_{tabla} =$	2.131		
	Resultado:					
	$t_{exp} > t_{tabla}$ para $p = 0.05$ y (n-2) grados de libertad, entonces se rechaza la hipótesis nula ( $H_0$ )					
	y "b" es significativamente diferente de cero.					

Test de Proporcionalidad.

Test de Hipótesis para el Intercepto a :

$H_0$  = "a" es estadísticamente igual a cero.

$H_1$  = "a" es estadísticamente diferente de cero.

Criterio de aceptación:

Si  $t_{exp} < t_{tabla}$  para una probabilidad del 95% ( $p=0.05$ ) y (n-2) grados de libertad, se acepta la Hipótesis nula ( $H_0$ ), entonces "a" es estadísticamente igual a cero.

El intervalo de confianza incluye el cero.

	Coefficientes	Error típico	Estadístico t	Probabilidad	Inferior 95%	Superior 95%
Intercepción (a)	-0.002439	0.003317	-0.735	4.75E-01	<b>-0.00960</b>	<b>0.00473</b>

$$t_{exp} = 0.735$$

$$t_{tabla} = 2.131$$

Resultado:

$t_{exp} < t_{tabla}$  para  $p=0.05$  y (n-2) grados de libertad, entonces se acepta la hipótesis nula ( $H_0$ ),

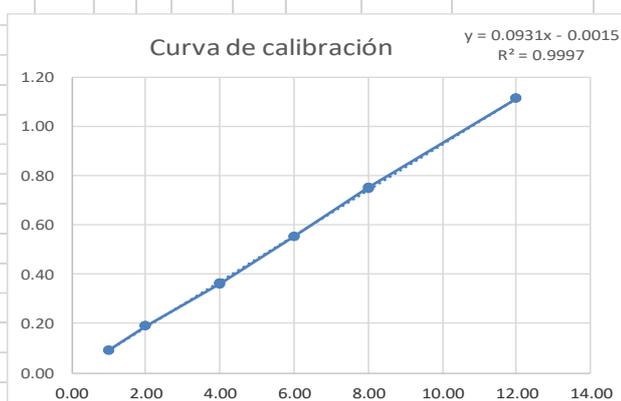
concluyendo que "a" es estadísticamente igual a cero.

Este intervalo de confianza del intercepto incluye el cero.

### EXACTITUD

Estandar : Ácido acetilsalicílico  
 Potencia : 99.90 % T/C  
 Peso St : 52.24 mg  
 Equipo : Espectrofotometro UV-Vis

Estandar	Con.	Absorbancias
ST 10%	1.00	0.09198
	1.00	0.09062
	1.00	0.09198
ST 20%	2.00	0.19096
	2.00	0.19108
	2.00	0.19108
ST 40%	4.00	0.36272
	4.00	0.36248
	4.00	0.36272
ST 60%	6.00	0.55172
	6.00	0.55230
	6.00	0.55172
ST 80%	8.00	0.75146
	8.00	0.75027
	8.00	0.75146
ST 120%	12.00	1.11500
	12.00	1.11360
	12.00	1.11360



$$x = \left( y + 0.00150 \right) / 0.0931$$

$$F = \frac{WSt}{50} \times 1 \times \frac{50}{Wmp} \times 50$$

MUESTRA	10%	60%	120%
M <sub>1</sub>	0.087379	0.56575	1.12930
M <sub>2</sub>	0.087601	0.56272	1.12750
M <sub>3</sub>	0.087877	0.56060	1.12780

TABLA N° 4. RESULTADOS DE EXACTITUD

Conc.	Ensayo	Añadido (mg)	Hallado (mg)	Recuperación %
10%	1	5.01	4.98	99.35
	2	5.02	4.98	99.20
	3	5.05	4.97	98.33
60%	1	28.22	28.20	99.92
	2	28.24	28.03	99.25
	3	28.23	27.93	98.94
120%	1	56.14	56.51	100.66
	2	56.80	55.77	98.18
	3	56.48	56.10	99.32

n : 9  
 Porcentaje de Recuperación : **99.24** %  
 Desviación Estándar Relativa : 0.76 %

**PRECISIÓN DEL MÉTODO**

Estándar : Ácido acetilsalicílico  
 Potencia : 99.9 % T/C  
 Peso : 50.12 mg  
 Equipo : Espectrofotometro UV-Vis

**REPETIBILIDAD DEL SISTEMA INSTRUMENTAL**

Lectura N°	Acido acetilsalicílico
	Absorbancia
1	0.84352
2	0.84455
3	0.84530
4	0.84373
5	0.84311
6	0.84279
PROMEDIO	0.84383
DSR (%)	0.11%

4.- INFLUENCIA DEL FILTRO												
Estándar	:	Ácido acetilsalicílico										
Potencia	:	99.9 %	T/C									
Peso St1	:	51.96	mg									
Peso St2	:	51.44	mg									
Equipo	:	Espectrofotometro UV-Vis										
Ácido acetilsalicílico %	:	$\frac{Abs_{mp}}{Abs_{st}}$	x	$\frac{Peso_{std}}{50}$	x	$\frac{10}{50}$	x	Pot St	x	$\frac{500}{100}$	x	100
<b>St1</b>	<b>Absorbancias</b>			<b>St2</b>	<b>Absorbancias</b>			DST:	1.0903			
	0.86499				0.86576							
	0.86576				0.86635				(Área ST C x Peso 100)			
Promedio	<b>0.86538</b>			Promedio	<b>0.86606</b>				(Área ST x Peso St Control)			
<b>Filtro 2,5 µm</b>	<b>Absorbancias</b>							<b>RESULTADO:</b>				
D-1	0.82524			D-1	99.00	%						
D-2	0.82579			D-2	99.07	%						
D-3	0.82562			D-3	99.05	%						
				Promedio	<b>99.04</b>	%						
<b>Filtro 0,45 µm</b>	<b>Absorbancias</b>							<b>RESULTADO:</b>				
D-1	0.82572			D-1	99.06	%						
D-2	0.82606			D-2	99.10	%						
D-3	0.82594			D-3	99.09	%						
				Promedio	<b>99.08</b>	%						
<b>Filtro 0,22 µm</b>	<b>Absorbancias</b>							<b>RESULTADO:</b>				
D-1	0.82635			D-1	99.13	%						
D-2	0.82630			D-2	99.13	%						
D-3	0.82650			D-3	99.15	%						
				Promedio	<b>99.14</b>	%						

5.- ESTABILIDAD										
Estándar	:	Ácido acetilsalicílico								
Potencia	:	99.9 % T/C								
Peso St1	:	52.96 mg								
Peso St2	:	52.44 mg								
Equipo	:	Espectrofotometro UV-Vis								
Ácido acetilsalicílico %	:	$\frac{Abs\ mp}{Abs\ st}$	x	$\frac{Peso\ std}{50}$	x	$\frac{10}{50}$	x	Pot St	x	$\frac{500}{100}$
<b>St1</b>	<b>Absorbancias</b>			<b>St2</b>	<b>Absorbancias</b>	DST: 1.0710				
	0.86499				0.86576					
	0.86576				0.86635	(Área ST C x Peso 100)				
Promedio	<b>0.86538</b>			Promedio	<b>0.86606</b>	(Área ST x Peso St Control)				
RESULTADO DE ANÁLISIS INICIAL										
<b>Muestras</b>	<b>Absorbancias</b>					<b>RESULTADO:</b>				
D-1	0.82524			D-1	100.91	%				
D-2	0.82153			D-2	100.45	%				
D-3	0.83450			D-3	102.04	%				
D-4	0.81536			D-4	99.70	%				
D-5	0.81235			D-5	99.33	%				
D-6	0.82562			D-6	100.95	%				
				Promedio	<b>100.56</b>	%				
Se almacenaron las muestras bajo condiciones de refrigeración 2°C a 8°C durante 24 horas y se procedió a realizar las lecturas nuevamente con estandares preparados recientemente										
Estándar	:	Ácido acetilsalicílico								
Potencia	:	99.9 % T/C								
Peso St1	:	50.84 mg								
Peso St2	:	50.43 mg								
Equipo	:	Espectrofotometro UV-Vis								
Ácido acetilsalicílico %	:	$\frac{Abs\ mp}{Abs\ st}$	x	$\frac{Peso\ std}{50}$	x	$\frac{10}{50}$	x	Pot St	x	$\frac{500}{100}$
<b>St1</b>	<b>Absorbancias</b>			<b>St2</b>	<b>Absorbancias</b>	DST: 0.8332				
	0.84780				0.84806					
	0.84806				0.84814	(Área ST C x Peso 100)				
Promedio	<b>0.84793</b>			Promedio	<b>0.84810</b>	(Área ST x Peso St Control)				

RESULTADO DE ANÁLISIS DESPUES DE 24 HORAS EN REFRIGERACIÓN

Muestras	Absorbancias	RESULTADO:	
D-1	0.82625	D-1	98.98 %
D-2	0.82657	D-2	99.02 %
D-3	0.82663	D-3	99.03 %
D-4	0.82395	D-4	98.71 %
D-5	0.82382	D-5	98.69 %
D-6	0.82425	D-6	98.74 %
		<b>Promedio</b>	<b>98.86 %</b>

RESULTADOS DE ESTABILIDAD

MUESTRA	DISOLUCION (%)		RSD
	INICIO	FINAL	%
D1	100.91	98.98	1.36
D2	100.45	99.02	1.01
D3	102.04	99.03	2.13
D4	99.70	98.71	0.70
D5	99.33	98.69	0.45
D6	100.95	98.74	1.56
PROMEDIO	100.56	98.86	<b>1.20%</b>
	$y_0$	$y_1$	<b><math> d_1 </math></b>
<b>RSD</b>	<b>1.11%</b>		



Conc.	Dato (n)	x (mg/mL)	y	f (y/x)	Varianza (s <sup>2</sup> )
10%	1	0.020060	0.06556	3.268195	0.000004
	2	0.020060	0.06563	3.271735	
	3	0.020060	0.06556	3.268195	
20%	1	0.040120	0.13095	3.263958	0.000001
	2	0.040120	0.13088	3.262213	
	3	0.040120	0.13095	3.263958	
40%	1	0.080240	0.26317	3.279786	0.000001
	2	0.080240	0.26304	3.278166	
	3	0.080240	0.26304	3.278166	
60%	1	0.120360	0.39566	3.287305	0.000010
	2	0.120360	0.39499	3.281738	
	3	0.120360	0.39566	3.287305	
80%	1	0.160480	0.52574	3.276047	0.000000
	2	0.160480	0.52574	3.276047	
	3	0.160480	0.52574	3.276047	
120%	1	0.240720	0.78880	3.276836	0.000002
	2	0.240720	0.78822	3.274427	
	3	0.240720	0.78880	3.276836	
<b>SUMA</b>	<b>18</b>				<b>0.00002</b>

Regresión Lineal.

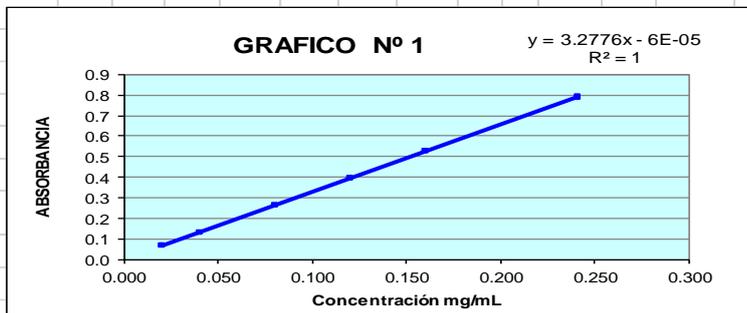
Ecuación de la Recta. Pendiente y Ordenada en el origen

$$b = 3.278$$

$$a = -0.0001$$

Ecuación obtenida:  $y = 3.278 x - 0.0001$

Representación gráfica de la Recta de Regresión (Ver Gráfico N° 1)



Coefficiente de correlación (r) y Coeficiente de Determinación (r<sup>2</sup>)

Criterio de aceptación:

$$r > 0.9900$$

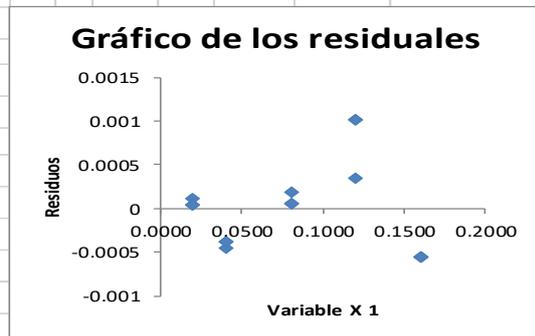
$$r^2 > 0.9800$$

Estadísticas de la regresión	
Coefficiente de correlación múltiple	<b>1.0000</b>
Coefficiente de determinación R <sup>2</sup>	<b>1.0000</b>
R <sup>2</sup> ajustado	1.0000
Error típico	0.0005
Observaciones	15

Varianza Residual Constante (Homoscedasticidad).

La distribución de los puntos en la representación de los residuales debería ser aleatoria y no reflejar ninguna tendencia.

Obs.	Pronóstico Y	Residuos
1	0.06551	0.000
2	0.06551	0.000
3	0.06551	0.000
4	0.13134	0.000
5	0.13134	0.000
6	0.13134	0.000
7	0.26299	0.000
8	0.26299	0.000
9	0.26299	0.000
10	0.39464	0.001
11	0.39464	0.000
12	0.39464	0.001
13	0.52629	-0.001
14	0.52629	-0.001
15	0.52629	-0.001



Análisis de la Varianza: ANOVA.

a) Homogeneidad de Varianzas.

Planteamiento de Hipótesis para determinar si el factor concentración tiene influencia en los resultados.

H<sub>0</sub>: Las varianzas son semejantes.

H<sub>1</sub>: Las varianzas son diferentes.

Criterio de Aceptación:

Si  $G_{exp} < G_{tablas}$  para una probabilidad del 95%, se acepta la H<sub>0</sub> demostrando que las varianzas no son estadísticamente diferentes entre sí.

$$G_{exp} = \frac{s^2 \text{ máxima}}{s^2_1 + s^2_2 + s^2_3}$$

$$G_{exp} = \mathbf{0.56}$$

$$G_{tablas} = \mathbf{0.68}$$

Resultado: Como  $G_{exp} < G_{tablas}$ , se acepta la H<sub>0</sub>; las varianzas son homogéneas.

b)	ANOVA					
*	Planteamiento de la Hipótesis					
	$H_0 : \beta = 0$ El modelo lineal NO proporciona un buen ajuste a los datos.					
	$H_1 : \beta \neq 0$ El modelo lineal SI proporciona un buen ajuste a los datos.					
	Criterio de Aceptación :					
	Si $F_{exp} > F_{tablas}$ para una probabilidad del 95%, se rechaza la $H_0$ demostrando que el modelo lineal SI proporciona un buen ajuste a los datos.					
	Grados de libertad	Suma de cuadrados	Promedio de los cuadrados	$F_{exp}$	p-valor	$F_{tablas}$
Regresión	1	0.426366271	0.426366271	<b>1505583</b>	2.64E-34	4.543
Residuos	13	3.68147E-06	2.8319E-07			
Total	14	0.426369953				
	Resultado :					
	Como $F_{exp} > F_{tablas}$ , no se acepta la $H_0$ ; el modelo lineal SI proporciona un buen ajuste a los datos.					
	Test de Linealidad					
a)	Coeficiente de Variación de los Factores de Respuesta ( f ) :					
	$f = \frac{y}{x}$					
	Criterio de Aceptación : $DSR \leq 2\%$					
	De la Tabla Nº 2 : Media de f = 3.275					
	( Linealidad del Sistema ) DSR = <b>0.22%</b>					
b)	Significación estadística de la desviación estándar de la pendiente.					
	Test de Hipótesis para la Pendiente b:					
	$H_0 = "b"$ es estadísticamente igual a cero.					
	$H_1 = "b"$ es estadísticamente diferente de cero.					
	Criterio de aceptación:					
	Si $t_{exp} > t_{tabla}$ para una probabilidad del 95% ( $p=0.05$ ) y (n-2) grados de libertad, se rechaza la Hipótesis nula ( $H_0$ ), entonces "b" es estadísticamente diferente de cero.					
	El intervalo de confianza no incluye el cero.					
		Coeficientes	Error típico	Estadístico t	Probabilidad	Inferior 95%
	Pendiente ( b )	3.281	0.003	1227.022	2.64E-34	<b>3.276</b>
						Superior 95%
						<b>3.287</b>
				$t_{exp} =$	<b>1227.021901</b>	
				$t_{tabla} =$	2.131	
	Resultado:					
	$t_{exp} > t_{tabla}$ para $p = 0.05$ y (n-2) grados de libertad, entonces se rechaza la hipótesis nula ( $H_0$ ) y "b" es significativamente diferente de cero.					

Test de Proporcionalidad.

Test de Hipótesis para el Intercepto a :

$H_0$  = "a" es estadísticamente igual a cero.

$H_1$  = "a" es estadísticamente diferente de cero.

Criterio de aceptación:

Si  $t_{exp} < t_{tabla}$  para una probabilidad del 95% ( $p=0.05$ ) y  $(n-2)$  grados de libertad, se acepta la Hipótesis nula ( $H_0$ ), entonces "a" es estadísticamente igual a cero.

El intervalo de confianza incluye el cero.

	Coefficientes	Error típico	Estadístico t	Probabilidad	Inferior 95%	Superior 95%
Intercepción (a)	-0.000313	0.000264	-1.185	2.57E-01	<b>-0.00088</b>	<b>0.00026</b>

$$t_{exp} = 1.185$$

$$t_{tabla} = 2.131$$

Resultado:

$t_{exp} < t_{tabla}$  para  $p=0.05$  y  $(n-2)$  grados de libertad, entonces se acepta la hipótesis nula ( $H_0$ ),

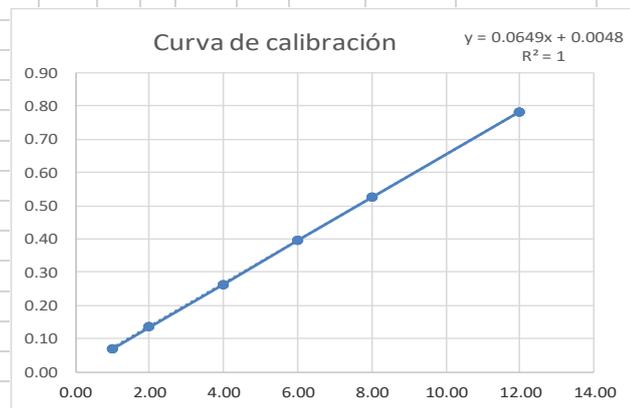
concluyendo que "a" es estadísticamente igual a cero.

Este intervalo de confianza del intercepto incluye el cero.

#### EXACTITUD

Estandar : Ácido acetilsalicílico  
 Potencia : 99.90 % T/C  
 Peso St : 50.16 mg  
 Equipo : Espectrofotometro UV-Vis

Estandar	Con.	Absorbancias
ST 10%	1.00	0.06856
	1.00	0.06893
	1.00	0.06856
ST 20%	2.00	0.13495
	2.00	0.13568
	2.00	0.13568
ST 40%	4.00	0.26357
	4.00	0.26304
	4.00	0.26304
ST 60%	6.00	0.39566
	6.00	0.39499
	6.00	0.39566
ST 80%	8.00	0.52574
	8.00	0.52574
	8.00	0.52574
ST 120%	12.00	0.78280
	12.00	0.78222
	12.00	0.78280



$$x = \frac{(y - 0.0048)}{0.0649}$$

$$F = \frac{WSt}{50} \times 1 \times \frac{50}{Wmp} \times 50$$

MUESTRA	10%	60%	120%
M <sub>1</sub>	0.068858	0.38688	0.78215
M <sub>2</sub>	0.068695	0.38694	0.78207
M <sub>3</sub>	0.068814	0.38722	0.78255

#### RESULTADOS DE EXACTITUD

Conc.	Ensayo	Añadido (mg)	Hallado (mg)	Recuperación %
10%	1	5.02	4.93	98.23
	2	5.00	4.94	98.77
	3	5.01	4.94	98.56
60%	1	27.22	27.12	99.64
	2	27.24	27.11	99.51
	3	27.23	27.14	99.65
120%	1	55.14	54.48	98.80
	2	55.15	54.46	98.76
	3	55.12	54.53	98.92

n : 9  
 Porcentaje de Recuperación : **98.98** %  
 Desviación Estándar Relativa : 0.51 %

#### PRECISIÓN DEL MÉTODO

Estándar : Ácido acetilsalicílico  
 Potencia : 99.9 % T/C  
 Peso : 50.24 mg  
 Equipo : Espectrofotometro UV-Vis

#### REPETIBILIDAD DEL SISTEMA INSTRUMENTAL

Lectura Nº	Acido acetilsalicílico
	Absorbancia
1	0.67237
2	0.67003
3	0.67195
4	0.67503
5	0.67237
6	0.67003
PROMEDIO	0.67196
DSR (%)	0.28%

**4.- INFLUENCIA DEL FILTRO**

Estándar : Ácido acetilsalicílico  
 Potencia : 99.9 % T/C  
 Peso St1 : 50.26 mg  
 Peso St2 : 50.20 mg  
 Equipo : Espectrofotometro UV-Vis

$$\text{Ácido acetilsalicílico \%} = \frac{\text{Abs mp}}{\text{Abs st}} \times \frac{\text{Peso std}}{50} \times \frac{10}{50} \times \text{Pot St} \times \frac{500}{100} \times 100$$

St1	Absorbancias
	0.65433
	0.65425
Promedio	<b>0.65429</b>

St2	Absorbancias
	0.66026
	0.65975
Promedio	<b>0.66001</b>

DST: 0.9940

(Área ST C x Peso 100)  
 (Área ST x Peso St Control)

Filtro 2,5 µm	Absorbancias
D-1	0.65568
D-2	0.65579
D-3	0.65579

RESULTADO:		
D-1	100.63	%
D-2	100.65	%
D-3	100.65	%
Promedio	<b>100.64</b>	%

Filtro 0,45 µm	Absorbancias
D-1	0.65372
D-2	0.65404
D-3	0.65422

RESULTADO:		
D-1	100.33	%
D-2	100.38	%
D-3	100.41	%
Promedio	<b>100.37</b>	%

Filtro 0,22 µm	Absorbancias
D-1	0.65439
D-2	0.65488
D-3	0.65510

RESULTADO:		
D-1	100.43	%
D-2	100.51	%
D-3	100.54	%
Promedio	<b>100.50</b>	%

**5.- ESTABILIDAD**

Estándar : Ácido acetilsalicílico  
 Potencia : 99.9 % T/C  
 Peso St1 : 50.26 mg  
 Peso St2 : 50.20 mg  
 Equipo : Espectrofotometro UV-Vis

$$\text{Ácido acetilsalicílico \%} = \frac{\text{Abs mp}}{\text{Abs st}} \times \frac{\text{Peso std}}{50} \times \frac{10}{50} \times \text{Pot St} \times \frac{500}{100} \times 100$$

St1	Absorbancias	St2	Absorbancias	DST:	0.9940
	0.65433		0.66026		
	0.65425		0.65975		(Área ST C x Peso 100)
Promedio	<b>0.65429</b>	Promedio	<b>0.66001</b>		(Área ST x Peso St Control)

**RESULTADO DE ANÁLISIS INICIAL**

Muestras	Absorbancias	RESULTADO:	
D-1	0.65568	D-1	100.63 %
D-2	0.65579	D-2	100.65 %
D-3	0.65579	D-3	100.65 %
D-4	0.64547	D-4	99.07 %
D-5	0.64312	D-5	98.71 %
D-6	0.65412	D-6	100.39 %
		Promedio	<b>100.02</b> %

Se almacenaron las muestras bajo condiciones de refrigeración 2°C a 8°C durante 24 horas y se procedió a realizar las lecturas nuevamente con estandares preparados recientemente

Estándar : Ácido acetilsalicílico  
 Potencia : 99.9 % T/C  
 Peso St1 : 49.84 mg  
 Peso St2 : 48.12 mg  
 Equipo : Espectrofotometro UV-Vis

$$\text{Ácido acetilsalicílico \%} = \frac{\text{Abs mp}}{\text{Abs st}} \times \frac{\text{Peso std}}{50} \times \frac{10}{50} \times \text{Pot St} \times \frac{500}{100} \times 100$$

St1	Absorbancias	St2	Absorbancias	DST:	0.6277
	0.64538		0.62778		
	0.64496		0.62585		(Área ST C x Peso 100)
Promedio	<b>0.64517</b>	Promedio	<b>0.62682</b>		(Área ST x Peso St Control)

RESULTADO DE ANÁLISIS DESPUES DE 24 HORAS EN REFRIGERACIÓN

Muestras	Absorbancias	RESULTADO:	
D-1	0.64453	D-1	99.48 %
D-2	0.64493	D-2	99.54 %
D-3	0.64502	D-3	99.56 %
D-4	0.64407	D-4	99.41 %
D-5	0.64406	D-5	99.41 %
D-6	0.63411	D-6	97.87 %
		Promedio	99.21 %

RESULTADOS DE ESTABILIDAD

MUESTRA	DISOLUCION (%)		DIFERENCIA
	INICIO	FINAL	
D1	100.63	99.48	0.81
D2	100.65	99.54	0.78
D3	100.65	99.56	0.77
D4	99.07	99.41	0.24
D5	98.71	99.41	0.50
D6	100.39	97.87	1.78
PROMEDIO	100.02	99.21	0.82%
	$y_0$	$y_1$	$ d_1 $
RSD	0.86%		



Conc.	Dato (n)	x (mg/mL)	y	f (y/x)	Varianza (s <sup>2</sup> )
10%	1	0.020080	0.06328	3.151444	0.000001
	2	0.020080	0.06330	3.152540	
	3	0.020080	0.06331	3.152789	
20%	1	0.040160	0.12675	3.156125	0.000002
	2	0.040160	0.12684	3.158367	
	3	0.040160	0.12684	3.158367	
40%	1	0.080320	0.25381	3.159985	0.000000
	2	0.080320	0.25389	3.160981	
	3	0.080320	0.25385	3.160483	
60%	1	0.120480	0.38014	3.155212	0.000001
	2	0.120480	0.38037	3.157122	
	3	0.120480	0.38024	3.156042	
80%	1	0.160640	0.50707	3.156561	0.000001
	2	0.160640	0.50717	3.157184	
	3	0.160640	0.50734	3.158242	
120%	1	0.240960	0.75960	3.152390	0.000000
	2	0.240960	0.75964	3.152556	
	3	0.240960	0.75970	3.152805	
<b>SUMA</b>	<b>18</b>				<b>0.0000</b>

Regresión Lineal.

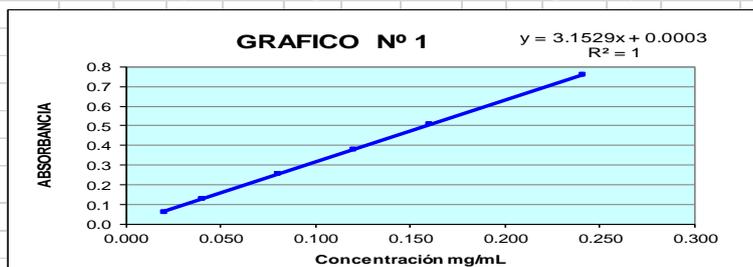
Ecuación de la Recta. Pendiente y Ordenada en el origen

$$b = 3.153$$

$$a = 0.0003$$

Ecuación obtenida:  $y = 3.153 x + 0.0003$

Representación gráfica de la Recta de Regresión (Ver Gráfico N° 1)



Coefficiente de correlación ( r ) y Coeficiente de Determinación ( r<sup>2</sup> )

Criterio de aceptación:  $r > 0.9900$

$r^2 > 0.9800$

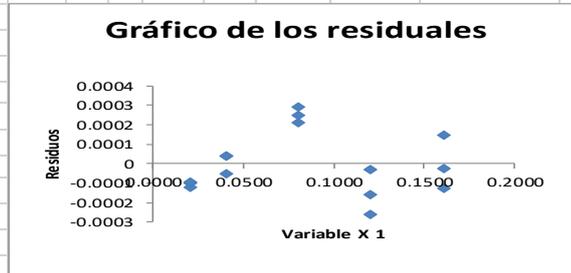
Estadísticas de la regresión

Coefficiente de correlación múltiple	<b>1.0000</b>
Coefficiente de determinación R <sup>2</sup>	<b>1.0000</b>
R <sup>2</sup> ajustado	1.0000
Error típico	0.0002
Observaciones	15

Varianza Residual Constante (Homoscedasticidad).

La distribución de los puntos en la representación de los residuales debería ser aleatoria y no reflejar ninguna tendencia.

Obs.	Pronóstico Y	Residuos
1	0.06340	0.000
2	0.06340	0.000
3	0.06340	0.000
4	0.12680	0.000
5	0.12680	0.000
6	0.12680	0.000
7	0.25360	0.000
8	0.25360	0.000
9	0.25360	0.000
10	0.38040	0.000
11	0.38040	0.000
12	0.38040	0.000
13	0.50720	0.000
14	0.50720	0.000
15	0.50720	0.000



Análisis de la Varianza: ANOVA.

a) Homogeneidad de Varianzas.

Planteamiento de Hipótesis para determinar si el factor concentración tiene influencia en los resultados.

$H_0$ : Las varianzas son semejantes.

$H_1$ : Las varianzas son diferentes.

Criterio de Aceptación:

Si  $G_{exp} < G_{tablas}$  para una probabilidad del 95%, se acepta la  $H_0$  demostrando que las varianzas no son estadísticamente diferentes entre sí.

$$G_{exp} = \frac{s^2 \text{ máxima}}{s^2_1 + s^2_2 + s^2_3}$$

$$G_{exp} = 0.41$$

$$G_{tablas} = 0.68$$

Resultado: Como  $G_{exp} < G_{tablas}$ , se acepta la  $H_0$ ; las varianzas son homogéneas.

b) ANOVA

\* Planteamiento de la Hipótesis

$H_0$ :  $\beta = 0$  El modelo lineal NO proporciona un buen ajuste a los datos.

$H_1$ :  $\beta \neq 0$  El modelo lineal SI proporciona un buen ajuste a los datos.

Criterio de Aceptación :

Si  $F_{exp} > F_{tablas}$  para una probabilidad del 95%, se rechaza la  $H_0$  demostrando que el modelo lineal SI proporciona un buen ajuste a los datos.

	Grados de libertad	Suma de cuadrados	Promedio de los cuadrados	$F_{exp}$	p-valor	$F_{tablas}$
Regresión	1	0.395509945	0.395509945	<b>14290400</b>	1.17E-40	4.543
Residuos	13	3.59796E-07	2.76766E-08			
Total	14	0.395510304				

Resultado :

Como  $F_{exp} > F_{tablas}$ , no se acepta la  $H_0$ ; el modelo lineal SI proporciona un buen ajuste a los datos.



Test de Proporcionalidad.

Test de Hipótesis para el Intercepción a :

$H_0$  = "a" es estadísticamente igual a cero.

$H_1$  = "a" es estadísticamente diferente de cero.

Criterio de aceptación:

Si  $t_{exp} < t_{tabla}$  para una probabilidad del 95% ( $p=0.05$ ) y (n-2) grados de libertad, se acepta la Hipótesis nula ( $H_0$ ), entonces "a" es estadísticamente igual a cero.

El intervalo de confianza incluye el cero.

	Coeficientes	Error típico	Estadístico t	Probabilidad	Inferior 95%	Superior 95%
Intercepción (a)	0.000005	0.000083	0.062	9.52E-01	-0.00017	0.00018

$$t_{exp} = 0.062$$

$$t_{tabla} = 2.131$$

Resultado:

$t_{exp} < t_{tabla}$  para  $p=0.05$  y (n-2) grados de libertad, entonces se acepta la hipótesis nula ( $H_0$ ),

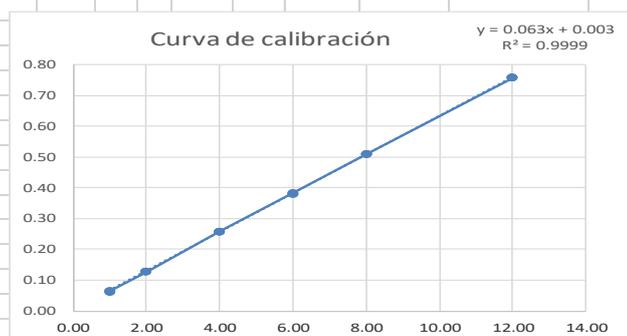
concluyendo que "a" es estadísticamente igual a cero.

Este intervalo de confianza del intercepción incluye el cero.

#### EXACTITUD

Estandar : Ácido acetilsalicílico  
 Potencia : 99.90 % T/C  
 Peso St : 50.42 mg  
 Equipo : Espectrofotometro UV-Vis

Estandar	Con.	Absorbancias
ST 10%	1.00	0.06328
	1.00	0.06330
	1.00	0.06311
ST 20%	2.00	0.12775
	2.00	0.12784
	2.00	0.12784
ST 40%	4.00	0.25881
	4.00	0.25889
	4.00	0.25885
ST 60%	6.00	0.38214
	6.00	0.38137
	6.00	0.38124
ST 80%	8.00	0.50807
	8.00	0.50817
	8.00	0.50834
ST 120%	12.00	0.75630
	12.00	0.75634
	12.00	0.75650



$$x = \frac{y - 0.00300}{0.063}$$

$$F = \frac{WSt}{50} \times 1 \times \frac{500}{WMp}$$

MUESTRA	10%	60%	120%
M <sub>1</sub>	0.064818	0.37884	0.75453
M <sub>2</sub>	0.064803	0.37874	0.75423
M <sub>3</sub>	0.064976	0.37842	0.75452

**RESULTADOS DE EXACTITUD**

Conc.	Ensayo	Añadido (mg)	Hallado (mg)	Recuperación %
10%	1	5.00	4.95	98.95
	2	5.01	4.94	98.53
	3	5.02	4.94	98.41
60%	1	27.41	27.43	100.09
	2	27.64	27.20	98.40
	3	27.56	27.25	98.89
120%	1	55.96	53.74	96.03
	2	55.05	54.61	99.20
	3	55.33	54.35	98.23

n : 9  
 Porcentaje de Recuperación : **98.53** %  
 Desviación Estándar Relativa : 1.11 %

**3.- PRECISIÓN DEL MÉTODO**

Estándar : Ácido acetilsalicílico  
 Potencia : 99.9 % T/C  
 Peso : 50.36 mg  
 Equipo : Espectrofotometro UV-Vis

**REPETIBILIDAD DEL SISTEMA INSTRUMENTAL**

Lectura Nº	Acido acetilsalicílico
	Absorbancia
1	0.62527
2	0.62514
3	0.62509
4	0.62530
5	0.62538
6	0.62566
PROMEDIO	0.62531
DSR (%)	0.03%

**4.- INFLUENCIA DEL FILTRO**

Estándar : Ácido acetilsalicílico  
 Potencia : 99.9 % T/C  
 Peso St1 : 50.28 mg  
 Peso St2 : 50.32 mg  
 Equipo : Espectrofotometro UV-Vis

$$\text{Ácido acetilsalicílico \%} = \frac{\text{Abs mp}}{\text{Abs st}} \times \frac{\text{Peso std}}{50} \times \frac{10}{50} \times \text{Pot St} \times \frac{500}{100} \times 100$$

St1	Absorbancias	St2	Absorbancias	DST:	1.0648
	0.62077		0.62824		
	0.62092		0.62767		(Área ST C x Peso 100)
Promedio	<b>0.62085</b>	Promedio	<b>0.62796</b>		(Área ST x Peso St Control)

Filtro 2,5 µm	Absorbancias	RESULTADO:	
D-1	0.62056	D-1	100.41 %
D-2	0.62145	D-2	100.56 %
D-3	0.62015	D-3	100.35 %
		Promedio	100.44 %

Filtro 0,45 µm	Absorbancias	RESULTADO:	
D-1	0.62110	D-1	100.50 %
D-2	0.62369	D-2	100.92 %
D-3	0.62478	D-3	101.10 %
		Promedio	100.84 %

Filtro 0,22 µm	Absorbancias	RESULTADO:	
D-1	0.62541	D-1	101.20 %
D-2	0.62745	D-2	101.53 %
D-3	0.62354	D-3	100.90 %
		Promedio	101.21 %

5.- **ESTABILIDAD**

Estándar : Ácido acetilsalicílico  
 Potencia : 99.9 % T/C  
 Peso St1 : 50.28 mg  
 Peso St2 : 50.32 mg  
 Equipo : Espectrofotometro UV-Vis

$$\text{Acido acetilsalicílico \%} = \frac{\text{Abs mp}}{\text{Abs st}} \times \text{Peso std} \times \frac{10}{50} \times \text{Pot St} \times \frac{500}{100} \times 100$$

St1	Absorbancias	St2	Absorbancias	DST:
	0.62077		0.62824	1.0648
	0.62092		0.62767	(Área ST C x Peso 100)
Promedio	0.62085	Promedio	0.62796	(Área ST x Peso St Control)

RESULTADO DE ANÁLISIS INICIAL

Muestras	Absorbancias	RESULTADO:	
D-1	0.62056	D-1	100.41 %
D-2	0.62145	D-2	100.56 %
D-3	0.62015	D-3	100.35 %
D-4	0.62340	D-4	100.87 %
D-5	0.62894	D-5	101.77 %
D-6	0.62478	D-6	101.10 %
		Promedio	100.84 %

Se almacenaron las muestras bajo condiciones de refrigeración 2°C a 8°C durante 24 horas y se procedió a realizar las lecturas nuevamente con estándares preparados recientemente

Estándar : Ácido acetilsalicílico  
 Potencia : 99.9 % T/C  
 Peso St1 : 50.06 mg  
 Peso St2 : 50.20 mg  
 Equipo : Espectrofotometro UV-Vis

Ácido acetilsalicílico %	: Abs mp Abs st	x	Peso std 50	x	10 50	x	Pot St	x	500 100	x	100
<b>St1</b>	<b>Absorbancias</b>				<b>St2</b>	<b>Absorbancias</b>			DST:	-0.7916	
	0.62815					0.62478					
	0.62835					0.62526			(Área ST C x Peso	100	
Promedio	<b>0.62825</b>				Promedio	<b>0.62502</b>			(Área ST x Peso St Control)		

**RESULTADO DE ANÁLISIS DESPUES DE 24 HORAS EN REFRIGERACIÓN**

Muestras	Absorbancias		RESULTADO:
D-1	0.62693	D-1	99.81 %
D-2	0.62715	D-2	99.84 %
D-3	0.62719	D-3	99.85 %
D-4	0.62709	D-4	99.84 %
D-5	0.62696	D-5	99.81 %
D-6	0.62704	D-6	99.83 %
		Promedio	<b>99.83 %</b>

**RESULTADOS DE ESTABILIDAD**

MUESTRA	DISOLUCION (%)		DIFERENCIA
	INICIO	FINAL	
D1	100.41	99.81	0.43
D2	100.56	99.84	0.50
D3	100.35	99.85	0.35
D4	100.87	99.84	0.73
D5	101.77	99.81	1.38
D6	101.10	99.83	0.90
PROMEDIO	100.84	99.83	<b>0.72%</b>
	y <sub>o</sub>	y <sub>1</sub>	<b> d<sub>1</sub> </b>
<b>RSD</b>	<b>0.64%</b>		

### Anexo N°3: Reporte de resultados de los perfiles de disolución.

CÁLCULOS DE LOS PERFILES DE DISOLUCIÓN																																																																																																																																															
<b>PRODUCTO:</b> REFERENCIA																																																																																																																																															
<b>Método:</b> <input type="checkbox"/> HPLC <input checked="" type="checkbox"/> Espectrofotometría UV <input type="checkbox"/> Titulación:																																																																																																																																															
<table border="1" style="width:100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>Estandar</th> <th>Con.</th> <th>Absorbancias</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">ST 10%</td> <td>50.33</td> <td>0.09198</td> </tr> <tr> <td>50.33</td> <td>0.09062</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">ST 20%</td> <td>100.66</td> <td>0.19096</td> </tr> <tr> <td>100.66</td> <td>0.19108</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">ST 40%</td> <td>201.32</td> <td>0.36272</td> </tr> <tr> <td>201.32</td> <td>0.36248</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">ST 60%</td> <td>301.98</td> <td>0.55172</td> </tr> <tr> <td>301.98</td> <td>0.55230</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">ST 80%</td> <td>402.64</td> <td>0.75146</td> </tr> <tr> <td>402.64</td> <td>0.75027</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">ST 120%</td> <td>603.96</td> <td>1.11500</td> </tr> <tr> <td>603.96</td> <td>1.11360</td> </tr> </tbody> </table>		Estandar	Con.	Absorbancias	ST 10%	50.33	0.09198	50.33	0.09062	ST 20%	100.66	0.19096	100.66	0.19108	ST 40%	201.32	0.36272	201.32	0.36248	ST 60%	301.98	0.55172	301.98	0.55230	ST 80%	402.64	0.75146	402.64	0.75027	ST 120%	603.96	1.11500	603.96	1.11360					$x = \frac{y + 0.0016}{0.0018}$																																																																																																								
Estandar	Con.	Absorbancias																																																																																																																																													
ST 10%	50.33	0.09198																																																																																																																																													
	50.33	0.09062																																																																																																																																													
ST 20%	100.66	0.19096																																																																																																																																													
	100.66	0.19108																																																																																																																																													
ST 40%	201.32	0.36272																																																																																																																																													
	201.32	0.36248																																																																																																																																													
ST 60%	301.98	0.55172																																																																																																																																													
	301.98	0.55230																																																																																																																																													
ST 80%	402.64	0.75146																																																																																																																																													
	402.64	0.75027																																																																																																																																													
ST 120%	603.96	1.11500																																																																																																																																													
	603.96	1.11360																																																																																																																																													
<b>DATOS DEL ESTANDAR (ES)</b>					<b>CONDICIONES DE DISOLUCIÓN</b>																																																																																																																																										
<b>Nombre:</b> Acido acetilsalicílico					<b>Medio:</b> Solución HCl pH 1.2																																																																																																																																										
<b>Referencia:</b> ROS9RO					<b>Aparato:</b> 1																																																																																																																																										
<b>Concentración:</b> 50.33					<b>Tiempo:</b> 20 min																																																																																																																																										
<b>Estabilidad (T/C):</b> 99.90%					<b>Volumen:</b> 500 mL																																																																																																																																										
<b>Expiración:</b> Vigente					<b>Luz:</b> 265 nm																																																																																																																																										
<b>Almacenamiento:</b> 15-25°C																																																																																																																																															
<b>Observación:</b>																																																																																																																																															
<table border="1" style="width:100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th colspan="2"></th> <th>Área mp</th> <th>x</th> <th>Peso std</th> <th>x</th> <th>1/50</th> <th>x</th> <th>Pot St</th> <th>x</th> <th>500/100</th> <th>x</th> <th>100</th> <th colspan="2"></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">% 5 Minutos:</td> <td>Área mp</td> <td>x</td> <td>Peso std</td> <td>x</td> <td>1/50</td> <td>x</td> <td>Pot St</td> <td>x</td> <td>500/100</td> <td>x</td> <td>100</td> <td colspan="2"></td> </tr> <tr> <td>Área st</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="2">% 10 Minutos:</td> <td>Área mp</td> <td>x</td> <td>Peso std</td> <td>x</td> <td>1/50</td> <td>x</td> <td>Pot St</td> <td>x</td> <td>480/100</td> <td>x</td> <td>100</td> <td>+ 20/500</td> <td>x</td> <td>% disuelto de 5 Minutos</td> </tr> <tr> <td>Área st</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="2">% 15 Minutos:</td> <td>Área mp</td> <td>x</td> <td>Peso std</td> <td>x</td> <td>1/50</td> <td>x</td> <td>Pot St</td> <td>x</td> <td>460/100</td> <td>x</td> <td>100</td> <td>+ 20/480</td> <td>x</td> <td>% disuelto de 10 Minutos</td> </tr> <tr> <td>Área st</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="2">% 20 Minutos:</td> <td>Área mp</td> <td>x</td> <td>Peso std</td> <td>x</td> <td>1/50</td> <td>x</td> <td>Pot St</td> <td>x</td> <td>440/100</td> <td>x</td> <td>100</td> <td>+ 20/460</td> <td>x</td> <td>% disuelto de 15 Minutos</td> </tr> <tr> <td>Área st</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>												Área mp	x	Peso std	x	1/50	x	Pot St	x	500/100	x	100			% 5 Minutos:	Área mp	x	Peso std	x	1/50	x	Pot St	x	500/100	x	100			Área st														% 10 Minutos:	Área mp	x	Peso std	x	1/50	x	Pot St	x	480/100	x	100	+ 20/500	x	% disuelto de 5 Minutos	Área st														% 15 Minutos:	Área mp	x	Peso std	x	1/50	x	Pot St	x	460/100	x	100	+ 20/480	x	% disuelto de 10 Minutos	Área st														% 20 Minutos:	Área mp	x	Peso std	x	1/50	x	Pot St	x	440/100	x	100	+ 20/460	x	% disuelto de 15 Minutos	Área st																	
		Área mp	x	Peso std	x	1/50	x	Pot St	x	500/100	x	100																																																																																																																																			
% 5 Minutos:	Área mp	x	Peso std	x	1/50	x	Pot St	x	500/100	x	100																																																																																																																																				
	Área st																																																																																																																																														
% 10 Minutos:	Área mp	x	Peso std	x	1/50	x	Pot St	x	480/100	x	100	+ 20/500	x	% disuelto de 5 Minutos																																																																																																																																	
	Área st																																																																																																																																														
% 15 Minutos:	Área mp	x	Peso std	x	1/50	x	Pot St	x	460/100	x	100	+ 20/480	x	% disuelto de 10 Minutos																																																																																																																																	
	Área st																																																																																																																																														
% 20 Minutos:	Área mp	x	Peso std	x	1/50	x	Pot St	x	440/100	x	100	+ 20/460	x	% disuelto de 15 Minutos																																																																																																																																	
	Área st																																																																																																																																														
<b>MUESTRA:</b> <table border="1" style="width:100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">5 Minutos</th> <th colspan="2">10 Minutos</th> <th colspan="2">15 Minutos</th> <th colspan="2">20 Minutos</th> </tr> <tr> <th>Absorbancias</th> <th>%</th> <th>Absorbancias</th> <th>%</th> <th>Absorbancias</th> <th>%</th> <th>Absorbancias</th> <th>%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>D1</td><td>0.60670</td><td>65.72</td><td>0.83170</td><td>86.42</td><td>0.87758</td><td>87.06</td><td>0.85824</td><td>81.43</td></tr> <tr><td>D2</td><td>0.65927</td><td>71.40</td><td>0.85611</td><td>88.95</td><td>0.89390</td><td>88.68</td><td>0.87978</td><td>83.64</td></tr> <tr><td>D3</td><td>0.65365</td><td>70.79</td><td>0.84541</td><td>87.84</td><td>0.89213</td><td>88.50</td><td>0.87083</td><td>82.78</td></tr> <tr><td>D4</td><td>0.63104</td><td>68.35</td><td>0.83385</td><td>86.64</td><td>0.87047</td><td>86.35</td><td>0.85955</td><td>81.71</td></tr> <tr><td>D5</td><td>0.67237</td><td>72.81</td><td>0.85679</td><td>89.02</td><td>0.88968</td><td>88.26</td><td>0.86864</td><td>82.58</td></tr> <tr><td>D6</td><td>0.67003</td><td>72.56</td><td>0.84761</td><td>88.07</td><td>0.90229</td><td>89.51</td><td>0.86580</td><td>82.31</td></tr> <tr><td>D7</td><td>0.60753</td><td>65.81</td><td>0.83757</td><td>87.03</td><td>0.87639</td><td>86.94</td><td>0.85857</td><td>81.43</td></tr> <tr><td>D8</td><td>0.65242</td><td>70.66</td><td>0.86019</td><td>89.38</td><td>0.89373</td><td>88.66</td><td>0.87352</td><td>81.43</td></tr> <tr><td>D9</td><td>0.65917</td><td>71.38</td><td>0.85130</td><td>88.45</td><td>0.88933</td><td>88.22</td><td>0.87182</td><td>81.43</td></tr> <tr><td>D10</td><td>0.63502</td><td>68.78</td><td>0.83447</td><td>86.71</td><td>0.87216</td><td>86.52</td><td>0.86714</td><td>81.43</td></tr> <tr><td>D11</td><td>0.67195</td><td>72.76</td><td>0.85857</td><td>89.21</td><td>0.88898</td><td>88.19</td><td>0.86400</td><td>81.43</td></tr> <tr><td>D12</td><td>0.67503</td><td>73.10</td><td>0.84905</td><td>88.22</td><td>0.88048</td><td>87.34</td><td>0.86120</td><td>81.43</td></tr> <tr><td>PROMEDIO</td><td></td><td>70.34</td><td></td><td>88.00</td><td></td><td>87.85</td><td></td><td>81.92</td></tr> </tbody> </table>											5 Minutos		10 Minutos		15 Minutos		20 Minutos		Absorbancias	%	Absorbancias	%	Absorbancias	%	Absorbancias	%	D1	0.60670	65.72	0.83170	86.42	0.87758	87.06	0.85824	81.43	D2	0.65927	71.40	0.85611	88.95	0.89390	88.68	0.87978	83.64	D3	0.65365	70.79	0.84541	87.84	0.89213	88.50	0.87083	82.78	D4	0.63104	68.35	0.83385	86.64	0.87047	86.35	0.85955	81.71	D5	0.67237	72.81	0.85679	89.02	0.88968	88.26	0.86864	82.58	D6	0.67003	72.56	0.84761	88.07	0.90229	89.51	0.86580	82.31	D7	0.60753	65.81	0.83757	87.03	0.87639	86.94	0.85857	81.43	D8	0.65242	70.66	0.86019	89.38	0.89373	88.66	0.87352	81.43	D9	0.65917	71.38	0.85130	88.45	0.88933	88.22	0.87182	81.43	D10	0.63502	68.78	0.83447	86.71	0.87216	86.52	0.86714	81.43	D11	0.67195	72.76	0.85857	89.21	0.88898	88.19	0.86400	81.43	D12	0.67503	73.10	0.84905	88.22	0.88048	87.34	0.86120	81.43	PROMEDIO		70.34		88.00		87.85		81.92
	5 Minutos		10 Minutos		15 Minutos		20 Minutos																																																																																																																																								
	Absorbancias	%	Absorbancias	%	Absorbancias	%	Absorbancias	%																																																																																																																																							
D1	0.60670	65.72	0.83170	86.42	0.87758	87.06	0.85824	81.43																																																																																																																																							
D2	0.65927	71.40	0.85611	88.95	0.89390	88.68	0.87978	83.64																																																																																																																																							
D3	0.65365	70.79	0.84541	87.84	0.89213	88.50	0.87083	82.78																																																																																																																																							
D4	0.63104	68.35	0.83385	86.64	0.87047	86.35	0.85955	81.71																																																																																																																																							
D5	0.67237	72.81	0.85679	89.02	0.88968	88.26	0.86864	82.58																																																																																																																																							
D6	0.67003	72.56	0.84761	88.07	0.90229	89.51	0.86580	82.31																																																																																																																																							
D7	0.60753	65.81	0.83757	87.03	0.87639	86.94	0.85857	81.43																																																																																																																																							
D8	0.65242	70.66	0.86019	89.38	0.89373	88.66	0.87352	81.43																																																																																																																																							
D9	0.65917	71.38	0.85130	88.45	0.88933	88.22	0.87182	81.43																																																																																																																																							
D10	0.63502	68.78	0.83447	86.71	0.87216	86.52	0.86714	81.43																																																																																																																																							
D11	0.67195	72.76	0.85857	89.21	0.88898	88.19	0.86400	81.43																																																																																																																																							
D12	0.67503	73.10	0.84905	88.22	0.88048	87.34	0.86120	81.43																																																																																																																																							
PROMEDIO		70.34		88.00		87.85		81.92																																																																																																																																							
<b>RESULTADOS:</b> <table border="1" style="width:100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th>5 Minutos</th> <th>10 Minutos</th> <th>15 Minutos</th> <th>20 Minutos</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>D1</td><td>65.72</td><td>89.05</td><td>90.77</td><td>85.22</td></tr> <tr><td>D2</td><td>71.40</td><td>91.81</td><td>92.50</td><td>87.49</td></tr> <tr><td>D3</td><td>70.79</td><td>90.67</td><td>92.28</td><td>86.63</td></tr> <tr><td>D4</td><td>68.35</td><td>89.38</td><td>90.07</td><td>85.47</td></tr> <tr><td>D5</td><td>72.81</td><td>91.94</td><td>92.09</td><td>86.41</td></tr> <tr><td>D6</td><td>72.56</td><td>90.97</td><td>93.30</td><td>86.20</td></tr> <tr><td>D7</td><td>65.81</td><td>89.66</td><td>90.67</td><td>85.21</td></tr> <tr><td>D8</td><td>70.66</td><td>92.20</td><td>92.50</td><td>85.29</td></tr> <tr><td>D9</td><td>71.38</td><td>91.31</td><td>92.03</td><td>85.27</td></tr> <tr><td>D10</td><td>68.78</td><td>89.46</td><td>90.24</td><td>85.19</td></tr> <tr><td>D11</td><td>72.76</td><td>92.12</td><td>92.03</td><td>85.27</td></tr> <tr><td>D12</td><td>73.10</td><td>91.14</td><td>91.14</td><td>85.23</td></tr> <tr><td>Promedio</td><td>70.34%</td><td>90.81%</td><td>91.64%</td><td>85.74%</td></tr> </tbody> </table>											5 Minutos	10 Minutos	15 Minutos	20 Minutos	D1	65.72	89.05	90.77	85.22	D2	71.40	91.81	92.50	87.49	D3	70.79	90.67	92.28	86.63	D4	68.35	89.38	90.07	85.47	D5	72.81	91.94	92.09	86.41	D6	72.56	90.97	93.30	86.20	D7	65.81	89.66	90.67	85.21	D8	70.66	92.20	92.50	85.29	D9	71.38	91.31	92.03	85.27	D10	68.78	89.46	90.24	85.19	D11	72.76	92.12	92.03	85.27	D12	73.10	91.14	91.14	85.23	Promedio	70.34%	90.81%	91.64%	85.74%																																																																
	5 Minutos	10 Minutos	15 Minutos	20 Minutos																																																																																																																																											
D1	65.72	89.05	90.77	85.22																																																																																																																																											
D2	71.40	91.81	92.50	87.49																																																																																																																																											
D3	70.79	90.67	92.28	86.63																																																																																																																																											
D4	68.35	89.38	90.07	85.47																																																																																																																																											
D5	72.81	91.94	92.09	86.41																																																																																																																																											
D6	72.56	90.97	93.30	86.20																																																																																																																																											
D7	65.81	89.66	90.67	85.21																																																																																																																																											
D8	70.66	92.20	92.50	85.29																																																																																																																																											
D9	71.38	91.31	92.03	85.27																																																																																																																																											
D10	68.78	89.46	90.24	85.19																																																																																																																																											
D11	72.76	92.12	92.03	85.27																																																																																																																																											
D12	73.10	91.14	91.14	85.23																																																																																																																																											
Promedio	70.34%	90.81%	91.64%	85.74%																																																																																																																																											
<b>OBSERVACIONES:</b>																																																																																																																																															
<b>REALIZADO POR:</b> J. HUERTA																																																																																																																																															

**CÁLCULOS DE LOS PERFILES DE DISOLUCIÓN**

PRODUCTO: MULTIFUENTE N°1  
 METODO:  HPLC  Espectrofotometría UV  Titulación:

Estandar	Con.	Absorbancias
ST 10%	50.33	0.09198
ST 20%	100.66	0.19096
ST 40%	201.32	0.36272
ST 60%	301.98	0.55172
ST 80%	402.64	0.75146
ST 120%	603.96	1.11500
	603.96	1.11360



$$x = \frac{y - 0.0016}{0.0018}$$

DATOS DEL ESTANDAR (ES)		CONDICIONES DE DISOLUCIÓN	
Tipo:	Primario <input type="checkbox"/> Secundario <input checked="" type="checkbox"/> Working <input type="checkbox"/>	Primario <input type="checkbox"/> Secundario <input type="checkbox"/> Working <input type="checkbox"/>	
Nombre:	Ácido acetilsalicílico	Medio:	Solución HCl pH 1.2
Lote:	ROSGRO	Aparato:	1
Peso ST:	50.33	Tiempo:	20 min
Potencia (T/C):	99.90%	Volumen:	500 mL
Expira:	Vigente	L. onda:	265 nm
Almacenamiento:	15-25°C		
Observación:			

% 5 Minutos:	Área mp	x	Peso std	x	$\frac{1}{50}$	x	Pot St	x	$\frac{500}{100}$	x	100
	Área st		50		50						
% 10 Minutos:	Área mp	x	Peso std	x	$\frac{1}{50}$	x	Pot St	x	$\frac{480}{100}$	x	100 + $\left[ \frac{20}{500} \times \text{\% disuelto de 5 Minutos} \right]$
	Área st		50		50						480 x $\left[ \frac{20}{480} \times \text{\% disuelto de 10 Minutos} \right]$
% 15 Minutos:	Área mp	x	Peso std	x	$\frac{1}{50}$	x	Pot St	x	$\frac{460}{100}$	x	100 + $\left[ \frac{20}{480} \times \text{\% disuelto de 10 Minutos} \right]$
	Área st		50		50						460 x $\left[ \frac{20}{460} \times \text{\% disuelto de 15 Minutos} \right]$

MUESTRA:	5 Minutos		10 Minutos		15 Minutos		20 Minutos	
	Absorbancias	%	Absorbancias	%	Absorbancias	%	Absorbancias	%
D1	0.92281	99.86	0.90339	93.86	0.86732	86.04	0.86914	82.47
D2	0.89853	97.24	0.89233	92.71	0.85974	85.28	0.83618	79.49
D3	0.92641	100.25	0.93432	97.06	0.88690	87.98	0.83976	79.83
D4	0.90575	98.02	0.89374	92.86	0.84843	84.16	0.81018	77.02
D5	0.88742	96.04	0.87369	90.78	0.83542	82.87	0.80165	76.21
D6	0.89835	97.22	0.86449	89.82	0.83187	82.51	0.79738	75.80
D7	0.92301	99.89	0.90759	94.29	0.86783	86.09	0.83033	81.43
D8	0.90849	98.32	0.90339	93.86	0.86088	85.40	0.81798	81.43
D9	0.93045	100.69	0.92243	95.83	0.87896	87.19	0.83713	81.43
D10	0.90484	97.92	0.88742	92.20	0.84780	84.10	0.81560	81.43
D11	0.89127	96.46	0.87184	90.58	0.83774	83.10	0.80322	81.43
D12	0.90160	97.57	0.86798	90.18	0.86102	85.41	0.79470	81.43
PROMEDIO		98.29		92.84		85.01		79.95

RESULTADOS:	5 Minutos		10 Minutos		15 Minutos		20 Minutos	
	Absorbancias	%	Absorbancias	%	Absorbancias	%	Absorbancias	%
D1	0.92281	99.86	0.90339	93.86	0.86732	86.04	0.86914	82.47
D2	0.89853	97.24	0.89233	92.71	0.85974	85.28	0.83618	79.49
D3	0.92641	100.25	0.93432	97.06	0.88690	87.98	0.83976	79.83
D4	0.90575	98.02	0.89374	92.86	0.84843	84.16	0.81018	77.02
D5	0.88742	96.04	0.87369	90.78	0.83542	82.87	0.80165	76.21
D6	0.89835	97.22	0.86449	89.82	0.83187	82.51	0.79738	75.80
D7	0.92301	99.89	0.90759	94.29	0.86783	86.09	0.83033	81.43
D8	0.90849	98.32	0.90339	93.86	0.86088	85.40	0.81798	81.43
D9	0.93045	100.69	0.92243	95.83	0.87896	87.19	0.83713	81.43
D10	0.90484	97.92	0.88742	92.20	0.84780	84.10	0.81560	81.43
D11	0.89127	96.46	0.87184	90.58	0.83774	83.10	0.80322	81.43
D12	0.90160	97.57	0.86798	90.18	0.86102	85.41	0.79470	81.43
Promedio		98.29%		96.77%		89.04%		83.65%

RESERVACIONES:

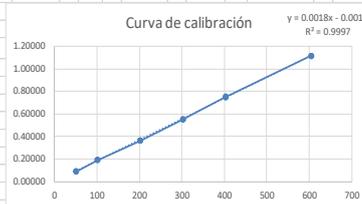
REALIZADO POR: J. HUERTA

**CÁLCULOS DE LOS PERFILES DE DISOLUCIÓN**

PRODUCTO: MULTIFUENTE N°2

METODO:  HPLC  Espectrofotometría UV  Titulación:

Estandar	Con.	Absorbancias
ST 10%	50.33	0.09198
	50.33	0.09062
ST 20%	100.66	0.19096
	100.66	0.19108
ST 40%	201.32	0.36272
	201.32	0.36248
ST 60%	301.98	0.55172
	301.98	0.55230
ST 80%	402.64	0.75146
	402.64	0.75027
ST 120%	603.96	1.11500
	603.96	1.11360



$$x = \frac{y + 0.0016}{0.0018}$$

DATOS DEL ESTANDAR (ES)		CONDICIONES DE DISOLUCIÓN	
Nombre:	Ácido acetilsalicílico	Medio:	Solución HCl pH 1,2
Código:	RO59RO	Aparato:	1
Concentración:	50.33	Tiempo:	20 min
Estabilidad (T/C):	99.90%	Volumen:	500 mL
Expiración:	Vigente	L. onda:	265 nm
Almacenamiento:	15-25°C		
Observación:			

% 5 Minutos:	$\frac{\text{Área mp}}{\text{Área st}} \times \text{Peso std}$	x	$\frac{1}{50}$	x	Pot St	x	$\frac{500}{100}$	x	100	
% 10 Minutos:	$\frac{\text{Área mp}}{\text{Área st}} \times \text{Peso std}$	x	$\frac{1}{50}$	x	Pot St	x	$\frac{480}{100}$	x	100	+ $\frac{20}{500}$ x % disuelto de 5 Minutos
% 15 Minutos:	$\frac{\text{Área mp}}{\text{Área st}} \times \text{Peso std}$	x	$\frac{1}{50}$	x	Pot St	x	$\frac{460}{100}$	x	100	+ $\frac{20}{480}$ x % disuelto de 10 Minutos
% 20 Minutos:	$\frac{\text{Área mp}}{\text{Área st}} \times \text{Peso std}$	x	$\frac{1}{50}$	x	Pot St	x	$\frac{440}{100}$	x	100	+ $\frac{20}{460}$ x % disuelto de 15 Minutos

MUESTRA:	5 Minutos		10 Minutos		15 Minutos		20 Minutos	
	Absorbancias	%	Absorbancias	%	Absorbancias	%	Absorbancias	%
D1	0.90086	97.49	0.89818	93.32	0.86087	85.40	0.83079	78.82
D2	0.92528	100.13	0.90777	94.31	0.86948	86.25	0.83571	79.45
D3	0.93315	100.98	0.90739	94.27	0.87419	86.72	0.83695	79.56
D4	0.92312	99.68	0.90485	94.01	0.89406	88.69	0.83278	79.17
D5	0.94693	102.47	0.92357	95.95	0.88899	88.19	0.84351	80.19
D6	0.91567	99.09	0.90429	93.95	0.86234	85.54	0.83247	79.14
D7	0.92413	100.01	0.89711	93.20	0.86565	85.87	0.83339	81.43
D8	0.92016	99.58	0.90666	94.20	0.87538	86.84	0.83819	81.43
D9	0.92889	100.52	0.90830	94.37	0.88170	87.47	0.83897	81.43
D10	0.92395	99.99	0.90196	93.71	0.89655	88.94	0.83509	81.43
D11	0.95336	103.16	0.92509	96.11	0.89215	88.50	0.84510	81.43
D12	0.91457	98.97	0.89854	93.35	0.86482	85.79	0.83477	81.43
PROMEDIO	100.17		94.23		87.02		80.41	

RESULTADOS:	5 Minutos	10 Minutos	15 Minutos	20 Minutos
	D1	97.49	97.22	89.45
D2	100.13	98.32	90.35	83.20
D3	100.98	98.31	90.82	83.33
D4	99.68	97.99	92.78	83.02
D5	102.47	100.05	92.36	84.02
D6	99.09	97.91	89.62	82.86
D7	100.01	97.20	89.92	85.17
D8	99.58	98.18	90.93	85.21
D9	100.52	98.39	91.56	85.24
D10	99.99	97.71	93.01	85.30
D11	103.16	100.23	92.68	85.28
D12	98.97	97.31	89.84	85.16
Promedio	100.17%	98.23%	91.11%	84.19%

RESERVACIONES:

REALIZADO POR: J. HUERTA

## Medio HCl pH 1,2

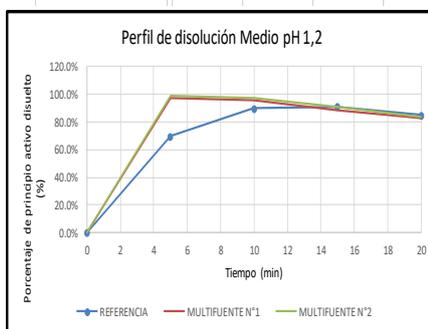
REFERENCIA				
MUESTRA N°	5 min	10 min	15 min	20 min
1	65.00	88.20	90.25	84.74
2	70.65	90.95	91.97	87.00
3	70.04	89.82	91.75	86.15
4	67.61	88.53	89.56	84.99
5	72.05	91.07	91.56	85.93
6	71.80	90.12	92.77	85.72
7	65.09	88.81	90.15	84.74
8	69.91	91.34	91.97	84.81
9	70.64	90.45	91.50	84.79
10	68.04	88.61	89.73	84.72
11	72.01	91.26	91.50	84.79
12	72.34	90.29	90.62	84.76
<b>PROM.</b>	<b>69.60</b>	<b>89.95</b>	<b>91.11</b>	<b>85.26</b>
V. MÍNIMO	65.00	88.20	89.56	84.72
V. MÁXIMO	72.34	91.34	92.77	87.00
DSR	3.74	1.27	1.12	0.89

Minutos	5	10	15	20	
REFERENCIA	69.60%	89.95%	91.11%	85.26%	
MULTIFUENTE N°1	97.39%	95.88%	88.53%	83.18%	
dif R - T	0.2779	0.0592	0.0258	0.0208	0.3838
					SUMATORIA:
	0.07725	0.0035	0.0007	0.0004	0.08186
SUM(R-T) <sup>2</sup> /n					0.020465091
SUM(R-T) <sup>2</sup> /n + 1					1.020465091
[SUM(R-T) <sup>2</sup> /n + 1] <sup>1/2</sup>					1.010180722
1/[SUM(R-T) <sup>2</sup> /n + 1] <sup>1/2</sup>					0.989921881
1/[SUM(R-T) <sup>2</sup> /n + 1] <sup>1/2</sup> × 100					98.99218806
50 log [1/[SUM(R-T) <sup>2</sup> /n + 1] <sup>1/2</sup> × 100]					99.78004619
<b>RESULTADO</b>					<b>RANGOS</b>
Factor similitud f2	99.78			(50-100)	

MULTIFUENTE N°1				
MUESTRA N°	5 min	10 min	15 min	20 min
1	98.96	96.96	89.60	85.73
2	96.35	95.71	88.80	82.74
3	99.35	100.16	91.67	83.19
4	97.13	95.89	87.69	80.23
5	95.16	93.74	86.31	79.37
6	96.33	92.84	85.92	78.95
7	98.98	97.39	89.67	84.70
8	97.42	96.89	88.96	84.67
9	99.78	98.95	90.83	84.75
10	97.03	95.23	87.60	84.62
11	95.57	93.57	86.53	84.57
12	96.68	93.21	88.82	84.67
<b>PROM</b>	<b>97.39</b>	<b>95.88</b>	<b>88.53</b>	<b>83.18</b>
V. MÍNIMO	95.16	92.84	85.92	78.95
V. MÁXIMO	99.78	100.16	91.67	85.73
DSR	1.57	2.41	2.02	2.83

Minutos	5	10	15	20	
REFERENCIA	69.60%	89.95%	91.11%	85.26%	
MULTIFUENTE N°2	99.27%	97.34%	90.59%	83.72%	
dif R - T	0.2967	0.0738	0.0052	0.0154	0.3911
					SUMATORIA:
	0.08801	0.0055	0.0000	0.0002	0.09373
SUM(R-T) <sup>2</sup> /n					0.023431506
SUM(R-T) <sup>2</sup> /n + 1					1.023431506
[SUM(R-T) <sup>2</sup> /n + 1] <sup>1/2</sup>					1.011647916
1/[SUM(R-T) <sup>2</sup> /n + 1] <sup>1/2</sup>					0.988486196
1/[SUM(R-T) <sup>2</sup> /n + 1] <sup>1/2</sup> × 100					98.8486196
50 log [1/[SUM(R-T) <sup>2</sup> /n + 1] <sup>1/2</sup> × 100]					99.74853044
<b>RESULTADO</b>					<b>RANGOS</b>
Factor similitud f2	99.75			(50-100)	

MULTIFUENTE N°2				
MUESTRA N°	5 min	10 min	15 min	20 min
1	96.60	96.32	88.93	82.08
2	99.22	97.42	89.83	82.73
3	100.07	97.41	90.30	82.87
4	98.78	97.10	92.25	82.56
5	101.55	99.14	91.83	83.55
6	98.19	97.02	89.11	82.40
7	99.10	96.31	89.41	84.69
8	98.67	97.28	90.41	84.73
9	99.61	97.49	91.04	84.76
10	99.08	96.81	92.48	84.82
11	102.24	99.32	92.15	84.81
12	98.07	96.42	89.33	84.69
<b>PROM.</b>	<b>99.27</b>	<b>97.34</b>	<b>90.59</b>	<b>83.72</b>
V. MÍNIMO	96.60	96.31	88.93	82.08
V. MÁXIMO	102.24	99.32	92.48	84.82
DSR	1.52	1.01	1.46	1.34



**CÁLCULOS DE LOS PERFILES DE DISOLUCIÓN**

PRODUCTO: REFERENCIA  
 METODO:  HPLC  Espectrofotometría UV  Titulación:

Estandar	Con.	Absorbancias
ST 10%	50.01	0.06856
	50.01	0.06893
ST 20%	100.02	0.13495
	100.02	0.13568
ST 40%	200.04	0.26357
	200.04	0.26304
ST 60%	300.06	0.39566
	300.06	0.39499
ST 80%	400.08	0.52574
	400.08	0.52574
ST 120%	600.12	0.78280
	600.12	0.78222



$$x = \frac{y - 0.0048}{0.0013}$$

DATOS DEL ESTANDAR (ES)				CONDICIONES DE DISOLUCIÓN			
tipo:	Primario <input type="checkbox"/> Secundario <input checked="" type="checkbox"/> Working <input type="checkbox"/>			Primario <input type="checkbox"/> Secundario <input type="checkbox"/> Working <input type="checkbox"/>			
nombre:	Ácido acetilsalicílico			Medio:	Solución Amortiguadora de acetato pH 4,5		
lote:	RO59RO			Aparato:	1		
peso ST:	50.01			Tiempo:	20 min		
potencia (T/C):	99.90%			Volumen:	500 mL		
expira:	Vigente			L. onda:	265 nm		
almacenamiento:	15-25°C						
observación:							

% 5 Minutos:	$\frac{\text{Área mp}}{\text{Área st}} \times \frac{\text{Peso std}}{50} \times \frac{1}{50} \times \text{Pot St} \times \frac{500}{100} \times 100$	
% 10 Minutos:	$\frac{\text{Área mp}}{\text{Área st}} \times \frac{\text{Peso std}}{50} \times \frac{1}{50} \times \text{Pot St} \times \frac{480}{100} \times 100 + \left[ \frac{20}{500} \times \text{\% disuelto de 5 Minutos} \right]$	
% 15 Minutos:	$\frac{\text{Área mp}}{\text{Área st}} \times \frac{\text{Peso std}}{50} \times \frac{1}{50} \times \text{Pot St} \times \frac{460}{100} \times 100 + \left[ \frac{20}{480} \times \text{\% disuelto de 10 Minutos} \right]$	
% 20 Minutos:	$\frac{\text{Área mp}}{\text{Área st}} \times \frac{\text{Peso std}}{50} \times \frac{1}{50} \times \text{Pot St} \times \frac{440}{100} \times 100 + \left[ \frac{20}{460} \times \text{\% disuelto de 15 Minutos} \right]$	

MUESTRA:	5 Minutos		10 Minutos		15 Minutos		20 Minutos	
	Absorbancias	%	Absorbancias	%	Absorbancias	%	Absorbancias	%
D1	0.57583	89.37	0.65764	97.89	0.64279	90.35	0.61482	82.63
D2	0.56654	87.94	0.64583	96.14	0.63176	88.79	0.60658	82.16
D3	0.54312	84.34	0.64352	95.80	0.62741	88.17	0.59877	81.11
D4	0.56698	88.01	0.64455	95.95	0.62181	87.38	0.59327	80.36
D5	0.55591	86.31	0.64174	95.54	0.63544	89.31	0.60324	81.71
D6	0.56575	87.82	0.64635	96.22	0.62944	88.46	0.60077	81.38
D7	0.57781	89.68	0.65743	97.85	0.63947	89.88	0.61393	81.43
D8	0.57103	88.63	0.64889	96.59	0.62802	88.26	0.60581	81.43
D9	0.54695	84.93	0.64530	96.06	0.62721	88.14	0.60191	81.43
D10	0.56707	88.02	0.64373	95.83	0.62153	87.34	0.59559	81.43
D11	0.55805	86.63	0.64311	95.74	0.63310	88.98	0.60277	81.43
D12	0.56550	87.78	0.64634	96.22	0.62883	88.37	0.60209	81.43
PROMEDIO	87.45		96.32		88.62		81.50	

RESULTADOS:	5 Minutos		10 Minutos		15 Minutos		20 Minutos	
	Absorbancias	%	Absorbancias	%	Absorbancias	%	Absorbancias	%
D1	89.37		101.46		94.57		86.56	
D2	87.94		99.66		92.94		86.02	
D3	84.34		99.17		92.30		84.94	
D4	88.01		99.47		91.52		84.16	
D5	86.31		98.99		93.43		85.59	
D6	87.82		99.73		92.61		85.22	
D7	89.68		101.44		94.10		85.34	
D8	88.63		100.14		92.43		85.27	
D9	84.93		99.46		92.29		85.26	
D10	88.02		99.35		91.48		85.23	
D11	86.63		99.20		93.11		85.30	
D12	87.78		99.73		92.53		85.27	
Promedio	87.45%		99.82%		92.78%		85.35%	

RESERVACIONES:  
 REALIZADO POR: J. HUERTA

**CÁLCULOS DE LOS PERFILES DE DISOLUCIÓN**

PRODUCTO: MULTIFUENTE N°1  
 MÉTODO:  HPLC  Espectrofotometría UV  Titulación:

Estandar	Con.	Absorbancias
ST 10%	50.01	0.06856
	50.01	0.06893
ST 20%	100.02	0.13495
	100.02	0.13568
ST 40%	200.04	0.26357
	200.04	0.26304
ST 60%	300.06	0.39566
	300.06	0.39499
ST 80%	400.08	0.52574
	400.08	0.52574
ST 120%	600.12	0.78280
	600.12	0.78222



$$x = \frac{y - 0.0048}{0.0013}$$

DATOS DEL ESTANDAR (ES)				CONDICIONES DE DISOLUCION	
tipo:	Primario <input type="checkbox"/> Secundario <input checked="" type="checkbox"/> Working <input type="checkbox"/>	Nombre:	Ácido acetilsalicílico	Medio:	Solución Amortiguadora de acetato pH 4.5
Conc.:	50.01	Referencia:	RO69RO	Aparato:	1
Pureza (T/C):	99.90%	Fecha:		Tiempo:	20 min
Expiración:	Vigente	Temperatura:	15-25°C	Volumen:	500 mL
Almacenamiento:		Observación:		L. onda:	265 nm

% 5 Minutos:	Área mp	x	Peso std	x	$\frac{1}{50}$	x	Pot St	x	$\frac{500}{100}$	x	100	
	Área st		50		$\frac{1}{50}$				$\frac{480}{100}$		100	+ $\left[ \frac{20}{500} \times \% \text{ disuelto de 5 Minutos} \right]$
% 10 Minutos:	Área mp	x	Peso std	x	$\frac{1}{50}$	x	Pot St	x	$\frac{480}{100}$	x	100	+ $\left[ \frac{20}{480} \times \% \text{ disuelto de 10 Minutos} \right]$
	Área st		50		$\frac{1}{50}$				$\frac{460}{100}$		100	+ $\left[ \frac{20}{460} \times \% \text{ disuelto de 15 Minutos} \right]$

UESTRA:	5 Minutos		10 Minutos		15 Minutos		20 Minutos	
	Absorbancias	%	Absorbancias	%	Absorbancias	%	Absorbancias	%
D1	0.52692	81.84	0.60333	89.86	0.59634	83.77	0.57361	77.05
D2	0.55048	85.47	0.61924	92.21	0.63157	88.76	0.60736	82.27
D3	0.54729	84.98	0.61432	91.48	0.60937	85.61	0.58451	79.17
D4	0.52724	81.89	0.58733	87.50	0.59700	83.86	0.57682	78.13
D5	0.52965	82.26	0.58826	87.63	0.61550	86.48	0.58761	79.59
D6	0.52868	82.11	0.59737	88.98	0.59493	83.57	0.56743	76.86
D7	0.52604	81.71	0.64403	95.87	0.59503	83.58	0.57361	81.43
D8	0.55166	85.65	0.61845	92.09	0.63004	88.54	0.60610	81.43
D9	0.54889	85.22	0.61355	91.37	0.61160	85.93	0.58984	81.43
D10	0.53054	82.40	0.58891	87.73	0.59812	84.02	0.57691	81.43
D11	0.53102	82.47	0.59057	87.97	0.60610	85.15	0.58955	81.43
D12	0.53030	82.36	0.60011	89.38	0.59624	83.76	0.56980	81.43
PROMEDIO		83.20		90.17		85.25		80.14

RESULTADOS:	5 Minutos		10 Minutos		15 Minutos		20 Minutos	
	Absorbancias	%	Absorbancias	%	Absorbancias	%	Absorbancias	%
D1	81.84		93.13		87.65		80.69	
D2	85.47		95.63		92.74		86.13	
D3	84.98		94.88		89.57		82.90	
D4	81.89		90.77		87.65		81.78	
D5	82.26		90.92		90.27		83.35	
D6	82.11		92.26		87.41		80.49	
D7	81.71		99.14		87.71		85.07	
D8	85.65		95.52		92.52		85.28	
D9	85.22		94.78		89.88		85.17	
D10	82.40		91.03		87.81		85.09	
D11	82.47		91.27		88.95		85.13	
D12	82.36		92.68		87.62		85.07	
Promedio	83.20%		93.50%		89.15%		83.85%	

OBSERVACIONES:

REALIZADO POR: J. HUERTA

**CÁLCULOS DE LOS PERFILES DE DISOLUCIÓN**

PRODUCTO: MULTIFUENTE N°2  
 METODO:  HPLC  Espectrofotometría UV  Titulación:

Estandar	Con.	Absorbancias
ST 10%	50.01	0.06893
	100.02	0.13495
ST 20%	100.02	0.13568
	200.04	0.26357
ST 40%	200.04	0.26304
	300.06	0.39566
ST 60%	300.06	0.39499
	400.08	0.52574
ST 80%	400.08	0.52574
	600.12	0.78280
ST 120%	600.12	0.78280
	600.12	0.78222



$$x = \frac{y - 0.0048}{0.0013}$$

DATOS DEL ESTANDAR (ES)				CONDICIONES DE DISOLUCION			
tipo:	Primario <input type="checkbox"/> Secundario <input checked="" type="checkbox"/> Working <input type="checkbox"/>	Primario <input type="checkbox"/> Secundario <input type="checkbox"/> Working <input type="checkbox"/>		Medio:	Solución Amortiguadora de acetato pH 4.5		
nombre:	Ácido acetilsalicílico			Aparato:	1		
code:	R05990			Tiempo:	20 min		
peso ST:	50.01			Volumen:	500 mL		
potencia (TK):	99.90%			L. onda:	265 nm		
expira:	Vigente						
almacenamiento:	15-25°C						
observación:							

% 5 Minutos:	Área mp	x	Peso std	x	$\frac{1}{50}$	x	Pot St	x	500	x	100	
	Área st		50		$\frac{1}{50}$				100			
% 10 Minutos:	Área mp	x	Peso std	x	$\frac{1}{50}$	x	Pot St	x	480	x	100	+ $\frac{20}{500}$ x % disuelto de 5 Minutos
	Área st		50		$\frac{1}{50}$				100			
% 15 Minutos:	Área mp	x	Peso std	x	$\frac{1}{50}$	x	Pot St	x	460	x	100	+ $\frac{20}{480}$ x % disuelto de 10 Minutos
	Área st		50		$\frac{1}{50}$				100			
% 20 Minutos:	Área mp	x	Peso std	x	$\frac{1}{50}$	x	Pot St	x	440	x	100	+ $\frac{20}{460}$ x % disuelto de 15 Minutos
	Área st		50		$\frac{1}{50}$				100			

MUESTRA:	5 Minutos		10 Minutos		15 Minutos		20 Minutos	
	Absorbancias	%	Absorbancias	%	Absorbancias	%	Absorbancias	%
D1	0.26904	42.15	0.41971	62.73	0.51720	72.56	0.54645	73.37
D2	0.27085	42.43	0.43991	65.71	0.54728	76.82	0.57753	78.23
D3	0.24309	38.15	0.39746	59.44	0.52796	74.09	0.53449	72.40
D4	0.26913	42.16	0.43149	64.47	0.53425	74.98	0.60333	81.72
D5	0.27616	43.24	0.43951	65.65	0.52812	74.11	0.56453	76.47
D6	0.26988	42.28	0.44036	65.78	0.52805	74.10	0.56584	76.64
D7	0.26921	42.18	0.42500	63.51	0.51231	71.87	0.54913	76.43
D8	0.27147	42.52	0.44689	66.74	0.55047	77.27	0.57762	78.43
D9	0.24593	38.59	0.40863	61.09	0.49676	69.67	0.53850	73.43
D10	0.26851	42.07	0.43834	65.48	0.53118	74.54	0.56681	78.43
D11	0.27458	43.00	0.44411	66.33	0.52581	73.78	0.56436	76.43
D12	0.29480	46.11	0.44676	66.72	0.52853	74.17	0.56497	76.43
PROMEDIO		42.07		64.47		74.00		78.95

RESULTADOS:	5 Minutos		10 Minutos		15 Minutos		20 Minutos	
	Absorbancias	%	Absorbancias	%	Absorbancias	%	Absorbancias	%
D1	42.15		64.41		75.25		76.52	
D2	42.43		67.41		79.63		81.57	
D3	38.15		60.97		76.63		75.62	
D4	42.16		66.15		77.73		84.98	
D5	43.24		67.38		76.92		79.69	
D6	42.28		67.47		76.91		79.87	
D7	42.18		65.20		74.59		84.56	
D8	42.52		68.44		80.13		84.79	
D9	38.59		62.63		72.28		84.46	
D10	42.07		67.16		77.34		84.67	
D11	43.00		68.05		76.62		84.64	
D12	46.11		68.57		77.02		84.66	
Promedio	42.07%		66.15%		76.75%		82.17%	

RESERVACIONES:

REALIZADO POR: J. HUERTA

## Medio Solución Amortiguadora acetato pH 4,5

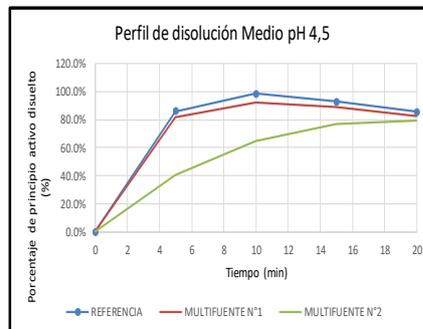
REFERENCIA				
MUESTRA N°	5 min	10 min	15 min	20 min
1	87.98	100.09	94.61	86.65
2	86.55	98.28	92.97	86.11
3	82.94	97.80	92.33	85.02
4	86.62	98.09	91.55	84.24
5	84.92	97.61	93.46	85.68
6	86.43	98.35	92.64	85.31
7	88.29	100.07	94.14	87.15
8	87.25	98.76	92.46	85.98
9	83.53	98.08	92.32	85.45
10	86.64	97.97	91.51	84.56
11	85.25	97.83	93.14	85.60
12	86.39	98.35	92.56	85.48
<b>PROM.</b>	<b>86.07</b>	<b>98.44</b>	<b>92.81</b>	<b>85.60</b>
V. MÍNIMO	82.94	97.61	91.51	84.24
V. MÁXIMO	88.29	100.09	94.61	87.15
DSR	1.90	0.84	1.00	0.95

MULTIFUENTE N°1				
MUESTRA N°	5 min	10 min	15 min	20 min
1	80.45	91.75	87.68	80.77
2	84.08	94.25	92.77	86.21
3	83.59	93.50	89.60	82.98
4	80.50	89.39	87.67	81.86
5	80.87	89.54	90.30	83.44
6	80.72	90.88	87.44	80.57
7	80.31	97.77	87.74	81.41
8	84.26	94.14	92.55	86.03
9	83.83	93.40	89.91	83.72
10	81.01	89.64	87.84	81.88
11	81.08	89.89	88.98	83.64
12	80.97	91.30	87.64	80.90
<b>PROM</b>	<b>81.81</b>	<b>92.12</b>	<b>89.18</b>	<b>82.78</b>
V. MÍNIMO	80.31	89.39	87.44	80.57
V. MÁXIMO	84.26	97.77	92.77	86.21
DSR	1.96	2.77	2.14	2.32

MULTIFUENTE N°2				
MUESTRA N°	5 min	10 min	15 min	20 min
1	40.72	63.00	75.26	76.60
2	40.99	66.00	79.65	81.65
3	36.72	59.55	76.64	75.70
4	40.73	64.74	77.75	85.07
5	41.81	65.97	76.93	79.77
6	40.84	66.06	76.93	79.95
7	40.74	63.78	74.60	76.93
8	41.09	67.04	80.14	81.03
9	37.15	61.22	72.29	75.40
10	40.63	65.75	77.36	79.45
11	41.57	66.64	76.63	79.08
12	44.68	67.16	77.04	79.18
<b>PROM.</b>	<b>40.64</b>	<b>64.74</b>	<b>76.77</b>	<b>79.15</b>
V. MÍNIMO	36.72	59.55	72.29	75.40
V. MÁXIMO	44.68	67.16	80.14	85.07
DSR	5.06	3.72	2.73	3.48

Minutos	5	10	15	20	
REFERENCIA	86.07%	98.44%	92.81%	85.60%	
MULTIFUENTE N°1	81.81%	92.12%	89.18%	82.78%	
dif R - T	0.043	0.0632	0.0363	0.0282	0.1703
					SUMATORIA:
	0.0018	0.0040	0.0013	0.0008	0.0079
SUM(R-T) <sup>2</sup> /n					0.001980767
SUM(R-T) <sup>2</sup> /n + 1					1.001980767
[SUM(R-T) <sup>2</sup> /n + 1] <sup>1/2</sup>					1.000989894
1/[SUM(R-T) <sup>2</sup> /n + 1] <sup>1/2</sup>					0.999011085
1/[SUM(R-T) <sup>2</sup> /n + 1] <sup>1/2</sup> x 100					99.90110852
50 log [1/[SUM(R-T) <sup>2</sup> /n + 1] <sup>1/2</sup> x 100]					99.97851536
	<b>RESULTADO</b>				<b>RANGOS</b>
Factor similitud f2	99.98				(50-100)

Minutos	5	10	15	20	
REFERENCIA	86.07%	98.44%	92.81%	85.60%	
MULTIFUENTE N°2	40.64%	64.74%	76.77%	79.15%	
dif R - T	45.4260	33.6959	16.0392	6.4517	101.6127
					SUMATORIA:
	2063.5172	1135.4153	257.2549	41.6240	3497.8114
SUM(R-T) <sup>2</sup> /n					874.4528455
SUM(R-T) <sup>2</sup> /n + 1					875.4528455
[SUM(R-T) <sup>2</sup> /n + 1] <sup>1/2</sup>					29.58805241
1/[SUM(R-T) <sup>2</sup> /n + 1] <sup>1/2</sup>					0.033797426
1/[SUM(R-T) <sup>2</sup> /n + 1] <sup>1/2</sup> x 100					3.37974256
50 log [1/[SUM(R-T) <sup>2</sup> /n + 1] <sup>1/2</sup> x 100]					26.44418103
	<b>RESULTADO</b>				<b>RANGOS</b>
Factor similitud f2	26.44				(50-100)



**CÁLCULOS DE LOS PERFILES DE DISOLUCIÓN**

PRODUCTO: REFERENCIA  
 METODO:  HPLC  Espectrofotometría UV  Titulación:

Estandar	Con.	Absorbancias
ST 10%	50.28	0.06085
	50.28	0.06076
ST 20%	100.56	0.12722
	100.56	0.12883
ST 40%	201.12	0.25082
	201.12	0.25080
ST 60%	301.68	0.37816
	301.68	0.37734
ST 80%	402.24	0.49934
	402.24	0.49942
ST 120%	603.36	0.75246
	603.36	0.75149



$$x = \frac{y - 0.0001}{0.0012}$$

DATOS DEL ESTANDAR (ES)				CONDICIONES DE DISOLUCIÓN			
tipo:	Primario <input type="checkbox"/> Secundario <input checked="" type="checkbox"/> Working <input type="checkbox"/>			Medio:	Solución Amortiguadora de fosfato pH 6,8		
nombre:	Ácido acetilsalicílico			Aparato:	1		
id:	R059RO			Tiempo:	20 min		
eso ST:	50.28			Volumen:	500 mL		
potencia (T/C):	99.90%			L. onda:	265 nm		
expira:	Vigente						
almacenamiento:	15-25°C						
observación:							

% 5 Minutos:	Área <sub>mp</sub>	x	Peso <sub>std</sub>	x	$\frac{1}{50}$	x	Pot St	x	$\frac{500}{100}$	x	100
	Área <sub>st</sub>		50		$\frac{1}{50}$						
% 10 Minutos:	Área <sub>mp</sub>	x	Peso <sub>std</sub>	x	$\frac{1}{50}$	x	Pot St	x	$\frac{480}{100}$	x	100 + $\frac{20}{500}$ x % disuelto de 5 Minutos
	Área <sub>st</sub>		50		$\frac{1}{50}$						480 x % disuelto de 10 Minutos
% 15 Minutos:	Área <sub>mp</sub>	x	Peso <sub>std</sub>	x	$\frac{1}{50}$	x	Pot St	x	$\frac{460}{100}$	x	100 + $\frac{20}{480}$ x % disuelto de 10 Minutos
	Área <sub>st</sub>		50		$\frac{1}{50}$						460 x % disuelto de 15 Minutos

MUESTRA:	5 Minutos		10 Minutos		15 Minutos		20 Minutos	
	Absorbancias	%	Absorbancias	%	Absorbancias	%	Absorbancias	%
D1	0.49943	80.10	0.56798	87.45	0.57694	85.11	0.55145	77.81
D2	0.50152	80.43	0.57704	88.84	0.58177	85.82	0.55338	78.09
D3	0.50817	81.50	0.57061	87.85	0.57797	85.26	0.54531	76.95
D4	0.61883	99.25	0.58365	89.86	0.58771	86.70	0.55050	77.69
D5	0.50222	80.55	0.60828	93.65	0.58347	86.07	0.55751	78.67
D6	0.50137	80.41	0.61216	94.25	0.58262	85.95	0.56106	79.18
D7	0.61802	99.12	0.57529	88.57	0.57062	84.18	0.56080	81.43
D8	0.53798	86.28	0.57455	88.46	0.57908	85.42	0.55937	81.43
D9	0.54167	86.87	0.57088	87.89	0.56943	84.00	0.55242	81.43
D10	0.62653	100.48	0.58469	90.02	0.58847	86.81	0.56008	81.43
D11	0.51303	82.28	0.60718	93.48	0.58196	85.85	0.56222	81.43
D12	0.50394	80.82	0.61227	94.27	0.58243	85.92	0.56195	81.43
PROMEDIO		86.51		90.38		85.59		79.75

RESULTADOS:	5 Minutos	10 Minutos	15 Minutos	20 Minutos
	D1	80.10	90.65	88.89
D2	80.43	92.06	89.66	81.82
D3	81.50	91.11	89.06	80.66
D4	99.25	93.83	90.61	81.46
D5	80.55	96.87	90.11	82.42
D6	80.41	97.47	90.01	82.91
D7	99.12	92.54	88.03	85.09
D8	86.28	91.91	89.25	85.15
D9	86.87	91.37	87.81	85.08
D10	100.48	94.04	90.73	85.21
D11	82.28	96.77	89.88	85.16
D12	80.82	97.50	89.98	85.17
Promedio	86.51%	93.84%	89.50%	83.47%

RESERVACIONES:  
 REALIZADO POR: J. HUERTA

**CÁLCULOS DE LOS PERFILES DE DISOLUCIÓN**

PRODUCTO: MULTIFUENTE N°1  
 MÉTODO:  HPLC  Espectrofotometría UV  Titulación:

Estandar	Con.	Absorbancias
ST 10%	50.28	0.06085
	100.56	0.12722
ST 20%	100.56	0.12683
	201.12	0.25082
ST 40%	201.12	0.25060
	301.68	0.37816
ST 60%	301.68	0.37734
	402.24	0.49934
ST 80%	402.24	0.49942
	603.36	0.75246
ST 120%	603.36	0.75149



$$x = \frac{y - 0.0001}{0.0012}$$

DATOS DEL ESTANDAR (ES)				CONDICIONES DE DISOLUCIÓN			
Nombre:	Primario <input type="checkbox"/> Secundario <input checked="" type="checkbox"/> Working <input type="checkbox"/>	Nombre:	Ácido acetilsalicílico	Medio:	Solución Amortiguadora de fosfato pH 6.8		
Ref:	ROS9RO	Medio:		Aparato:	1		
Conc. ST:	50.28	Medio:		Tiempo:	20 min		
Temperatura (T/C):	99.90%	Medio:		Volumen:	500 mL		
Expiración:	Vigente	Medio:		L. onda:	265 nm		
Almacenamiento:	15-25°C	Medio:					
Reservación:	-	Medio:					

% 5 Minutos:	Área mp	x	Peso std	x	1	x	Pot St	x	500	x	100	
	Área st		50		50				100			
% 10 Minutos:	Área mp	x	Peso std	x	1	x	Pot St	x	480	x	100	+ [ 20 / 500 ] x % disuelto de 5 Minutos
	Área st		50		50				100			
% 15 Minutos:	Área mp	x	Peso std	x	1	x	Pot St	x	460	x	100	+ [ 20 / 480 ] x % disuelto de 10 Minutos
	Área st		50		50				100			
% 20 Minutos:	Área mp	x	Peso std	x	1	x	Pot St	x	440	x	100	+ [ 20 / 460 ] x % disuelto de 15 Minutos
	Área st		50		50				100			

MUESTRA:	5 Minutos		10 Minutos		15 Minutos		20 Minutos	
	Absorbancias	%	Absorbancias	%	Absorbancias	%	Absorbancias	%
D1	0.49943	80.10	0.57483	88.50	0.57181	84.35	0.55469	78.27
D2	0.50152	80.43	0.57125	87.95	0.57437	84.73	0.55232	77.94
D3	0.50817	81.50	0.56571	87.10	0.57106	84.24	0.54514	76.93
D4	0.61883	99.25	0.57917	89.17	0.58057	85.64	0.55593	78.45
D5	0.62767	100.66	0.60117	92.56	0.58186	85.84	0.56035	79.08
D6	0.50833	81.53	0.60897	93.76	0.58262	85.95	0.55795	78.74
D7	0.50036	80.25	0.57519	88.56	0.57007	84.10	0.55407	81.43
D8	0.49974	80.15	0.57519	88.56	0.57620	85.00	0.55206	81.43
D9	0.50857	81.56	0.56643	87.21	0.56789	83.77	0.54531	81.43
D10	0.62199	99.75	0.58243	89.67	0.58544	86.36	0.55364	81.43
D11	0.63174	101.32	0.60748	93.53	0.58412	86.17	0.56079	81.43
D12	0.63070	101.15	0.60907	93.77	0.58704	86.60	0.55831	81.43
PROMEDIO		88.97		90.03		85.23		79.83

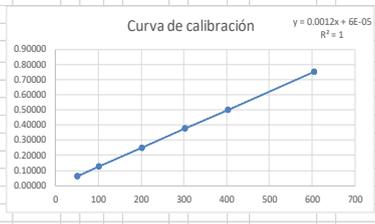
RESULTADOS:	5 Minutos		10 Minutos		15 Minutos		20 Minutos	
	Absorbancias	%	Absorbancias	%	Absorbancias	%	Absorbancias	%
D1	80.10		91.71		88.17		81.94	
D2	80.43		91.17		88.53		81.63	
D3	81.50		90.36		88.01		80.59	
D4	99.25		93.14		89.53		82.18	
D5	100.66		96.58		89.86		82.81	
D6	81.53		97.02		89.99		82.47	
D7	80.25		91.77		87.92		85.09	
D8	80.15		91.76		88.82		85.13	
D9	81.56		90.47		87.54		85.07	
D10	99.75		93.66		90.27		85.19	
D11	101.32		97.58		90.23		85.18	
D12	101.15		97.82		90.68		85.20	
Promedio	88.97%		93.59%		89.13%		83.54%	

RESERVACIONES:  
 REALIZADO POR: J. HUERTA

**CÁLCULOS DE LOS PERFILES DE DISOLUCIÓN**

PRODUCTO: MULTIFUENTE N°2  
 METODO:  HPLC  Espectrofotometría UV  Titulación:

	Estandar	Con.	Absorbancias
ST 10%	50.28	0.06076	0.06085
	50.28	0.06076	
ST 20%	100.56	0.12722	0.12683
	100.56	0.12722	
ST 40%	201.12	0.25082	0.25060
	201.12	0.25082	
ST 60%	301.68	0.37816	0.37734
	301.68	0.37816	
ST 80%	402.24	0.49934	0.49942
	402.24	0.49934	
ST 120%	603.36	0.75246	0.75149
	603.36	0.75246	



$$x = \frac{y - 0.0001}{0.0012}$$

DATOS DEL ESTANDAR (ES)				CONDICIONES DE DISOLUCIÓN			
tipo:	Primario <input type="checkbox"/> Secundario <input checked="" type="checkbox"/> Working <input type="checkbox"/>	Nombre:	Ácido acetilsalicílico	Medio:	Solución Amortiguadora de fosfato pH 6,8		
ote:	RO99RO	eso ST:	50.28	Aparato:	1		
otencia (TIC):	99.90%	otencia (TIC):	99.90%	Tiempo:	20 min		
expira:	Vigente	expira:	Vigente	Volumen:	500 mL		
macenamiento:	15-25°C	macenamiento:	15-25°C	L. onda:	265 nm		
Observación:							

% 5 Minutos:	Área mp	x	Peso std	x	$\frac{1}{50}$	x	Pot St	x	$\frac{500}{100}$	x	100	
	Área st		50		$\frac{1}{50}$							
% 10 Minutos:	Área mp	x	Peso std	x	$\frac{1}{50}$	x	Pot St	x	$\frac{480}{100}$	x	100	+ $\frac{20}{500}$ x % disuelto de 5 Minutos
	Área st		50		$\frac{1}{50}$							
% 15 Minutos:	Área mp	x	Peso std	x	$\frac{1}{50}$	x	Pot St	x	$\frac{460}{100}$	x	100	+ $\frac{20}{480}$ x % disuelto de 10 Minutos
	Área st		50		$\frac{1}{50}$							
% 20 Minutos:	Área mp	x	Peso std	x	$\frac{1}{50}$	x	Pot St	x	$\frac{440}{100}$	x	100	+ $\frac{20}{460}$ x % disuelto de 15 Minutos
	Área st		50		$\frac{1}{50}$							

MUESTRA:	5 Minutos		10 Minutos		15 Minutos		20 Minutos	
	Absorbancias	%	Absorbancias	%	Absorbancias	%	Absorbancias	%
D1	0.25534	40.96	0.37753	58.13	0.45347	66.89	0.49307	69.57
D2	0.25543	40.97	0.37723	58.08	0.45319	66.85	0.49299	69.57
D3	0.26700	42.83	0.41745	64.27	0.46269	68.25	0.50284	70.96
D4	0.26700	42.83	0.41209	63.45	0.46211	68.17	0.50332	71.03
D5	0.28873	46.31	0.41165	63.38	0.46804	69.04	0.49773	70.24
D6	0.28878	46.32	0.36249	55.81	0.46775	69.00	0.49813	70.30
D7	0.25087	40.24	0.36209	55.75	0.42893	63.27	0.46891	81.43
D8	0.25065	40.20	0.38146	58.73	0.42873	63.24	0.46898	81.43
D9	0.23933	38.39	0.39651	61.05	0.45822	67.59	0.49936	81.43
D10	0.26502	42.51	0.39638	61.03	0.46460	68.54	0.50763	81.43
D11	0.29092	46.66	0.41261	63.53	0.47013	69.35	0.50161	81.43
D12	0.25345	40.65	0.36390	56.03	0.42985	63.41	0.47274	81.43
PROMEDIO		42.41		59.94		66.97		75.85

RESULTADOS:	5 Minutos		10 Minutos		15 Minutos		20 Minutos	
	Absorbancias	%	Absorbancias	%	Absorbancias	%	Absorbancias	%
D1	0.25534	40.96	0.37753	58.13	0.45347	66.89	0.49307	69.57
D2	0.25543	40.97	0.37723	58.08	0.45319	66.85	0.49299	69.57
D3	0.26700	42.83	0.41745	64.27	0.46269	68.25	0.50284	70.96
D4	0.26700	42.83	0.41209	63.45	0.46211	68.17	0.50332	71.03
D5	0.28873	46.31	0.41165	63.38	0.46804	69.04	0.49773	70.24
D6	0.28878	46.32	0.36249	55.81	0.46775	69.00	0.49813	70.30
D7	0.25087	40.24	0.36209	55.75	0.42893	63.27	0.46891	81.43
D8	0.25065	40.20	0.38146	58.73	0.42873	63.24	0.46898	81.43
D9	0.23933	38.39	0.39651	61.05	0.45822	67.59	0.49936	81.43
D10	0.26502	42.51	0.39638	61.03	0.46460	68.54	0.50763	81.43
D11	0.29092	46.66	0.41261	63.53	0.47013	69.35	0.50161	81.43
D12	0.25345	40.65	0.36390	56.03	0.42985	63.41	0.47274	81.43
Promedio		42.41%		61.63%		69.54%		78.77%

OBSERVACIONES:  
 REALIZADO POR: J. HUERTA

## Medio Solución Amortiguadora fosfato pH 6,8

REFERENCIA				
MUESTRA N°	5 min	10 min	15 min	20 min
1	80.16	90.72	88.97	81.59
2	80.50	92.13	89.75	81.91
3	81.56	91.19	89.15	80.74
4	99.33	93.91	90.70	81.54
5	80.61	96.95	90.20	82.50
6	80.47	97.54	90.10	83.00
7	99.20	92.61	88.12	82.88
8	86.35	91.98	89.34	82.73
9	86.94	91.44	87.90	81.69
10	100.56	94.12	90.82	82.89
11	82.34	96.85	89.97	83.16
12	80.88	97.58	90.07	83.12
<b>PROM.</b>	<b>86.58</b>	<b>93.92</b>	<b>89.59</b>	<b>82.31</b>
<b>V. MÍNIMO</b>	<b>80.16</b>	<b>90.72</b>	<b>87.90</b>	<b>80.74</b>
<b>V. MÁXIMO</b>	<b>100.56</b>	<b>97.58</b>	<b>90.82</b>	<b>83.16</b>
<b>DSR</b>	<b>9.50</b>	<b>2.81</b>	<b>1.03</b>	<b>0.96</b>

MULTIFUENTE N°1				
MUESTRA N°	5 min	10 min	15 min	20 min
1	80.16	91.78	88.26	82.02
2	80.50	91.24	88.62	81.71
3	81.56	90.43	88.09	80.67
4	99.33	93.22	89.61	82.26
5	100.75	96.66	89.95	82.89
6	81.59	97.10	90.08	82.56
7	80.31	91.84	88.01	81.93
8	80.21	91.84	88.91	81.68
9	81.63	90.54	87.63	80.68
10	99.83	93.74	90.36	81.97
11	101.40	97.66	90.32	82.97
12	101.23	97.90	90.77	82.64
<b>PROM.</b>	<b>89.04</b>	<b>93.66</b>	<b>89.22</b>	<b>82.00</b>
<b>V. MÍNIMO</b>	<b>80.16</b>	<b>90.43</b>	<b>87.63</b>	<b>80.67</b>
<b>V. MÁXIMO</b>	<b>101.40</b>	<b>97.90</b>	<b>90.77</b>	<b>82.97</b>
<b>DSR</b>	<b>11.40</b>	<b>3.07</b>	<b>1.22</b>	<b>0.92</b>

MULTIFUENTE N°2				
MUESTRA N°	5 min	10 min	15 min	20 min
1	40.98	59.81	69.45	72.55
2	40.99	59.76	69.41	72.55
3	42.85	66.03	71.07	74.00
4	42.85	65.21	70.95	74.07
5	46.34	65.28	71.83	73.31
6	46.35	57.71	71.47	73.37
7	40.26	57.40	65.73	68.99
8	40.23	60.38	65.82	69.00
9	38.41	62.63	70.27	73.48
10	42.53	62.78	71.22	74.69
11	46.69	65.44	72.15	73.88
12	40.68	57.70	65.88	69.54
<b>PROM.</b>	<b>42.43</b>	<b>61.68</b>	<b>69.60</b>	<b>72.45</b>
<b>V. MÍNIMO</b>	<b>38.41</b>	<b>57.40</b>	<b>65.73</b>	<b>68.99</b>
<b>V. MÁXIMO</b>	<b>46.69</b>	<b>66.03</b>	<b>72.15</b>	<b>74.69</b>
<b>DSR</b>	<b>6.44</b>	<b>5.34</b>	<b>3.50</b>	<b>2.86</b>

Minutos	0	5	10	15	20	
REFERENCIA	0%	86.58%	93.92%	89.59%	82.31%	
MULTIFUENTE N°1	0%	89.04%	93.66%	89.22%	82.00%	
diff R - T		0.025	0.0026	0.0037	0.0031	0.0341
		0.0006	0.0000	0.0000	0.0000	0.0006
						SUMATORIA:
						0.000159618
						1.000159618
						1.000079806
						0.999920201
						99.99202005
						99.99826711
						<b>RESULTADO</b>
						<b>RANGOS</b>
						<b>(50-100)</b>
						<b>Factor similitud f2</b>
						<b>100.00</b>

Minutos	0	5	10	15	20	
REFERENCIA	0%	86.58%	93.92%	89.59%	82.31%	
MULTIFUENTE N°2	0%	42.43%	61.68%	69.60%	72.45%	
diff R - T		44.1462	32.2419	19.9867	9.8600	106.2347
		1948.8868	1039.5374	399.4668	97.2196	3485.1107
						871.2776736
						872.2776736
						29.53434735
						0.033858883
						3.385888261
						26.48363108
						<b>RESULTADO</b>
						<b>RANGOS</b>
						<b>(50-100)</b>
						<b>Factor similitud f2</b>
						<b>26.48</b>

