



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

**Valoración biológica de la insulina cristalina
adicionada a las mezclas de nutrición parenteral total
en la unidad de mezclas del Hospital Nacional Edgardo
Rebagliati Martins de ESSALUD - Lima**

TESIS

Para optar el Título Profesional de Químico Farmacéutico

AUTOR

William Ruperto CORTEZ SANTOS

ASESOR

Víctor Luis IZAGUIRRE PASQUEL

María Celinda OCAÑA PACHECO

Lima, Perú

2016



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

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

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

Referencia bibliográfica

Cortez W. Valoración biológica de la insulina cristalina adicionada a las mezclas de nutrición parenteral total en la unidad de mezclas del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins de ESSALUD - Lima [Tesis de pregrado]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Escuela Académico Profesional de Farmacia y Bioquímica; 2016.



UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS
(Universidad del Perú, DECANA DE AMÉRICA)
FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA
DECANATO



ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS

Los Miembros del Jurado Examinador y Calificador de la Tesis titulada:

“Valoración biológica de la insulina cristalina adicionada a las mezclas de nutrición parenteral total en la unidad de mezclas del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins de ESSALUD - Lima”

Que presenta el Bachiller en Farmacia y Bioquímica:

WILLIAM RUPERTO CORTEZ SANTOS

Que reunidos en la fecha se llevó a cabo la SUSTENTACIÓN de la TESIS, y después de las respuestas satisfactorias a las preguntas y objeciones formuladas por el Jurado, y practicada la votación ha obtenido la siguiente calificación:

Diecinueve (19) Con Mención

en conformidad con el Art. 34.º del Reglamento para la obtención del Grado Académico de Bachiller en Farmacia y Bioquímica y Título Profesional de Químico Farmacéutico de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

Lima, 19 de agosto del 2016


Dr. Fernando Gilbert Quevedo Ganoza
Presidente


Dra. María Elena Montoya Alfaro
Miembro


Mg. Luis Alberto Rojas Ríos
Miembro


Mg. Antonio Almonacid Moscoso
Miembro

“FARMACIA ES LA PROFESIÓN DEL MEDICAMENTO, DEL ALIMENTO Y DEL TÓXICO”

Jr. Puno N° 1002, Jardín Botánico - Lima 1 - Perú
Telfs.: (511) 328-4737 / 328-4739 Fax: (511) 619-7000 anexo 4819 Ap. Postal 4559 - Lima 1
E-mail: decanofyb@unmsm.edu.pe <http://farmacia.unmsm.edu.pe>

ISO 9001

BUREAU VERITAS
Certification

N° BR233265



DEDICATORIA

A Dios, que por medio de su hijo Jesús me permite conocerlo y comprenderlo mejor, a mis Padres, Segundo Alberto y Agapita por su incondicional amor, por ser mi más grande ejemplo en la vida, a mis Hermanas, Ruth Noemí y Luzdith, por su incondicional apoyo, a Martha por darme las fuerzas y ser mi compañera de vida, a mis

AGRADECIMIENTOS

A mi asesor, Dr. Víctor L. Izaguirre Pasquel, por su calidad mostrada en lo personal y profesional que motivaron e hicieron posible culminar el presente estudio.

A mi co-asesora, Q.F María Ocaña Pacheco, por su confianza depositada en mi persona, por todo el apoyo brindado que hizo posible la consecución del presente estudio.

A los miembros del jurado examinador y calificador

Presidente:

Dr. Fernando G. Quevedo Ganoza

Miembros:

Dra. María Elena Montoya Alfaro

Mg. Luis Alberto Rojas Ríos

Mg. Antonio Almonacid Moscoso

Por su tiempo en la corrección, aportes y sugerencias que contribuyeron al mejoramiento del presente estudio

ÍNDICE

	Pág.
Índice de tablas	
Índice de figuras	
RESÚMEN	
SUMMARY	
I. - INTRODUCCIÓN	1
1.1.Objetivos	2
1.2.Hipótesis	2
II.-GENERALIDADES	3
2.1.Insulina Cristalina	3
2.1.1. Estabilidad	3
2.1.2. Adsorción	5
2.2.Nutrición Parenteral	7
2.2.1. Definición	7
2.2.2. Mezclas de Nutrición Parenteral Total	7
2.2.3. Complicaciones asociadas a la nutrición parenteral	9
2.3.Valoraciones Biológicas	10
2.3.1. Valoración biológica de insulina	11
III.- PARTE EXPERIMENTAL	12
3.1.Materiales	12
3.1.1.Material biológico	12
3.1.2.Equipos de laboratorio	12

3.2.Método	12
3.2.1. Preparación del estándar de referencia de insulina USP	12
3.2.2. Preparación de la muestra a partir de la mezcla de NPT 2 en 1	14
3.2.3. Preparación de la muestra a partir de la mezcla de NPT 3 en 1	15
3.2.4. Preparación de los animales de experimentación	15
3.2.5. Administración de dosis a los animales de experimentación	15
3.2.6. Fundamento del método	17
3.2.7. Procedimiento y análisis de datos	17
IV.- RESULTADOS	19
4.1.Potencia de la IC disponible en las mezclas de NPT 2 en 1.	19
4.1.1.De la potencia de la insulina cristalina disponible comercial	19
4.1.2.De la potencia de la insulina cristalina disponible genérica	22
4.2.Potencia de la IC disponible en las mezclas de NPT 3 en 1.	25
4.2.1.De la potencia de la insulina cristalina disponible comercial	25
4.2.2.De la potencia de la insulina cristalina disponible genérica	27
V.- DISCUSIÓN DE RESULTADOS	29
VI.-CONCLUSIONES	32
VII.-RECOMENDACIONES	33
VIII.-REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	34
IX.- ANEXOS	

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. <i>Información de compatibilidad de la insulina cristalina en soluciones y emulsiones</i>	5
Tabla 2. <i>Complicaciones metabólicas asociadas a la nutrición parenteral</i>	10
Tabla 3. <i>Pesos de los ratones de experimentación</i>	15
Tabla 4. <i>Disposición de dosis en un diseño cruzado</i>	16
Tabla 5. <i>Efecto de la insulina estándar e insulina comercial en la NPT 2 en 1</i>	19
Tabla 6. <i>Análisis de varianza (ANOVA) de la IC para los datos de la tabla 5</i>	20
Tabla 7. <i>Efecto de la insulina estándar e insulina genérica en la NPT 2 en 1</i>	22
Tabla 8. <i>Análisis de varianza (ANOVA) de la IC para los datos de la tabla 7</i>	23
Tabla 9. <i>Efecto de la insulina estándar e insulina comercial en la NPT 3 en 1</i>	25
Tabla 10. <i>Análisis de varianza (ANOVA) de la IC para los datos de la tabla 9</i>	26
Tabla 11. <i>Efecto de la insulina estándar e insulina genérica en la NPT 3 en 1</i>	28
Tabla 12. <i>Análisis de varianza (ANOVA) de la IC para los datos de la tabla 11</i>	29

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. <i>Evolución de la cantidad disponible de insulina en 2880 minutos en las mezclas de NPT</i>	6
Figura 2. <i>Bolsa de mezcla de NPT 2 en 1 (glucosa y aminoácidos) conteniendo insulina cristalina previa a su administración</i>	8
Figura 3. <i>Bolsa de mezcla de NPT 3 en 1 (glucosa, aminoácidos y lípidos) conteniendo insulina cristalina previa a su administración</i>	9
Figura 4. <i>Diagrama de preparación de las diluciones de referencia a partir del estándar</i>	13
Figura 5. <i>Diagrama de preparación de las diluciones de las muestras de la insulina en estudio</i>	14
Figura 6. <i>Test de paralelismo para los niveles de glicemia frente a la insulina estándar y comercial a dos concentraciones en la NPT 2 en 1</i>	21
Figura 7. <i>Test de paralelismo para los niveles de glicemia frente a la insulina estándar y genérica a dos concentraciones en la NPT 2 en 1</i>	24
Figura 8. <i>Test de paralelismo para los niveles de glicemia frente a la insulina estándar y comercial a dos concentraciones en la NPT 3 en 1</i>	27
Figura 9. <i>Test de paralelismo para los niveles de glicemia frente a la insulina estándar y genérica a dos concentraciones en la NPT 3 en 1</i>	30
Figura 10. <i>Insulina estándar de referencia USP</i>	39

Figura 11. <i>Administración de la muestra vía subcutánea al animal de experimentación</i>	39
Figura 12. <i>Toma de la muestra de sangre sobre el ápice de la cola del animal de experimentación</i>	40
Figura 13. <i>Muestra de NPT 3:1 de 0.1/UI ml y 0.05 UI/ml respectivamente</i>	40
Figura 14. <i>Muestra de NPT 2:1 y estándares distribuidos en 4 grupos</i>	41
Figura 15. <i>Cuatro grupos de ratones normogluceemicos previo a la administración de muestras</i>	41

RESUMEN

El presente estudio tuvo por objetivo, determinar la potencia de la insulina cristalina (IC) disponible en las mezclas de Nutrición Parenteral Total (NPT) 2 en 1 y 3 en 1 previa a su administración, en dos marcas; comercial y genérica, frente a un estándar de referencia en iguales condiciones. Se utilizó un modelo experimental mediante un diseño cruzado, aleatorizado, comparando los efectos producidos por la IC frente a los producidos por el estándar de referencia en ratones normoglicémicos. Los resultados muestran que en condiciones experimentales, la potencia en las mezclas de NPT 2 en 1 fue: para la IC comercial 100.7% (IC 95% = 89.1; 114.0); para la IC genérica 97.0% (IC 95% = 79.0; 119.2) y en las mezclas de NPT 3 en 1 fue: para la IC comercial 99.2% (IC 95% = 87.40; 112.7) y para la IC genérica 101.5% (IC 95% = 86.2; 119.5). El estudio aporta evidencia a favor que la IC disponible en las mezclas de NPT 2:1 y 3:1 mantiene su potencia dentro de los límites establecidos por la monografía oficial vigente USP previa a su administración, así como no se muestra una diferencia significativa en las dos marcas; comercial y genérica en las mezclas de NPT referidas. El estudio, asimismo, constituye una referencia para las unidades o servicios especializados de terapia nutricional y metabólica.

Palabras clave:

Nutrición Parenteral Total, insulina cristalina, potencia

SUMMARY

This study aimed to determine the potency of crystalline insulin (IC) available mixtures of Total Parenteral Nutrition (NPT) 2 in 1 and 3 in 1 prior to administration, in two brands; commercial and generic, against a standard reference on equal terms. An experimental model was used by a crossover design, randomized, comparing the effects of the IC versus those produced by standard in normoglycemic mice was used. The results show that under experimental conditions, the potency in mixtures NPT 2 in 1 was: for commercial IC 100.7% (95% IC = 89.1, 114.0); for generic IC 97.0% (95% IC = 79.0, 119.2) and mixtures NPT 3 in 1 was: for commercial IC 99.2% (IC 95% = 87.40; 112.7) and for generic IC 101.5% (IC 95% = 86.2; 119.5). The study provides favorable evidence that IC available in the mixtures NPT 2: 1 and 3: 1 maintains its potency within the limits established by the official monograph in force USP prior to administration and shows no significant difference in the two brands; commercial and generic in mixtures NPT referred. The study also provides a reference for specialized units or services and nutritional metabolic therapy.

Keywords:

Total Parenteral Nutrition, crystalline insulin, potency

I. INTRODUCCIÓN

La hiperglicemia es una de las principales complicaciones metabólicas en pacientes hospitalizados que reciben nutrición parenteral ¹, un estudio multicentrico encontró que la prevalencia de valores séricos >200 mg/dl se situó en el 26.7% ².

Una de las estrategias de manejo de la hiperglucemia en pacientes que reciben nutrición parenteral constituye la adición de insulina cristalina a las mezclas de nutrición parenteral total (NPT), sin embargo estudios demuestran además una adsorción de la insulina a las bolsas de las mezclas disminuyendo la disponibilidad de la misma

Actualmente, en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins - Essalud, en la Unidad de Nutrición Enteral y Parenteral (U.N.E.P), en aquellos pacientes que reciben NPT, se indica insulina cristalina adicionada a la mezcla de NPT con la finalidad de prevenir y /o controlar cuadros de hiperglicemia asociados o no a su administración.

Se conoce que la insulina cristalina una vez adicionada a la NPT, se adsorbe a la superficie interna de la bolsa, disminuyendo la disponibilidad de la misma, determinándose que hasta 22% de la insulina cristalina se adsorbe a las paredes de dicho material en 180 minutos, quedando disponible un 78% ³.

Sobre la base de los estudios preliminares, el presente trabajo pretende centrarse especialmente en la fracción disponible de insulina cristalina una vez adicionada a las mezclas 2 en 1 y mezclas 3 en 1 de NPT previo a su administración, por otro lado, se evalúa si existe diferencia en dos marcas de insulina, sea esta, comercial y genérica en las mezclas referidas en las mismas condiciones, de modo que aporte

evidencia y constituya una referencia para las unidades o servicios especializados de terapia nutricional y metabólica en el ámbito hospitalario.

1.1. OBJETIVOS

Objetivo general

- Determinar la potencia de la insulina cristalina disponible en las mezclas de nutrición parenteral total previa a su administración.

Objetivos específicos

- Establecer la potencia estimada de la insulina cristalina disponible en las mezclas de nutrición parenteral 2:1 y 3:1 en dos marcas, comercial y genérica, mediante el método de valoración biológica previa a su administración.
- Comparar si la potencia estimada de insulina cristalina disponible en las mezclas de nutrición parenteral en dos marcas, comercial y genérica, mediante el método de valoración biológica muestran diferencia significativa previa a su administración

1.2. HIPÓTESIS

La insulina cristalina disponible en las mezclas de nutrición parenteral total mantiene su potencia dentro de los límites establecidos por la monografía oficial vigente USP previa a su administración.

II. GENERALIDADES

2.1. INSULINA CRISTALINA

Siendo actualmente la insulina cristalina, un medicamento obtenido por un proceso biotecnológico, esta presenta características distintivas que deben tenerse en cuenta, The United States Pharmacopeia 39 (USP 39), farmacopea de referencia vigente en nuestro país, establece que, cuando el uso previsto de un producto biotecnológico está vinculado a una actividad biológica definible y mensurable, las pruebas de potencia deben formar parte de los estudios de estabilidad. Además menciona que para productos en los cuales los componentes activos son típicamente proteínas y/o polipeptidos, el mantenimiento de la conformación molecular y por lo tanto, de la actividad biológica, depende tanto de fuerzas no covalentes como de fuerzas covalentes que intervienen en dicha conformación.⁴

Se deberá, por ello, tener en cuenta aquellas condiciones externas que puedan afectar la potencia, la pureza y la calidad del producto de estas características.⁴

2.1.1. ESTABILIDAD

La insulina cristalina para su estabilidad debe ser almacenada en refrigeración (entre 2 y 8°C) y protegida del congelamiento (temperaturas inferiores a -10°C o más bajas), el congelamiento de productos de insulina puede alterar la estructura de la proteína disminuyendo la potencia. En un estudio de varios productos de insulina, un ciclo de congelación durante 45 horas seguido de una descongelación lenta a 21°C o descongelación rápida en un baño de agua a 37 ° C no dio lugar a una pérdida de la potencia, no obstante el examen microscópico reveló agregación de partículas y algunos daños en el cristal se habían producido.⁵

Al igual que otras proteínas y productos de péptidos, la agregación de insulina con una probable disminución de la potencia puede ser un problema. Se ha encontrado que los agregados se forman en una variedad de dispositivos de infusión y bajo diversas condiciones de almacenamiento, incluyendo en condiciones estáticas, la agregación puede ocurrir en las interfaces aire-agua. Tales interfaces son generadas por la turbulencia y agitación. Adicional el contacto con caucho de silicona parece promover la agregación de insulina.⁵

Gregory *et al.* evaluaron los factores que aumentan la tasa de formación de productos de transformación a la insulina (como dímeros covalentes y oligómeros superiores) durante seis meses de almacenamiento.⁵

El análisis por HPLC mostró una baja tasa de aparición de productos de transformación a 4 °C, temperaturas más altas, como podría ocurrir cuando la insulina es llevada en el bolsillo de la camisa o en la guantera del coche, aceleraron esta producción (especialmente para la insulina humana). La exposición a la luz aumentó el contenido de oligómero y dímeros.⁵

Según estos autores, la insulina no debe ser expuesta a la luz solar directa, sometido a vibraciones o a temperaturas extremas.⁵

La compatibilidad de la insulina cristalina o regular con algunas soluciones y emulsiones es presentada en la Tabla 1. La insulina cristalina contiene 100 unidades/ml, es clara e incolora o casi incolora, la decoloración, turbiedad, o viscosidad inusual indica deterioro o contaminación.

Tabla 1. Información de compatibilidad de la insulina cristalina en soluciones y emulsiones

Solución	Conc/L	Observaciones
Aminoácidos 4.25%, dextrosa 25%	100 und	No hay aumento de la materia particulada en 24 horas a 5 ° C
Cloruro de sodio 0.9%	1000 und	10% de pérdida de insulina por HPLC en 1 hora en bolsa de 50 ml y en 4 horas en bolsa de 250 ml
TPN *	10 a 50 und.	Físicamente compatible durante 24 horas a 22 ° C

* TPN indica una mezcla parenteral 2 en 1

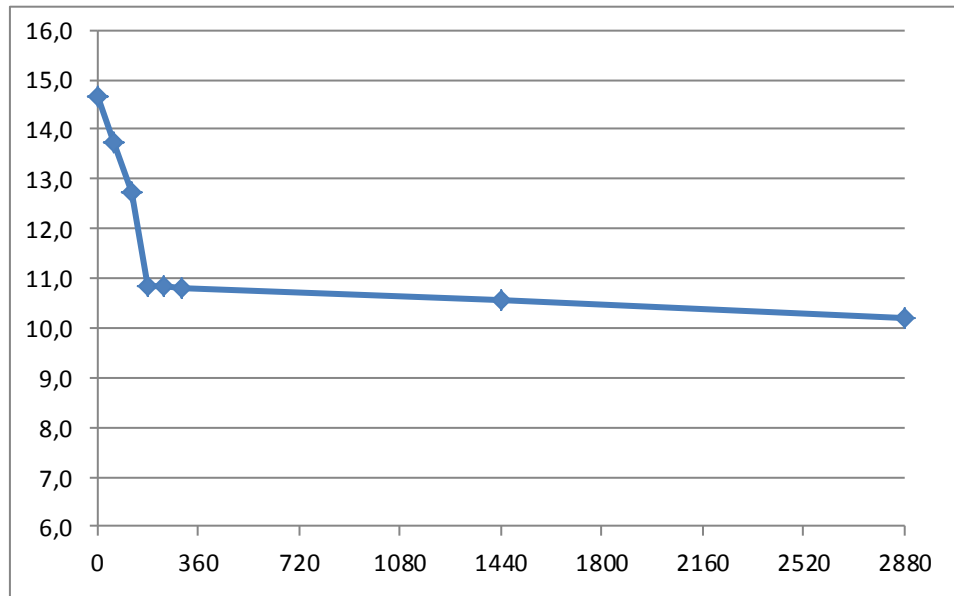
2.1.2. ADSORCION

Es conocida la capacidad de la insulina cristalina para adsorberse a los materiales plásticos ⁵, la adsorción de la insulina a las superficies de los contenedores de infusión intravenosa de plástico (incluyendo PVC, acetato de vinilo de etileno EVA, y otras poliolefinas), de los tubos y filtros ha sido demostrada, estimaciones de adsorción de alrededor de 20 a 30% son comunes ⁵.

La adsorción de la insulina a las superficies de contenedores es un proceso instantáneo. Sin embargo, el efecto de la adsorción de la cantidad disponible de la insulina parece variar con el tiempo. La mayor parte de la adsorción de la insulina aparentemente se produce en los primeros 30 a 60 minutos ⁵.

Un estudio demostró que la insulina cristalina una vez adicionada a la NPT, se adsorbe a la superficie interna de la bolsa, disminuyendo la disponibilidad de la misma, determinándose que hasta 22% de la insulina cristalina se adsorbe a las paredes de dicho material en 180 minutos, quedando disponible un 78% ³, así la figura 1 muestra la variación en la cantidad de insulina disponible en la línea del tiempo.

FIGURA 1. Evolución de la cantidad disponible de insulina en 2880 minutos en las mezclas de NPT



Fuente : Arequipa, Determinación del factor de corrección para insulina en nutrición parenteral total

En la práctica clínica se sospecha que cuando se adiciona la insulina a las mezclas de nutrición parenteral esta se adhiere a la bolsa y de alguna manera ya no está disponible en la mezcla de NPT ⁶, sin embargo la importancia clínica de esta adsorción continua siendo incierto.

Algunos investigadores consideraron que la importancia de la adsorción de la insulina a las superficies del recipiente de infusión y el tubo puede ser un punto discutible puesto que la dosis es individualizada sobre la base de la determinación de glucosa en sangre y la orina.

2.2. NUTRICIÓN PARENTERAL

2.2.1. Definición

La nutrición parenteral es la técnica de alimentación que permite aportar nutrientes directamente al torrente circulatorio, en pacientes que son incapaces de alcanzar aquellos requerimientos nutricionales por vía oral, o en los cuales no se puede utilizar con seguridad el tracto gastrointestinal.

La nutrición parenteral supone el ingreso directo de glucosa en sangre por ello requiere insulina exógena vía intravenosa, para evitar el impacto sobre la glicemia, la insulina cristalina debe adicionarse en estos casos a la mezcla de nutrición parenteral o, alternativamente, administrarse mediante infusión endovenosa continua independiente.⁸

La infusión intravenosa continua de insulina cristalina está reservada al medio hospitalario y tiene indicaciones precisas.⁸

2.2.2. Mezcla de nutrición parenteral total

Es aquella solución o emulsión, estéril y apirogena compuesta básicamente por carbohidratos, aminoácidos, lípidos, vitaminas y minerales, acondicionada en bolsas de plástico estériles las cuales están destinadas a la administración intravenosa en pacientes desnutridos o no, en un régimen hospitalario, ambulatorio o con internación domiciliaria con el objetivo de lograr la síntesis o mantenimiento de los tejidos, órganos o sistemas.⁹

Las mezclas de nutrición parenteral total pueden contener más de 50 componentes con un alto potencial de interacciones químicas y físico-químicas entre

sus ingredientes, la bolsa, el oxígeno, la temperatura y la luz.⁹ La figura 2 muestra a la mezcla de nutrición parenteral total 2 en 1, compuesta por carbohidratos y aminoácidos principalmente y la figura 3 muestra a la mezcla de nutrición parenteral total 3 en 1, compuesta por carbohidratos, aminoácidos y lípidos principalmente.

En la preparación de las mezclas de NPT se debe asegurar: la compatibilidad fisicoquímica, esterilidad, apirogenicidad, ausencia de partículas, así como la composición y dosis establecidas, debiendo seguir las buenas prácticas de preparación de nutrición parenteral bajo condiciones definidas y controladas, que previsto, evitando exponer al paciente a riesgos innecesarios por falta de seguridad, calidad o eficacia.

Las mezclas de nutrición parenteral, debido a su especificidad, mayor complejidad, requerimiento de mayores conocimientos de nutrición básica y exigencias de mayor precaución son consideradas otro tipo de servicio farmacéutico.

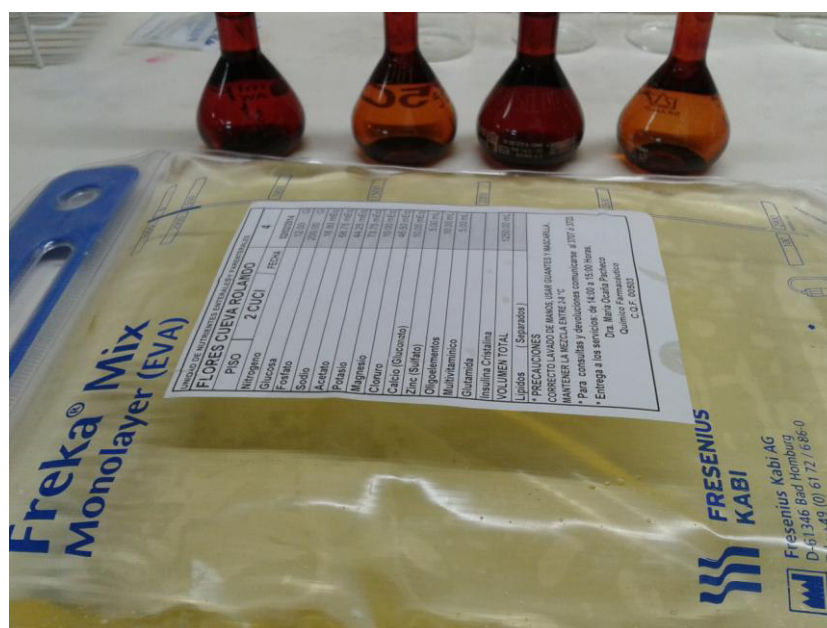


FIGURA 2. Bolsa de mezcla de nutrición parenteral total 2 en 1 (glucosa y aminoácidos) conteniendo insulina cristalina previo a su administración.



FIGURA 3. Bolsa de mezcla de nutrición parenteral total 3 en 1 (glucosa, aminoácidos y lípidos) conteniendo insulina cristalina previo a su administración.

2.2.3. Complicaciones metabólicas asociadas a la nutrición parenteral

Las más frecuentes están relacionadas con el aporte de glucosa con producción de hiperglucemia o alteraciones hepáticas, de los electrolitos o del estado ácido básico, trastorno del metabolismo de los lípidos por el inadecuado aporte, o de las proteínas con alteración de la función renal. La tabla 2 muestra las principales complicaciones asociados a la administración de nutrición parenteral.

Valoración biológica de la insulina cristalina en las mezclas de nutrición parenteral total en la unidad de mezclas del H.N.E.R.M de ESSALUD – Lima

TABLA 2. Complicaciones metabólicas asociadas a la nutrición parenteral.

<i>Complicaciones</i>	<i>Etiología</i>	<i>Recomendaciones</i>
Hiperglucemia	<ul style="list-style-type: none"> _ Es la complicación metabólica más frecuente (hasta 20%) _ Causa: Excesivo aporte de glucosa, de la velocidad de infusión, resistencia insulínica, diabetes mellitus, posible infección coexistente. 	<p><i>Prevención:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> _ Aporte de glucosa < 5g/kg/día o 5mg /kg/minuto (adultos), < 16 - 18 g/kg/día o <11-12 mg/kg/minuto (lactantes) _ Controles de glucemia capilar según su médico <p><i>Tratamiento :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> _ Disminuir el aporte de glucosa en la NP _ Añadir insulina (en bolsa, subcutánea, etc)
Hipoglucemia	<ul style="list-style-type: none"> _ Más frecuente en niños _ Causa: Por interrupción brusca de la NP Por adición de la insulina en la NP 	<p><i>Prevención:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> _ Disminuir la velocidad de infusión al final de la Infusión de la NP <p><i>Tratamiento :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Suero glucosado al 10%
Alteraciones hidroelectrolíticas	<ul style="list-style-type: none"> _ Por escaso o excesivo aporte de los mismos en la NP. _ Por pérdidas a través de ostomías, fístulas, diarreas 	<p><i>Prevención:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> _ Realizar controles analíticos periódicos en sangre _ Balance de entradas y pérdidas de fluidos . <p><i>Tratamiento :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> _ Individualizar en cada caso.
Alteraciones hepatobiliares	<ul style="list-style-type: none"> _ Más frecuente en niños <i>Formas de presentación</i> Esteatosis, colestasis, alteraciones biliares <i>Etiología multifactorial</i> _ Enfermedad de base _ Toxicidad de los componentes de la NP (exceso de glucosa, grasas) o deficit de algunas sustancias (taurina, carnitina, colina, etc) 	<p><i>Prevención:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Ajustar el aporte calórico de la NP(aporte mixto de glucosa/grasas) Infusión ciclica de la NP <p><i>Tratamiento :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Adición de taurina, colina en la NP Utilización de soluciones lipídicas enriquecidas en acidos grasos omega-3

Fuente:Adaptado de Cuerda Compés, M.a C.; (2009). Complicaciones de la nutrición parenteral domiciliaria. Nutrición Hospitalaria, Febrero-Sin mes, 25-29.

2.3. VALORACIONES BIOLÓGICAS

Las Valoraciones biológicas permiten determinar la potencia en varios medicamentos farmacopeicos, la cual proporciona una estimación de la potencia verdadera a un intervalo de confianza.⁴

Para este caso, la potencia será definida como la aptitud o capacidad específica de un producto para lograr su efecto previsto, basándose en la medida de algún atributo del producto y se determina por medio de un método cuantitativo *in vivo* o *in vitro* adecuado. En general las potencias de los productos biotecnológicos

pueden compararse en forma significativa sólo si se expresan en relación con la de un material de referencia adecuado.⁴

Las valoraciones de potencia *in vivo* son valoraciones biológicas en la que se administran grupos de diluciones de los materiales estándar y de prueba a animales de experimentación para estimar la potencia. En la medida de lo posible, la valoración debe reflejar o imitar el mecanismo de acción conocido o esperado del producto.⁴

2.3.1. Valoración biológica de la insulina

La manifestación más importante de la acción de la insulina, un brusco descenso de la glucosa en sangre, sirvió de base para las valoraciones biológicas desde sus primeros usos clínicos, el procedimiento, si bien es relativamente complejo, tiene el gran mérito de reflejar con exactitud el efecto en el paciente diabético.⁴ En las condiciones adecuadas la potencia de la insulina cristalina puede demostrarse por su efecto hipoglucémico en animales de experimentación sensibles a este efecto.

III. PARTE EXPERIMENTAL

3.1 MATERIALES

3.1.1 Material biológico

- Ratones albinos (*Mus musculus*) machos, de 16 a 18 semanas de edad, de la cepa Balb C53.
- Insulina humana estándar USP lote J0J250
- Insulina cristalina comercial lote BS69687 Laboratorio E.LILLY Co.
- Insulina cristalina genérica lote 2014002206 Laboratorios LABOT.

3.1.2 Equipos de laboratorio

- Balanza analítica Metler Toledo
- Potenciómetro Metler Toledo
- Glucómetro Accu-Check® Performa
- Tiras reactivas Accu-Check® Performa Lote 472695

3.2 MÉTODOS

3.2.1 Preparación del estándar de referencia de insulina USP

Se realizó en las instalaciones de Control de Calidad de Laboratorios ALBIS S.A

Cada miligramo del estándar de referencia de insulina USP equivale a una actividad de 26.4 unidades internacionales (UI) de insulina.

El certificado del estándar de referencia se presenta en el Anexo 1.

En una fiola de 1000 ml, se pesó 7.57 mg de insulina estándar, cantidad equivalente a 200 UI; se adicionó 700 ml de solución fisiológica de cloruro de sodio acidificada previamente a pH 2.5 con una solución normalizada de HCl 0.1 N, se disolvió y enrasó a volumen con la misma solución. El estándar de referencia contiene una concentración inicial de 0.2 UI/ml.

A partir del estándar de referencia (0.2 UI/ml) se prepararon dos diluciones estándar de trabajo para todo el estudio, según se muestra en la figura.4

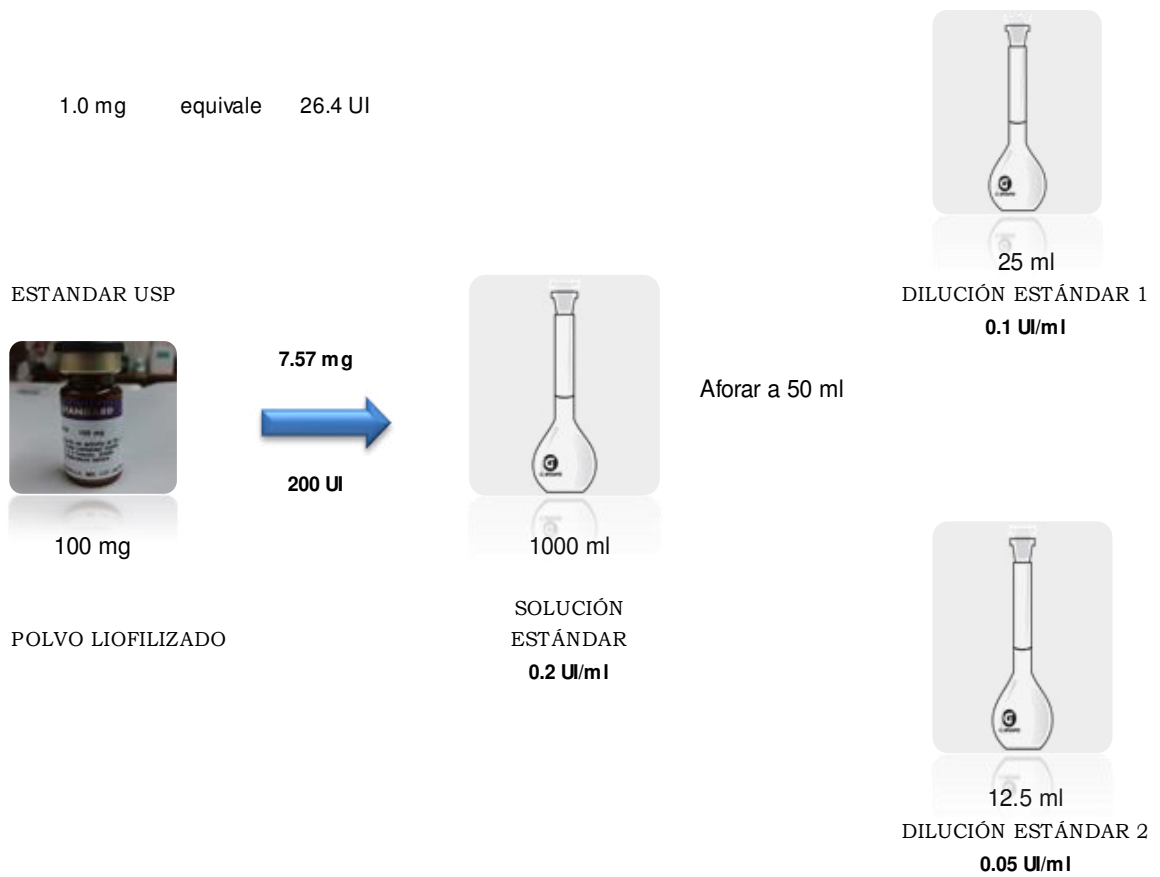


Fig. 4. Diagrama de preparación de las diluciones de referencia a partir del estándar.

3.2.2 Preparación de la muestra en la mezcla de NPT 2 en 1

Se realizó en las instalaciones de la Unidad de Nutrición Enteral y Parenteral - Hospital Edgardo Rebagliati Martins - Essalud.

El certificado de la insulina se presenta en el Anexo 2.

Se adicionó un volumen de 2 ml de insulina cristalina equivalente a 200 UI a la mezcla de NPT 2 en 1 de volumen 1000 ml en condiciones asépticas, la cual permaneció en reposo durante 03 horas (180 minutos) a fin de promover la adsorción máxima de la insulina a las paredes internas de la bolsa, la mezcla de NPT 2 en 1 se espera deba contener 0.2 UI/ml, la figura 5 esquematiza el procedimiento a aplicarse para la insulina de marca comercial como genérica.



Fig. 5. Diagrama de preparación de las diluciones de muestras a partir de la insulina en estudio.

3.2.3 Preparación de la muestra para la mezcla de NPT 3 en 1

Se adicionó un volumen de 2 ml de insulina cristalina equivalente a 200 UI a la mezcla de NPT 3 en 1 de volumen 1000 ml en condiciones asépticas, la cual permaneció en reposo durante 03 horas (180 minutos) a fin de promover la adsorción máxima de la insulina a las paredes internas de la bolsa, la mezcla de NPT 3 en 1 se espera deba contener 0.2 UI/ml., se consideró el mismo procedimiento para la insulina genérica así como la para la insulina comercial.

3.2.4 Preparación de los animales de experimentación

Se realizó en las instalaciones del bioterio de la Facultad de Medicina-UNMSM.

Se emplearon ratones albinos (*Mus musculus*) machos, de 16 a 18 semanas de edad, de la cepa Balb C53 cuya variación de peso corporal no fue mayor al 20%, procedentes del bioterio de la Facultad de Medicina-UNMSM (Lima-Perú).

TABLA 3. Pesos de los ratones de experimentación

n	GRUPO 1 peso(g)	GRUPO 2 peso(g)	GRUPO 3 peso(g)	GRUPO 4 peso(g)
1	34	34	37	39
2	31	29	37	37
3	28	33	39	35
4	34	34	35	34
5	31	32	36	39
6	29	33	37	37
7	31	29	39	36
8	28	30	36	37
PROMEDIO	30,8	31,8	37,0	36,8

Los animales de experimentación estuvieron expuestos a condiciones ambientales adecuadas: temperatura promedio 20°C±2°C, recibieron agua *ad libitum* y pellets de alimentos balanceado, preparado por el Departamento de Nutrición de la Universidad Agraria La Molina.

3.2.5 Administración de dosis a los animales de experimentación

Se emplearon 64 ratones durante todo el estudio, 32 ratones para el estudio de la nutrición parenteral 2 en 1 y 32 ratones para la nutrición parenteral 3 en 1, los animales de experimentación fueron asignados aleatoriamente en 4 grupos de 8 ratones cada uno (Fig.14)

A partir del estándar de referencia se prepararon 02 diluciones, las cuales contienen 0.1 UI/ml y 0.05 UI/ml respectivamente (Fig. 4) y 02 diluciones a partir de la solución muestra, las cuales se espera contengan 0.1 UI/ml y 0.05 UI/ml respectivamente. (Fig.5)

Se administraron las dosis vía subcutánea 0.1 ml a cada grupo por cada 10 g de peso corporal media del grupo según esquema de la Tabla 4.

El tiempo de aclaramiento fijado para los 4 grupos experimentales fue 24 horas entre la 1° y 2° administración a fin de estabilizar la glicemia de manera que al comienzo de cada administración las circunstancias sean probablemente iguales y se minimice el efecto de arrastre de la 1° administración.

TABLA 4. Disposición de dosis en un diseño cruzado

GRUPO	INDIVIDUOS	PERÍODO	
		I	II
1	8	ESTÁNDAR ₁	MUESTRA ₂
2	8	ESTÁNDAR ₂	MUESTRA ₁
3	8	MUESTRA ₁	ESTÁNDAR ₁
4	8	MUESTRA ₂	ESTÁNDAR ₂

Fuente : Elaboración propia

Leyenda: S₁ - S₂: Concentraciones estándar de insulina de 0.10 UI/ml y 0.05 UI/ml respectivamente.
M₁-M₂: Concentraciones de insulina en estudio de 0.10 UI/ml y 0.05UI/ml.

3.2.6 Fundamento del método

El estudio se fundamenta en el método referido en la USP 39 - NF 34: Análisis de Valoraciones Biológicas⁴, modificando el modelo animal el cual fue adaptado a nuestro estudio, el cual permitió estimar la potencia de la insulina mediante la comparación de efectos de la insulina estándar a dosis conocidas, con los efectos a dosis similares de la insulina adicionada a la nutrición parenteral total, sobre la glicemia en animales de experimentación dentro de un intervalo de dosificación restringido y controlado.

El método utilizó un diseño aleatorizado cruzado, de 2 periodos con un tiempo de aclaramiento de 24 horas.

En este método, los animales de experimentación son asignados aleatoriamente en 4 grupos, donde cada grupo en 2 periodos son expuestos a una dosis conocida de estándar y posteriormente a una dosis similar de la muestra en estudio, actuando cada grupo como su propio control y procurando que al comienzo de cada periodo las circunstancias sean probablemente iguales.

3.2.7 Procedimiento y análisis de datos

Para la medición de los niveles de glucosa en sangre se utilizó un glucómetro comercial, marca Accu-Check Performa de laboratorios Roche.

Exactamente 30 min después de cada administración, se tomó una muestra de sangre de cada animal, mediante una punción en el ápice de la cola (Fig. 12) hasta

obtener una gota homogénea, el cual se aplicó directamente sobre la tira reactiva del glucómetro.

Se determinó la glicemia de cada muestra de sangre y se calculó la actividad de la muestra por el método estadístico del diseño doble cruzado.

Los datos fueron procesados utilizando el programa estadístico de Excel 2010, versión 12, año 2009, para los gráficos de dispersión se utilizó SPSS-IBM versión 21. Se aplicó el análisis de varianza (ANOVA) y se consideró significativa un $p < 0.05$ con un intervalo de confianza al 95%. Se determinó la media y desviación estándar de los valores promedio de glicemia obtenidos para los animales de cada grupo.

IV. RESULTADOS

El presente estudio fijó concentraciones de insulina de 0.05 UI/mL y 0.10 UI/mL, en correspondencia con la bibliografía que refiere utilizar concentraciones desde 0.02 UI/mL a 0.10 UI/mL¹³ en función a la sensibilidad de la cepa en los animales de experimentación.

4.1 Potencia de la IC disponible en las mezclas de NPT 2 en 1

4.1.1 De la potencia de la insulina cristalina disponible comercial

TABLA 5. Efecto del estándar e insulina comercial a dos concentraciones sobre la glicemia (mg/dl ± DE)

en ratones normogluceemicos.

RATONES	PERIODO I	PERIODO II	RATONES	PERIODO I	PERIODO II
GRUPO	(Unidad de ESTÁNDAR S ₁)	MUESTRA M ₂	GRUPO	(Unidad de ESTÁNDAR S ₂)	MUESTRA M ₁
	(mg/dL)	(mg/dL)		(mg/dL)	(mg/dL)
1	62	97	9	72	57
2	70	95	10	108	65
3	112	142	11	72	49
4	92	107	12	86	50
1	5	68	2	13	114
6	65	90	14	102	44
7	57	104	15	69	47
8	77	100	16	77	49
	$\bar{X} : 70.90 \pm 10.86$	$\bar{X} : 96.30 \pm 7.32$		$\bar{X} : 83.80 \pm 14.47$	$\bar{X} : 54.50 \pm 10.58$
GRUPO	MUESTRA M ₁	ESTÁNDAR S ₂	GRUPO	MUESTRA M ₂	ESTÁNDAR S ₁
17	66	82	25	61	48
18	49	61	26	108	82
19	117	163	27	86	54
20	86	92	28	130	74
3	21	64	4	29	71
22	66	98	30	60	39
23	94	111	31	87	60
24	81	94	32	91	75
	$\bar{X} : 75.00 \pm 16.20$	$\bar{X} : 91.90 \pm 15.15$		$\bar{X} : 81.30 \pm 16.28$	$\bar{X} : 59.50 \pm 15.95$

Leyenda: S₁ - S₂ : Concentraciones de estándar de insulina de 0.10 UI/mL y 0.05 UI/mL

M₁- M₂: Concentraciones de muestra de insulina comercial de 0.10 UI/mL y 0.05UI/mL

Tras la administración del estándar y muestra de insulina comercial en el periodo I a cada grupo de ratones, se registraron 8 mediciones repetitivas de glicemia cuyos valores individuales y promedios se muestra en la tabla 5, hubo un periodo de aclaramiento de 24 horas previo a la administración en el periodo II lo que buscó minimizar el efecto de arrastre o residual para cada grupo.

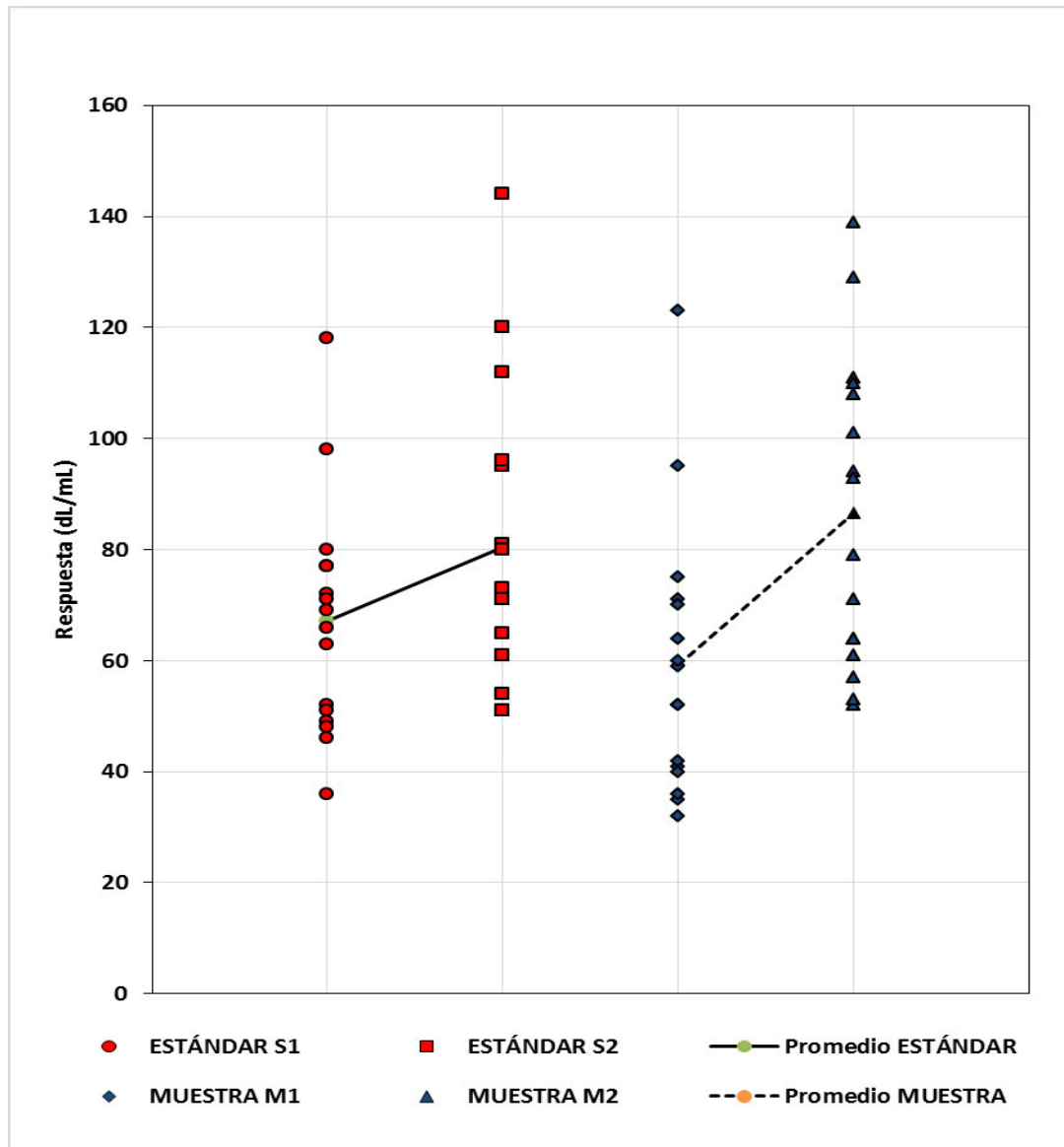
En la tabla 5, observamos que la administración a las dos concentraciones para el estándar y muestra de insulina disminuyeron los niveles de glicemia (efecto) mostrando una correlación entre la concentración y glicemia en todos los casos.

TABLA 6. Análisis de varianza (ANOVA) para los datos de la tabla 5.

Fuente de variación	Análisis de la varianza			Razón F	p-valor
	Grados de libertad	Suma de cuadrados	Cuadrado medio		
Entre unidades experimentales	28	8748.375	312.4419643		
Entre tratamientos	1	5.0625	5.0625	0.016203	0.900
Orden	1	76.5625	76.5625	1.203	0.282
Error	1	256	256	4.02272	0.055
Total	31	22597			
LOGARITMO DE RAZON DE POTENCIAS					
MT =	0.00743321	=	1.00746		
C =	1.03166806	0.007668605	1.0076981		100.77%
LÍMITES DE CONFIANZA					
V =	0.24022651				
Intervalo de Confianza		0.007668605	±	0.12335648	
Intervalo de confianza inferior ICI		-0.115687871		0.89075321	89.1%
Intervalo de confianza superior ICS		0.131025082		1.13999637	114.0%

Resultado del análisis estadístico (ANOVA) en la tabla 6, se obtuvo que una potencia estimada de la insulina cristalina disponible comercial en la NPT fue 100.77% con un intervalo de confianza al 95%.

Fig. 6. Test de paralelismo para los niveles de glicemia frente a la insulina estándar y muestra a dos concentraciones.



Leyenda: $S_1 - S_2$: Estándar de insulina de 0.10 UI/mL y 0.05 UI/mL respectivamente

$M_1 - M_2$: Muestra de insulina genérica NPT de 0.10 UI/mL y 0.05UI/mL respectivamente.

La Fig.6 muestra el paralelismo de la respuestas (glicemia) a la muestra de insulina y estándar en el rango de concentraciones de 0.05 - 0.10 UI/mL, el cual contribuye a dar validez a la estimación del resultado.

4.1.2 De la potencia de la insulina cristalina genérica

TABLA 7. Efecto de la insulina estándar y la muestra a dos concentraciones sobre la glicemia (mg/dl ± DE) en ratones normoglicemicos.

RATONES	PERIODO I	PERIODO II	RATONES	PERIODO I	PERIODO II
GRUPO	(Unidad de ESTÁNDAR S ₁ (mg/dL)	MUESTRA M ₂ (mg/dL)	GRUPO	(Unidad de ESTÁNDAR S ₂ (mg/dL)	MUESTRA M ₁ (mg/dL)
	Análisis)			Análisis)	
1	66	108	9	65	52
2	80	94	10	71	32
3	98	111	11	61	41
4	69	110	12	73	59
1	5	49	2	13	81
	6	118		14	51
	7	72		15	51
	8	77		16	54
		$\bar{X} : 78.63 \pm 21.06$			$\bar{X} : 63.38 \pm 11.11$
		$\bar{X} : 106.88 \pm 21.36$			$\bar{X} : 46.50 \pm 13.21$
GRUPO	MUESTRA M ₁	ESTÁNDAR S ₂	GRUPO	MUESTRA M ₂	ESTÁNDAR S ₁
	17	70	25	79	77
	18	60	26	57	52
	19	95	27	52	48
	20	75	28	64	71
3	21	123	4	29	64
	22	52		30	61
	23	36		31	53
	24	64		32	101
		$\bar{X} : 71.88 \pm 26.85$			$\bar{X} : 66.38 \pm 16.35$
		$\bar{X} : 97.38 \pm 27.33$			$\bar{X} : 55.50 \pm 13.72$

Leyenda: S₁ - S₂ : Concentraciones de estándar de insulina de 0.10 UI/mL y 0.05 UI/mL

M₁- M₂: Concentraciones de muestra de insulina comercial de 0.10 UI/mL y 0.05UI/mL

Tras la administración del estándar y muestra de insulina genérica en el periodo I a cada grupo de ratones, se registraron 8 mediciones repetitivas de glicemia cuyos valores individuales y promedios se muestra en la tabla 7, hubo un periodo de aclaramiento de 24 horas previo a la administración en el periodo II que buscó minimizar el efecto de arrastre o residual para cada grupo.

En la tabla 7, observamos que la administración a las dos concentraciones para el estándar y muestra de insulina disminuyeron los niveles de glicemia (efecto) mostrando una correlación entre la concentración y glicemia en todos los casos.

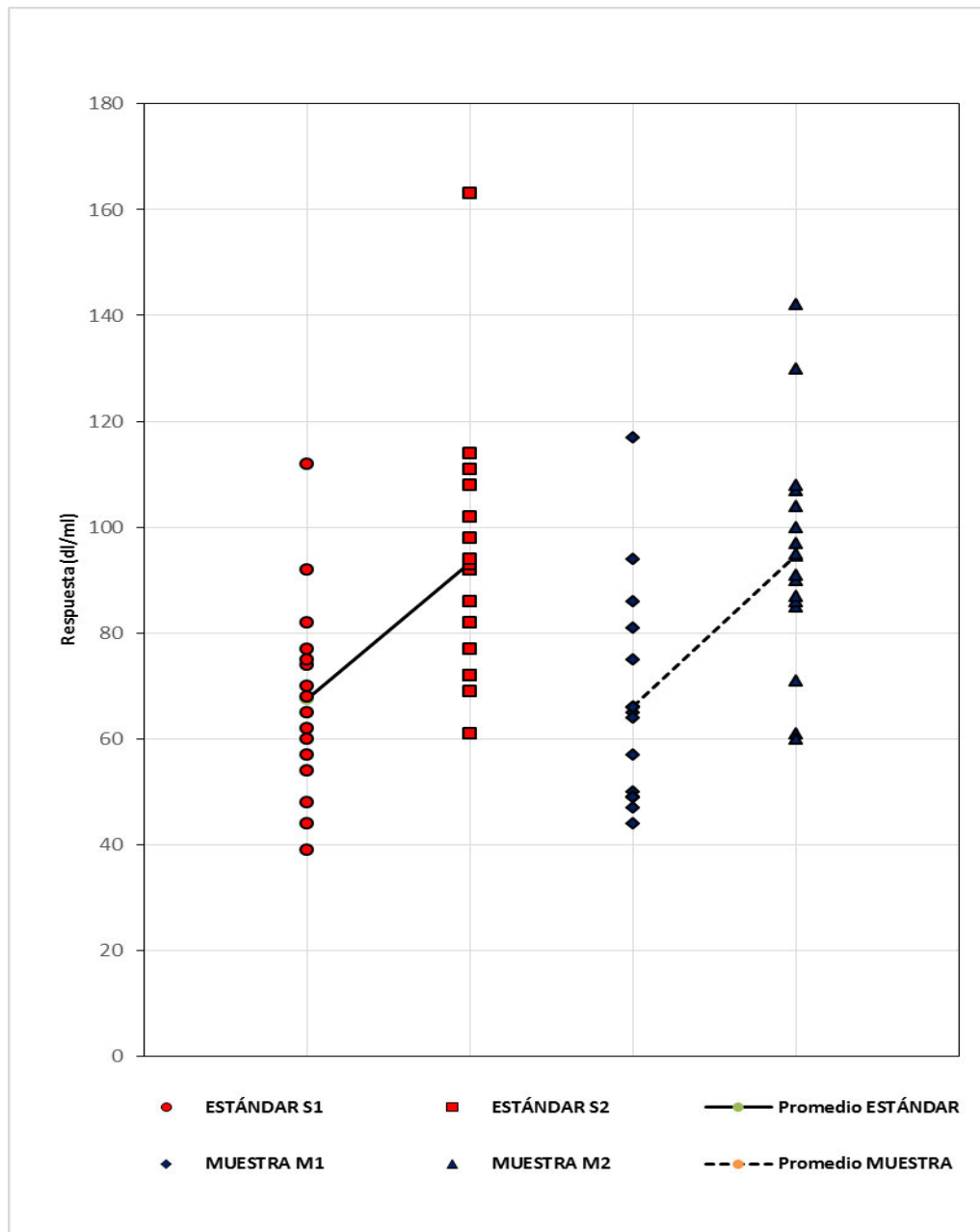
Valoración biológica de la insulina cristalina en las mezclas de nutrición parenteral total en la unidad de mezclas del H.N.E.R.M de ESSALUD – Lima

TABLA 8. Análisis de varianza (ANOVA) para los datos de la tabla 7

<i>Fuente de variación</i>	<i>Análisis de la varianza</i>			<i>Razón F</i>	<i>p-valor</i>
	<i>Grados de libertad</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Cuadrado medio</i>		
Entre unidades experimentales	28	20130,375	718,9419643		
Entre tratamientos	1	16835,0625	16835,0625	23,4164416	0,000
Orden	1	2756,25	2756,25	3,8337	0,060
Error	1	870,25	870,25	1,2104	0,281
Total	31	40591,9375			
LOGARITMO DE RAZON DE POTENCIAS					
MT =	-0,0276408	=	0,97274		
C =	1,0879774	-0,030072566	0,9703751		97,0%
LÍMITES DE CONFIANZA					
V =	0,24022651				
Intervalo de Confianza		-0,030072566	±	0,20577205	
Intervalo de confianza inferior ICI		-0,235844617		0,7899034	79,0%
Intervalo de confianza superior ICS		0,175699485		1,19207977	119,2%

Resultado del análisis estadístico (ANOVA) en la tabla 8, se obtuvo que una potencia estimada de la insulina cristalina disponible genérica en la NPT fue 97.0% con un intervalo de confianza al 95%.

Fig. 7. Test de paralelismo para los niveles de glicemia frente a la insulina estándar y muestra a dos concentraciones.



La Fig.7 muestra el paralelismo de la respuestas (glicemia) a la muestra de insulina y estándar en el rango de concentraciones de 0.05 - 0.10 UI/mL, el cual contribuye a dar validez a la estimación del resultado.

4.2 Potencia de la IC disponible en las mezclas de NPT 3 en 1.

4.2.1 De la potencia de la insulina cristalina disponible comercial

TABLA 9. . Efecto de la insulina estándar y la muestra a dos concentraciones sobre la glicemia (mg/dl \pm DE) en ratones normoglucemicos.

RATONES	PERIODO I	PERIODO II	RATONES	PERIODO I	PERIODO II
GRUPO	(Unidad de ESTÁNDAR S ₁	MUESTRA M ₂	GRUPO	(Unidad de ESTÁNDAR S ₂	MUESTRA M ₁
Análisis)	(mg/dL)	(mg/dL)	Análisis)	(mg/dL)	(mg/dL)
1	53	68	9	96	67
2	44	68	10	79	39
3	94	109	11	114	58
4	97	118	12	83	43
1	5	48	2	13	63
6	86	105	14	75	41
7	57	90	15	92	66
8	37	100	16	68	58
	$\bar{X} : 64.50 \pm 23.98$	$\bar{X} : 90.00 \pm 21.45$		$\bar{X} : 83.80 \pm 16.50$	$\bar{X} : 51.30 \pm 12.28$
GRUPO	MUESTRA M ₁	ESTÁNDAR S ₂	GRUPO	MUESTRA M ₂	ESTÁNDAR S ₁
17	47	66	25	76	27
18	37	63	26	87	62
19	63	91	27	71	44
20	43	62	28	113	73
3	21	52	4	29	64
22	30	41	30	74	54
23	59	89	31	85	49
24	38	98	32	125	85
	$\bar{X} : 46.10 \pm 11.37$	$\bar{X} : 71.90 \pm 19.10$		$\bar{X} : 86.90 \pm 21.38$	$\bar{X} : 55.40 \pm 17.93$

Leyenda: S₁ - S₂ : Estándar de insulina de 0.10 UI/mL y 0.05 UI/mL respectivamente

M₁- M₂: Muestra de NPT de 0.10 UI/mL y 0.05UI/mL respectivamente.

Tras la administración del estándar y muestra de insulina comercial en el periodo I a cada grupo de ratones, se registraron 8 mediciones repetitivas de glicemia cuyos valores individuales y promedios se muestra en la tabla 9, hubo un periodo de aclaramiento de 24 horas previo a la administración en el periodo II lo que buscó minimizar el efecto de arrastre o residual para cada grupo.

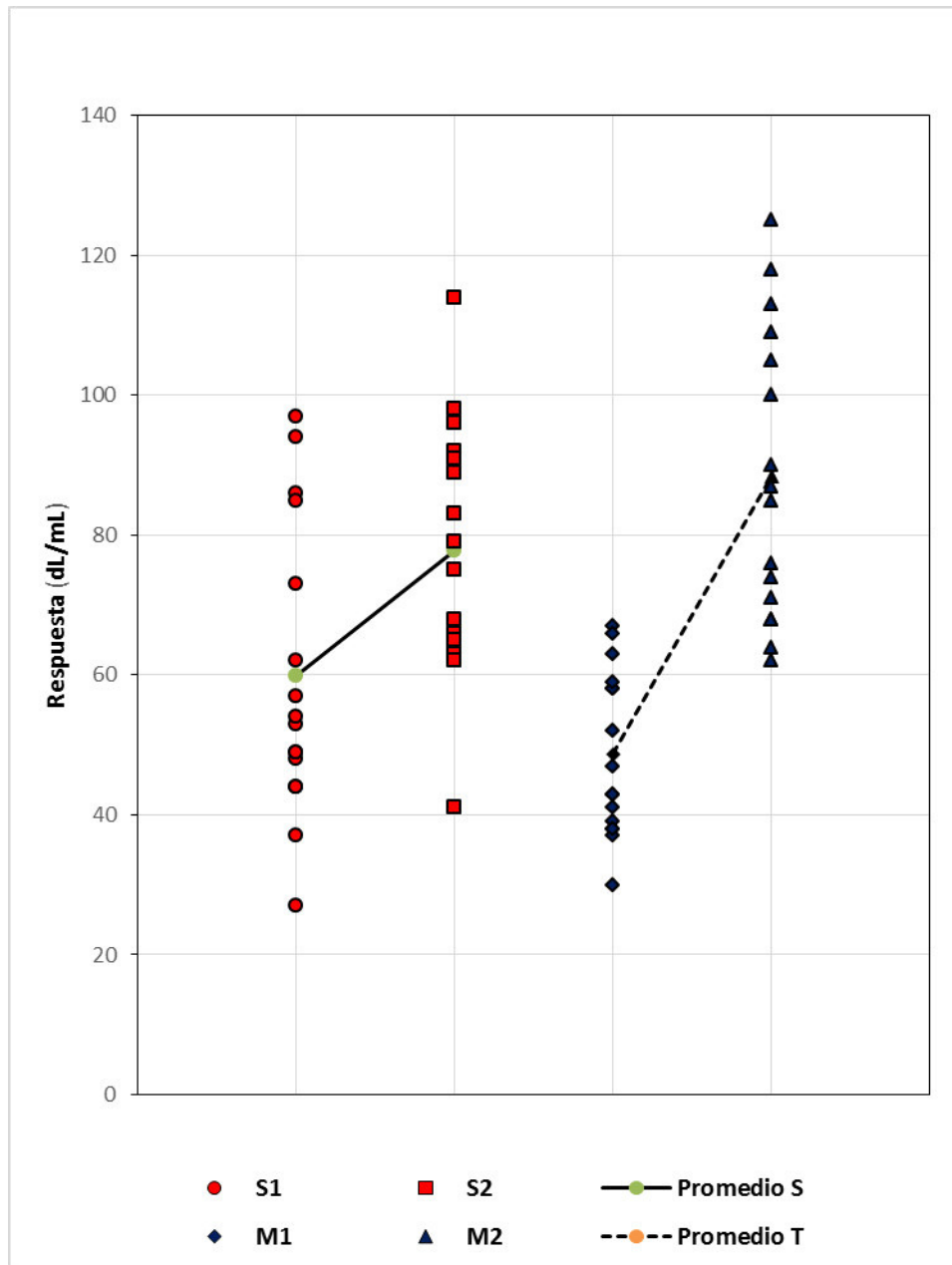
En la tabla 9, observamos que la administración a las dos concentraciones para el estándar y muestra de insulina disminuyeron los niveles de glicemia (efecto) mostrando una correlación entre la concentración y glicemia en todos los casos.

TABLA 10. Tabla de análisis de varianza (ANOVA) para los datos de la tabla 9

Fuente de variación	Análisis de la varianza			Razón F	p-valor
	Grados de libertad	Suma de cuadrados	Cuadrado medio		
Entre unidades experimentales	28	16236.75	579.8839286		
Entre tratamientos	1	2884.75	2884.75	0.005459	0.942
Orden	1	855.5625	855.5625	1.4754	0.235
Error	1	0.5625	0.5625	0.015165	0.903
Total	31	19028.9375			
LOGARITMO DE RAZON DE POTENCIAS					
MT =	-0.00751787	=	0.99251		
C =	1.03362731	-0.007770676	0.9922594		99.23%
LÍMITES DE CONFIANZA					
V =	0.24022651				
Intervalo de Confianza		-0.007770676	±	0.12711533	
Intervalo de confianza inferior ICI		-0.134886006		0.87381552	87.4%
Intervalo de confianza superior ICS		0.119344654		1.12675819	112.7%

Resultado del análisis estadístico (ANOVA) en la tabla 10 se obtuvo que una potencia estimada de la insulina cristalina disponible comercial en la NPT fue 99.23% con un intervalo de confianza al 95%.

Fig. 8. Test de paralelismo para los niveles de glicemia frente a la insulina estándar y muestra a dos concentraciones.



La Fig.8 muestra el paralelismo de la respuestas (glicemia) a la muestra de insulina y estándar en el rango de concentraciones de 0.05 - 0.10 UI/mL, el cual contribuye a dar validez a la estimación del resultado.

4.2.2 De la potencia de la insulina cristalina disponible genérica

TABLA 11. Efecto del estándar e insulina genérica a dos concentraciones sobre la glicemia (mg/dl ± DE) en ratones normoglucemicos.

RATONES	PERIODO I	PERIODO II	RATONES	PERIODO I	PERIODO II
GRUPO	(Unidad de ESTÁNDAR S ₁ (mg/dL)	MUESTRA M ₂ (mg/dL)	GRUPO	(Unidad de ESTÁNDAR S ₂ (mg/dL)	MUESTRA M ₁ (mg/dL)
	Análisis)			Análisis)	
1	82	151	9	115	102
2	129	136	10	121	83
3	118	133	11	113	73
4	68	108	12	103	81
1	5	95	2	13	92
	6	77		14	118
	7	40		15	108
	8	92		16	114
	$\bar{X} : 87.60 \pm 28.05$	$\bar{X} : 120.80 \pm 20.71$		$\bar{X} : 110.50 \pm 9.34$	$\bar{X} : 75.40 \pm 15.52$
GRUPO	MUESTRA M ₁	ESTÁNDAR S ₂	GRUPO	MUESTRA M ₂	ESTÁNDAR S ₁
	17	85	25	83	40
	18	89	26	141	54
	19	67	27	61	36
	20	73	28	92	53
3	21	64	4	29	116
	22	92		30	48
	23	88		31	85
	24	75		32	61
	$\bar{X} : 79.10 \pm 10.74$	$\bar{X} : 111,9 \pm 19.27$		$\bar{X} : 85.90 \pm 30.86$	$\bar{X} : 48.30 \pm 7.80$

Leyenda: S₁ - S₂ : Estándar de insulina de 0.10 UI/mL y 0.05 UI/mL respectivamente

M₁- M₂: Muestra de NPT de 0.10 UI/mL y 0.05UI/mL respectivamente.

Tras la administración del estándar y muestra de insulina genérica en el periodo I a cada grupo de ratones, se registraron 8 mediciones repetitivas de glicemia cuyos valores individuales y promedios se muestra en la tabla 11, hubo un periodo de aclaramiento de 24 horas previo a la administración en el periodo II lo que buscó minimizar el efecto de arrastre o residual para cada grupo.

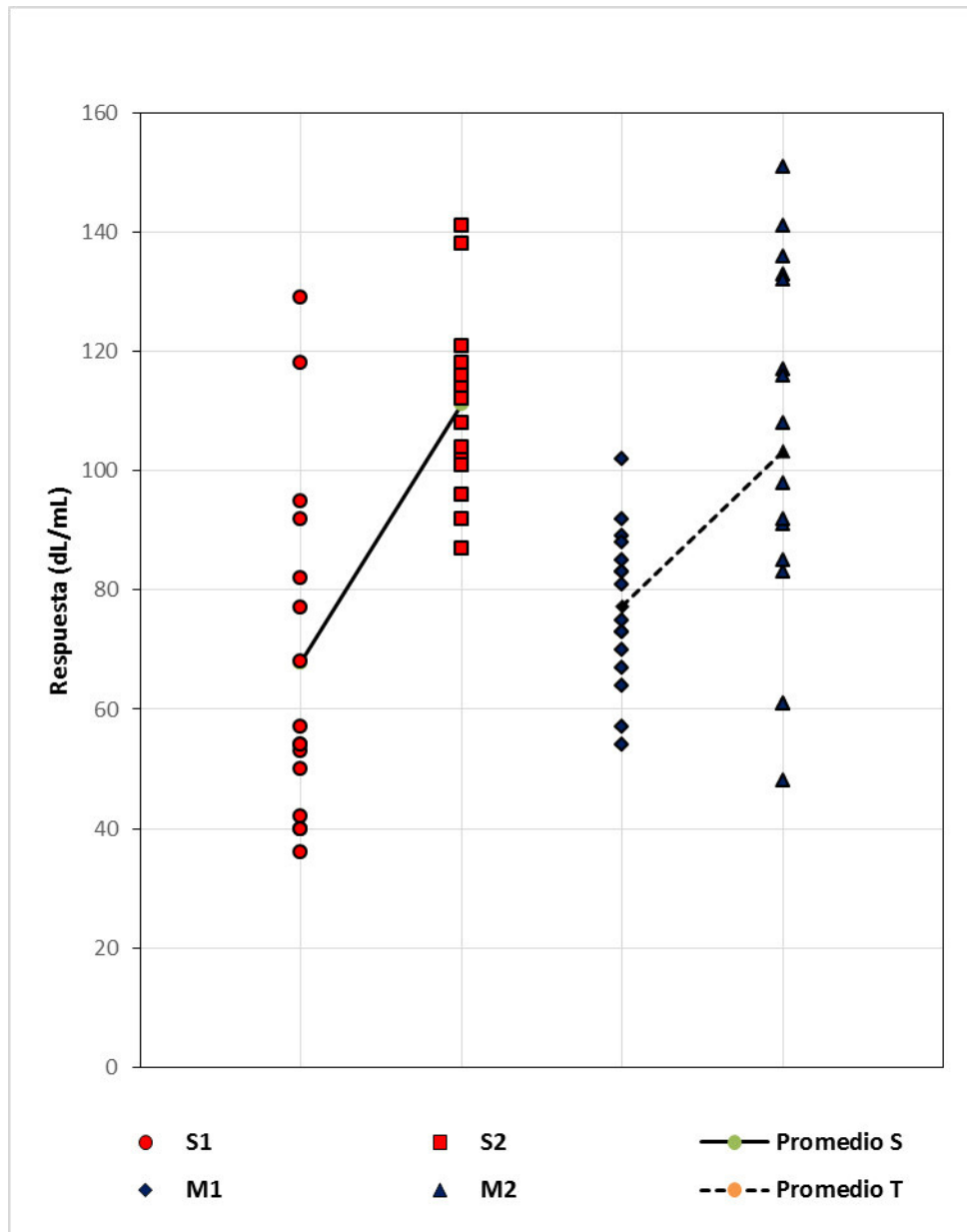
En la tabla 11, observamos que la administración a las dos concentraciones para el estándar y muestra de insulina disminuyeron los niveles de glicemia (efecto) mostrando una correlación entre la concentración y glicemia en todos los casos.

TABLA 12. Tabla de análisis de varianza (ANOVA) para los datos de la tabla 11.

Fuente de variación	Análisis de la varianza			Razón F	p-valor
	Grados de libertad	Suma de cuadrados	Cuadrado medio		
Entre unidades experimentales	28	14571.8125	520.421875		
Entre tratamientos	1	8.265625	8.265625	0.03439	0.854
Orden	1	4778.2656	4778.2656	9.1815	0.005
Error	1	6729.5625	6729.5625	0.19666	0.661
Total	31	52838.6094			
LOGARITMO DE RAZON DE POTENCIAS					
MT =	0.01437546	=	1.01448		
C =	1.05536136	0.015171305	1.0152870		101.53%
LÍMITES DE CONFIANZA					
V =	0.24022651				
Intervalo de Confianza		0.015171305	±	0.16312758	
Intervalo de confianza inferior ICI		-0.147956273		0.86246883	86.2%
Intervalo de confianza superior ICS		0.178298883		1.19518249	119.5%

Resultado del análisis estadístico (ANOVA) en la tabla 12 se obtuvo una potencia estimada de la insulina cristalina disponible genérica en la NPT fue 101.53% con un intervalo de confianza al 95%.

Fig. 9 Test de paralelismo para los niveles de glicemia frente a la insulina estándar y muestra a dos concentraciones.



La Fig.9 muestra el paralelismo de la respuestas (glicemia) a la muestra de insulina y estándar en el rango de concentraciones de 0.05 - 0.10 UI/mL, el cual contribuye a dar validez a la estimación del resultado.

V. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

El presente estudio determinó la potencia de la insulina cristalina, ya que permitió evaluar y medir su capacidad de producir el efecto esperado, de modo que, aporte evidencia a la eficacia de su uso en las mezclas de nutrición parenteral, por otra parte, se evaluó si la potencia de insulina en dos marcas mostraron una diferencia significativa. A continuación, se discute los principales resultados de este estudio.

Se utilizó el método de la valoración biológica referida en la USP, método que por su naturaleza biológica muestra una variabilidad inherente, para controlar esta variabilidad se comparó con un estándar de referencia, se utilizó por ello un estándar de referencia oficial USP.

A fin de minimizar la variación en la respuesta tanto como sea posible se muestra en la tabla 2 los pesos de los ratones cuya variación del peso corporal no fue mayor al 20% y se utilizó sólo ratones de una misma especie y sexo.

Para la determinación de la potencia de insulina, las concentraciones de 0.05 UI/ml y 0.10 UI/ml fueron encontradas ser las adecuadas, ya que estas se basaron en ensayos iniciales donde se correlacionó concentración - efecto, descartando concentraciones mayores a 0.10 UI/mL, por convulsiones y/o muerte en los ratones por hipoglucemia, dichas concentraciones guardan correspondencia con la bibliografía que refiere utilizar concentraciones desde 0.02 UI/mL a 0.10 UI/mL¹² en función a la sensibilidad de la cepa en los animales de experimentación.

Durante el estudio el período de lavado o también denominado wash out más adecuado del efecto de la 1° administración de insulina fue 24 horas, de modo que

se minimice el efecto sobre la 2^o administración y los resultados sean válidamente comparables considerando además la duración corta de la insulina cristalina sobre la glucemia.

Los resultados muestran que en condiciones experimentales, la potencia estimada de la insulina cristalina comercial en la NPT 2 en 1 fue 100.77% (IC 95%:89.10-114.0), resultado que para nuestro estudio no constituyó una variación significativa (Tabla 6) ya que se encuentra dentro de los límites establecidos por la monografía oficial USP, que menciona debe ser no menor de 80% ni mayor a 125%. Estudios previos no han descrito valores respecto a la potencia de la insulina disponible en las mezclas de NPT, por ello, no se ha establecido comparaciones con el valor encontrado.

En el mismo sentido la insulina genérica disponible en la NPT 2 en 1, los resultados del análisis estadístico muestran que en condiciones experimentales, la potencia estimada fue 97.0% (IC 95%: 79.0-119.2), resultado que para nuestro estudio no constituyó una variación significativa (Tabla 8), ya que se encuentra dentro de los límites establecidos por la monografía oficial USP, que menciona debe ser no menor de 80% ni mayor a 125%.

Por tanto, el estudio aporta evidencia a favor que la fuente de insulina cristalina sea comercial o genérica no difieren significativamente en la potencia estimada en la NPT 2 en 1 previo a su administración.

Los resultados muestran que la potencia estimada de la insulina cristalina comercial en las mezcla de NPT 3 en 1 fue 99.23% (IC 95%:87.40-112.7), resultado que para nuestro estudio no constituyó una variación significativa (Tabla 10), ya que

se encuentra dentro de los límites establecidos por la monografía oficial USP, que menciona debe ser no menor de 80% ni mayor a 125%.

En el mismo sentido la insulina genérica disponible en la NPT 3 en 1, los resultados del análisis estadístico muestran que en condiciones experimentales, la potencia estimada fue 101.53% (ic 95%: 86.20-119.5), resultado que para nuestro estudio no constituyó una variación significativa (Tabla 12), ya que se encuentra dentro de los límites establecidos por la monografía oficial USP, que menciona debe ser no menor de 80% ni mayor a 125%.

Por tanto, el estudio aporta evidencia a favor que la fuente de insulina cristalina sea comercial o genérica no afecta significativamente la potencia estimada en la NPT 3 en 1 previo a su administración.

VI. CONCLUSIONES

1. La potencia determinada de la insulina cristalina disponible en las mezclas de nutrición parenteral total, demuestra que esta se mantiene dentro de los límites establecidos por la monografía oficial vigente USP (no menor a 80% ni mayor a 125%), de modo que se garantiza su eficacia previa a su administración.
2. La potencia estimada de la insulina cristalina disponible en la mezcla de NPT 2 en 1 mediante el método de valoración biológica fue 100.77 % para la insulina comercial y 97.0% para insulina genérica, asimismo, en la mezcla de NPT 3 en 1 fue 99.23 % para la insulina comercial y 101.5% para la insulina genérica previa a su administración.
3. La comparación establece que la potencia estimada de la insulina cristalina disponible en las mezclas de nutrición parenteral total en dos marcas, comercial y genérica mediante el método de valoración biológica, no muestra una diferencia significativa previa a su administración

VII. RECOMENDACIONES

1. Extender el estudio de valoración biológica a insulinas cristalinas de otras marcas adicionadas a las mezclas de nutrición parenteral total, a fin de aportar evidencia y/o contrastar los resultados obtenidos a partir del presente estudio.
2. Determinar la potencia de la insulina cristalina en las mezclas de nutrición parenteral, estimada por métodos diferentes a la valoración biológica.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. McMahon MM et al “A.S.P.E.N. Clinical Guidelines: Nutrition Support of Adult Patients with Hyperglycemia”. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition. 2013; 37(1): 23-36.
2. Martí E.- Bonmatí et al “Estudio multicéntrico de prevalencia de hiperglucemia en pacientes hospitalizados con nutrición parenteral”. Farm. Hosp. 2006; 30(1): 12 - 19.
3. Cuba, P., Salas, G. Determinación del factor de corrección para insulina en Nutrición Parenteral Total - HNERM - EsSalud Lima 2002. Tesis para optar al título de Químico Farmacéutico.UCSM; 2002
4. Farmacopea de los Estados Unidos de América USP 39 NF - 34 Capitulo general <111> : Diseño y Análisis de Valoraciones Biológicas, 2016
5. Lawrence A.Triseel, Handbook on injectable drugs. American Society of Health-System Pharmacist; 2003
6. Mendoza, E., Romero, M. Cuantificación de la insulina cristalina adsorbida a la línea infusora de cloruro de polivinilo durante la administración de la nutrición parenteral bisustrato H.N.E.R.M- Essalud Lima 2003.Tesis para optar al título de Químico Farmacéutico.UCSM; 2003
7. Sáez de la Fuente J., Granja Berná V., Valero Zanuy M., Ferrari Piquero J., Herreros de Tejada y López Coterilla A. *Insulinoterapia en el medio hospitalario*. Nutr.Hosp. 2008; 23(2): 126-133.

8. Tébar Massó F, Escobar Jiménez J, La Diabetes mellitus en la práctica clínica. Madrid: Editorial Medica Panamericana, 2009.
9. FELANPE, Consenso latinoamericano sobre preparación de mezclas de nutrición parenteral. V Congreso Chileno de Nutrición Clínica y Metabolismo; 2008 abril; Chile.
10. Hernández R. Fernández Metodología de la investigación.4° Edición. México, D.F. McGraw-Hill Interamericana; 2006.
11. Yin R.: Case Study Research: Design and Methods.5° Edition. Sage Publications. EEUU, California; 2014.
12. Farmacopea Europea, 5° Edición; 2002
13. Lawrence A.Triseel, Handbook on injectable drugs. American Society of Health-System Pharmacist;2003
14. Marcuard et al “*Availability of insulin from Total Parenteral Nutrition solutions*”. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition.1990; 14(2): 262-4
15. Arenas Márquez R, Anaya Prado R, Nutrición enteral y parenteral. México, D.F. McGraw-Hill Interamericana; 2007
16. Abstracts. Clinical Nutrition 2005; 24 (4) : 535 - 710
17. Singer P. et al “*ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Intensive care*”. Clinical Nutrition. 2009; 28(4): 387-400.
18. Christianson M. et al “*Determinants of insulin availability in parenteral nutrition solutions*”. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition. 2006; 30: 6 - 9

19. Instituto Peruano de Seguridad Social. Protocolos de Soporte Nutricional. Gerencia central de producción de servicios de salud, Lima 1997
20. Bullón Zegarra E., Evaluación del perfil hepático en recién nacidos prematuros que reciben nutrición parenteral en el H.N.E.R.M. Lima 2010. Tesis para optar al título de Químico Farmacéutico. UNMSM; 2010.
21. Seres D. *“Insulin adsorption to parenteral infusion systems: Case report and review of the literatures”*. Nutrition in Clinical Practice. 1990; 5: 111
22. Casaer M. et al *“Early versus late parenteral nutrition in critically ill adults”* New England Journal of Medicine 2011; 365: 506-17



FIGURA 10. Insulina estándar de referencia USP



FIGURA 11. Administración de la MUESTRA vía subcutánea al animal de experimentación



FIGURA 12. Toma de la muestra de sangre sobre el ápice de la cola del animal de experimentación



FIGURA 13. MUESTRA de NPT 3:1 de 0.1/UI ml y 0.05 UI/ml respectivamente



FIGURA 13. MUESTRAS de NPT 2:1 y Estándares a dos concentraciones distribuidos en 4 grupos.



FIGURA 14 Cuatro grupos de ratones normogluceemicos previo al administración de muestras

ANEXO N° 1

Certificado del estándar de referencia de Insulina USP



Certificate

INSULIN HUMAN

USP Catalog No.: 1342106

USP Lot No.: R032L0

GIVEQCCTSI CSLYQLENYC N FVNQHLCGSH LVEALYLVCG ERGFFYTPKT	CAS No.: 11061-68-0
	Molecular Formula: C ₂₅₇ H ₃₈₃ N ₆₅ O ₇₇ S ₆
	Molecular Weight: 5807.57

Additional Information: Do not dry. Keep container tightly closed.



LABEL TEXT

For use with specified USP compendial tests.
Not for use as a drug. See SDS prior to use at
www.usp.org/sds.

USP REFERENCE STANDARD

INSULIN HUMAN 100 mg

Each mg represents an activity of 26.5 USP Insulin Human
Units. Hygroscopic. Store in a freezer. Protect from light.
See USP Certificate for additional information.

USP, 12601 Twinbrook Pkwy, Rockville, MD, +1-301-881-0666
Cat. No.1342106 Material mfd. in United States

LOT: R032L0



Jeri L. Joth

Quality Assurance

Calculation Value

If a value is not provided on the label or accompanying documentation and the Reference Standard has a quantitative USP compendial application, a value of 100.0% is used. The purity value is not applicable for qualitative uses. Please refer to the specific Reference Standard label for further information.

Expiration

Current lots are identified in the current USP Catalog. In some cases, the previous lot may still be considered valid for use. If so, it is identified in the column marked "Previous Lot/Valid Use Date."

It is the responsibility of each user to determine that this lot is current or valid when used. For the most up-to-date information, please refer to the USP Store at www.usp.org.

Instructions for Use

Follow the instructions on the label of the USP Reference Standard and in the appropriate USP documentary standard(s).

Non-Monograph Use

The suitability of this Reference Standard for use in non-compendial applications is solely the responsibility of the user.

LEGAL NOTICE

USP WARRANTS GOOD TITLE TO USP REFERENCE STANDARDS ON DISPATCH FROM USP. THE FOREGOING WARRANTY IS IN LIEU OF ANY OTHER WARRANTIES, EXPRESS OR IMPLIED, INCLUDING WITHOUT LIMITATION ANY WARRANTY OF MERCHANTABILITY OR FITNESS FOR A PARTICULAR PURPOSE, OR ANY WARRANTY THAT THE PRODUCTS, INCLUDING THIS CERTIFICATE, ARE OF MERCHANTABILITY QUALITY. USP'S LIABILITY ARISING OUT OF OR RELATING TO THE SUPPLY OF USP REFERENCE STANDARDS AND THIS CERTIFICATE SHALL IN NO EVENT INCLUDE LOSS OF PROFITS, COST OF PROCURING SUBSTITUTE GOODS OR SERVICES, OR ANY INCIDENTAL, INDIRECT, OR CONSEQUENTIAL DAMAGES OF ANY KIND, EVEN IF USP IS AWARE OF THE POSSIBILITY OF SUCH DAMAGES. WITHOUT LIMITING THE GENERALITY OF THE FOREGOING, USP DOES NOT WARRANT THAT THE USE OR RESALE OF USP REFERENCE STANDARDS, INCLUDING THEIR USE TO PERFORM TESTS AND ASSAYS PUBLISHED BY USP, WILL NOT INFRINGE UNITED STATES OR ANY OTHER PATENTS.

USP Reference Standards are not intended for use as drugs, dietary supplements, or as medical devices.

This certificate may not be reproduced without the express written permission of USP.

Copyright 2015 The United States Pharmacopeial Convention. All rights reserved.

USP Certificate

Page 2 of 3

Certificate Date: 22Dec2015

USP Template No. CERT1_4-03

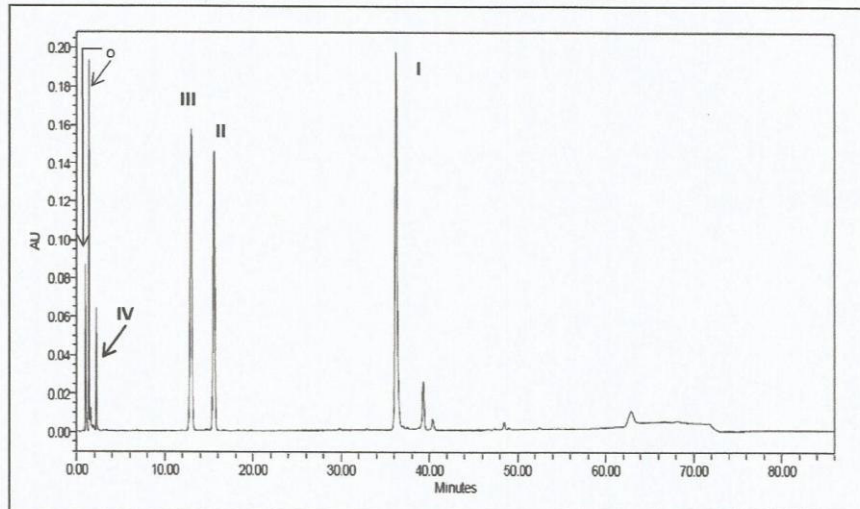
Effective 26Jan2015



Typical Chromatogram

USP Insulin Human RS

Catalog Number: 1342106
Lot: R032L0
Monograph: Insulin Human
Publication: USP38 – NF33, 2S
Test: Identification B. Physicochemical Analytical Procedures for Insulins, Peptide Mapping <121.1>
Sample: Standard solution



Peak Identification:

- Fragment I – amino acids A5 to A17 and B1 to B13
- Fragment II – amino acids A18 to A21 and B14 to B21
- Fragment III – amino acids B22 to B30
- Fragment IV – amino acids A1 to A4
- (A and B designate the respective chains of Insulin Human)

This chromatogram is supplied for information only, unless otherwise specified in an applicable monograph or general chapter.

**Valoración biológica de la insulina cristalina en las mezclas de nutrición parenteral total en la
unidad de mezclas del H.N.E.R.M de ESSALUD – Lima**

ANEXO N° 2

Certificado de la Insulina cristalina genérica

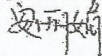
JIANGSU WANBANG BIOCHEMICAL PHARMACEUTICAL CO., LTD

Product name: Recombinant Human Insulin 100 IU/mL Injectable Solution	Standard: USP35
Batch number: 201402206	Expiry date: Feb, 2016
Quantity: 14419 vials	Manufacturing date: Feb., 2014
Specification: 100 IU/mL	Analysis date: Feb., 2014


ITEM	STANDARD	RESULT
Description	Colorless or nearly colorless clear liquid, free from particles visible	Colorless, clear liquid, free from particles visible
Identification RT Comparison	The retention time of principal peak in the chromatogram of Assay preparation corresponds with the principal peak in the chromatogram of Standard preparation, as obtained in Assay.	Complies
Bacterial endotoxins	Not more than 80 USP EU per each 100 USP Insulin Human Units	< 80 USP EU per each 100 USP Insulin Human Units
Sterility	Sterile	Sterile
Sub-visible particles Particle ≥ 10 µm Particle ≥ 25 µm	NMT 6000/c NMT 600/c	203/c 68/c
Volume	Not less than 10 mL	10.05mL
pH	7.0 – 7.8	7.4
Zinc content	10 – 40 µg per each 100 USP Insulin Units	14 µg per each 100 USP Insulin Units
Limit of high molecular weight proteins	NMT 1.7 %	0.2%
Assay by HPLC Insulin Human Potency	95.0 - 105.0 USP Insulin Human Units/mL (95.0% - 105.0%)	97.5 USP Insulin Human Units/mL (97.5%)

Conclusion: The above batch complies with standard of USP35

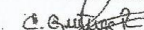
Manager of QC: An Lijuan



Inspector: Wang Qing & Peng Linlin



LABORATORIOS AMERICANOS S.A.


O.F. ELIZABETH GUERREZ RASSA
DIRECTOR TÉCNICO
C.O.F.P. 11504

中华人民共和国
药品GMP证书

CERTIFICATE OF GOOD MANUFACTURING PRACTICES FOR PHARMACEUTICAL PRODUCTS
PEOPLE'S REPUBLIC OF CHINA

证书编号: L5434
Certificate No.:

企业名称: 江苏万邦生化医药股份有限公司
Manufacturer: Jiangsu Wanbang Biochemical Pharmaceutical Co., Ltd

地址: 江苏省徐州市金山桥开发区综合区洞山南侧
Address: South of Dongshan, Comprehensive Area, Jinshanqiao Development Zone, Xuzhou, Jiangsu

认证范围: 小容量注射剂(非最终灭菌)
Scope of Inspection: Small volume Parenteral Solutions(Non-Terminal Sterilization)

经审查,符合中华人民共和国《药品生产质量管理规范》要求。
特发此证。

This is to certify that the above-mentioned manufacturer complies with the requirements of Chinese Good Manufacturing Practices for Pharmaceutical Products.

有效期至: 2015年 09月 24日
This certificate remains valid until 24/09/2015

发证机关:
Issued By

Date for Issuing: 25/09/2010

2010 09 25 日



国家食品药品监督管理局制
PRINTED BY STATE FOOD AND DRUG ADMINISTRATION

**Valoración biológica de la insulina cristalina en las mezclas de nutrición parenteral total en la
unidad de mezclas del H.N.E.R.M de ESSALUD – Lima**

ANEXO N° 3

Formato estándar de preparación para una mezcla de nutrición parenteral total



**UNIDAD DE NUTRIENTES ENTERALES Y PARENTERALES (UNEP)
UNIDAD DE SOPORTE NUTRICIONAL ARTIFICIAL Y METABÓLICO
DPTO. DE CIRUGIA GENERAL
DPTO. DE FARMACIA**

UNIDAD NUTRIENTE PARENTERAL

PACIENTE : _____ AUTOGENERADO : _____
SERVICIO : _____ N°CAMA : _____ EDAD : _____ PESO : _____
DIAGNOSTICO: _____ FECHA DE INICIO : _____
DIAS DE TRATAMIENTO: _____

NUTRIENTES	USNA	UNEP / VOL	PRODUCTOS	UNIDAD
NITROGENO	G	ml	Aminoacidos	%
GLUCOSA	G	ml	Dextrosa 50%	
SODIO	mEq	ml	Cloruro de sodio 20%	
POTASIO	mEq	ml	Cloruro de potasio	
FOSFATO	mEq	ml	Fosfato de potasio	
MAGNESIO	mEq	ml	Sulfato de magnesio	
CALCIO	mEq	ml	gluconato de calcio	
SULFATO DE ZINC	ml	ml	Sulfato de zinc	
CLORURO/ACETATO	mEq	ml	Acetato de	
OLIGOELEMENTOS	ml	ml	Elementos traza	
VITAMINAS	ml	ml	Multivitaminico	
AGUA	CSP/dia	ml	Agua destilada x 1L	
INSULINA	UI			
BOLSA				
OTROS				
VOLUMEN TOTAL (VT)	ml	VT :	ml	
LIPIDOS	G/dia	VT :	ml	Lipidos 20%
OBSERVACIÓN:				

(A) = Añadir

NUTRICIÓN PARENTERAL TOTAL (NPT)
NUTRICIÓN PARENTERAL PERIFERICA (NPP)

Día	1°	2°	3°	4°	5°	6°	7°	8°	9°
Fecha									
Digitado									

Día	10°	11°	12°	13°	14°	15°	16°	17°	18°
Fecha									
Digitado									



E. MARCO FERRER MUJICA
C.M. 11840
Unidad Soporte Nutricional

FIRMA Y SELLO
QUIMICO FARMACEUTICO
RESPONSABLE

FIRMA y SELLO
MEDICO / NUTRICIONISTA
RESPONSABLE

F. 12-030

ANEXO N° 4

Certificado de calibración de instrumentos

TECCIOS

COPIA AUTORIZADA
CALLE SAN PEDRO DE
CALLE SAN PEDRO DE

REPORTE DE MANTENIMIENTO N° 572-2015 Pág. 1 de 1

DESTINATARIO : ALBIS S.A.
DIRECCIÓN : Jr. Rodríguez de Mendoza 135 - Pueblo Libre
FECHA : 30 de Septiembre del 2015
LUGAR DE MANTENIMIENTO : Desarrollo Farmaceutico

INSTRUMENTO DE MEDICIÓN: BALANZA

MARCA : METTLER TOLEDO	CAPACIDAD MÁXIMA	420 g
N° DE SERIE : B247550361	DIV. DE ESCALA (d)	0,001 g
MODELO : MS403S	DIV. DE VERIFICACIÓN (e)	0,01 g
TIPO : ELECTRÓNICA	CÓDIGO DE LA BALANZA	NO INDICA
CLASE II	PRÓXIMO MANTENIMIENTO	enero-16

DESCRIPCIÓN:

Se realizó el servicio de mantenimiento de la balanza en los siguientes términos:

- Desmontaje y montaje de la balanza.
- Limpieza interna y externa de la balanza.
- Verificación de la tarjeta electrónica y sensor de peso.
- Verificación de parámetros de memoria.
- Ajuste de SPAN con pesas patrones calibrados.
- Control de pesos y pruebas de buen funcionamiento, según NMP-003-2009 Indecopi.


OBSERVACIONES:

La balanza presenta errores menores o iguales a los máximos permitidos en servicio para balanzas de la CLASE II
El presente reporte de mantenimiento corresponde al CERTIFICADO DE CALIBRACIÓN SM-963-2015

RECOMENDACIONES:

Nivelar la balanza antes de utilizarla.

SERVICIO EFECTUADO POR:


Departamento Técnico
TECCIOS S.A.C.

TECCIOS S.A.C.
Av. Benavides 4562 - Lima 33 (Surco) - Perú
T +51 1 2711522 - T +51 1 4487792 - F +51 1 2715891 - www.teccios.com



CERTIFICADO DE CALIBRACIÓN N° SM-963-2015

SOLICITANTE : ALBIS S.A.
DIRECCION : Jr. Rodríguez de Mendoza 135 - Pueblo Libre
FECHA DE CALIBRACIÓN : 2015-09-30
FECHA DE EMISIÓN : 2015-10-05
LUGAR DE CALIBRACIÓN : Desarrollo Farmaceutico

INSTRUMENTO DE MEDICIÓN : BALANZA
MARCA : METTLER TOLEDO
N° SERIE : B247550361
MODELO : MS403S
TIPO : Electrónica
CLASE : II
CÓDIGO IDENTIFICACIÓN : NO INDICA

CAPACIDAD MÁXIMA : 420 g
DIVISIÓN DE ESCALA (d) : 0,001 g
DIVISIÓN DE VERIFICACIÓN (e) : 0,01 g
COE. DERIVA TEMPERATURA : 0,00001 / °C
ΔT LOCAL : 17,0 °C hasta 30,0 °C
CAPACIDAD MÍNIMA : 0,2 g

PESAS UTILIZADAS Y TRAZABILIDAD Se utilizó Pesas Patrones con Certificado: LM-533-2015 trazable a patrones nacionales del SNM/INDECOPI,

CALIBRACIÓN EFECTUADA SEGÚN: NMP-003-2009 y Procedimiento de Calibración de Balanzas de Funcionamiento No Automático Clase I y Clase II PC-011 4ta. Edición: 2010 del SNM/INDECOPI.

PROCEDIMIENTOS Y RESULTADOS

INSPECCIÓN VISUAL

AJUSTE DE CERO	Tiene	ESCALA	No tiene
OSCILACIÓN LIBRE	Tiene	CURSOR	No tiene
PLATAFORMA	Tiene	NIVELACIÓN	Tiene
SISTEMA DE TRABA	No tiene		

ENSAYO DE REPETIBILIDAD

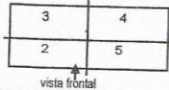
	Inicial	Final		Inicial	Final
Temp. (°C)	18,6	18,6	H.R. (%)	80	80

Medición N°	Carga L1 = 200,000 g		Carga L2 = 400,000 g	
	I (g)	E (g)	I (g)	E (g)
1	200,000	0,000	400,001	0,001
2	200,000	0,000	400,002	0,002
3	200,001	0,001	400,003	0,003
4	200,000	0,000	400,002	0,002
5	200,000	0,000	400,001	0,001
6	200,001	0,001	400,001	0,001
7	200,000	0,000	400,001	0,001
8	200,000	0,000	400,002	0,002
9	200,000	0,000	400,002	0,002
10	200,000	0,000	400,002	0,002

$E = I + 1/2d - \Delta L - L$

CARGA (g)	E _{max} - E _{min} (g)	e.m.p.(±) (g)
200,000	0,001	0,020
400,000	0,002	0,030

ENSAYO DE EXCENTRICIDAD



	Inicial	Final		Inicial	Final
Temp (°C)	18,6	18,6	H.R. (%)	80	80

Carga	Determinación de E _o			Determinación del error corregido E _c				e.m.p. (±)
	Carga Min.* (g)	I (g)	E _o (g)	Carga L (g)	I (g)	E (g)	E _c (g)	
1	0,100	0,100	0,000	150,000	150,000	0,000	0,000	0,020 g
2	0,100	0,100	0,000	150,000	149,999	-0,001	-0,001	0,020 g
3	0,100	0,100	0,000	150,000	150,000	0,000	0,000	0,020 g
4	0,100	0,100	0,000	150,000	149,999	-0,001	-0,001	0,020 g
5	0,100	0,100	0,000	150,000	150,001	0,001	0,001	0,020 g

* Valor entre 0 y 10e

$E = I + 1/2d - \Delta L - L$

$E_c = E - E_o$



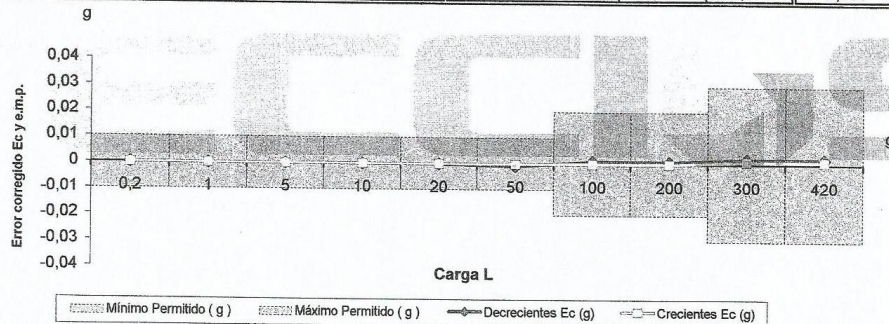
COPIA AUTORIZADA
SELLO VERDE
COMITÉ NACIONAL DE CALIBRACIÓN

CERTIFICADO DE CALIBRACIÓN N° SM-963-2015

ENSAYO DE PESAJE

Temp (°C)	Inicial	Final	H.R. (%)	Inicial	Final
	18,6	18,6		80	80

Carga L (g)	CRECIENTES			DECRECIENTES			e.m.p. ± (g)
	I (g)	E (g)	Ec (g)	I (g)	E (g)	Ec (g)	
0,100	0,100	0,000					
0,200	0,200	0,000	0,000	0,200	0,000	0,000	0,010
1,000	1,000	0,000	0,000	1,000	0,000	0,000	0,010
5,000	5,000	0,000	0,000	5,000	0,000	0,000	0,010
10,000	10,000	0,000	0,000	10,000	0,000	0,000	0,010
20,000	20,000	0,000	0,000	20,000	0,000	0,000	0,010
50,000	50,000	0,000	0,000	49,999	-0,001	-0,001	0,010
100,000	100,000	0,000	0,000	100,001	0,001	0,001	0,020
200,000	200,000	0,000	0,000	200,001	0,001	0,001	0,020
300,000	300,001	0,001	0,001	300,002	0,002	0,002	0,030
420,000	420,001	0,001	0,001	420,002	0,002	0,002	0,030



RESULTADO DE LA CALIBRACIÓN

Incertidumbre expandida
Lectura corregida de la balanza

$$U_R = 2 \sqrt{1,721 \times 10^{-5} g^2 + 1,41 \times 10^{-9} R^2}$$

$$R_{\text{corregida}} = R - 1,82 \times 10^{-6} R \quad R = \text{indicación de la balanza en g.}$$

OBSERVACIONES

La incertidumbre expandida se ha obtenido multiplicando la incertidumbre combinada por el factor de cobertura $k = 2$, que para una distribución normal corresponde a una probabilidad de cobertura de aproximadamente 95%.
Se colocó una etiqueta autoadhesiva con la indicación "CALIBRADO". La capacidad mínima para este tipo de balanza según la NMP-003-2009 es de 0,2 g.

Dpto. de Metrología
TECCIOS S.A.C.

Fin de Documento