



Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Universidad del Perú. Decana de América

Facultad de Farmacia y Bioquímica

Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica

Equivalencia In vitro de tabletas de isoniazida 100 mg

comercializadas en el Perú

TESIS

Para optar el Título Profesional de Químico Farmacéutico

AUTOR

Sandy Teresa DOMÍNGUEZ PARCO

Zoila Luz GONZALES SAMAMÉ

ASESOR

Q. F. Esp. Armando José RIVERO LAVERDE

Q. F. Esp. Miguel Ángel GRANDE ORTIZ (Coasesor)

Lima, Perú

2018



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

Domínguez S, Gonzales Z. Equivalencia In vitro de tabletas de isoniazida 100 mg comercializadas en el Perú [Tesis de pregrado]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica; 2018.



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:

"Equivalencia *in vitro* de tabletas de isoniazida 100 mg comercializadas en el Perú"

Que presentan las Bachilleres en Farmacia y Bioquímica:

**SANDY TERESA DOMINGUEZ PARCO Y
ZOILA LUZ GONZALES SAMAMÉ**

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 han obtenido la siguiente calificación:

SOBRESALIENTE (18)

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(a) de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

Lima, 05 de diciembre de 2018


Dr. José Roger Juárez Eyzaguirre
Presidente


Mg. Luis Alberto Rojas Ríos
Miembro


Q.F. Denis Alain García Mayta
Miembro


Q.F. Alfredo Alonzo Castillo Calle
Miembro

"FARMACIA ES LA PROFESIÓN DEL MEDICAMENTO, DEL ALIMENTO Y DEL TÓXICO"

DEDICATORIA

El presente trabajo va dedicado de manera muy especial a nuestros padres que nunca dudaron en apoyarnos y contribuir de la mejor manera en cada peldaño de nuestro desarrollo profesional.

Ustedes representan la mayor motivación para la realización de cada meta propuesta en nuestra vida. Asimismo, dedicamos nuestra tesis a nuestros hermanos, mentores y personas que con su apoyo moral y científico lograron que pueda culminarse de manera satisfactoria este proyecto.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos en primer lugar a Dios por brindarnos salud, por ser nuestra guía en cada momento y especialmente por brindarnos una familia que cada día nos demuestra con sus acciones, su gran apoyo incondicional y el amor más sincero. Esto representa para nosotras la mejor de las inspiraciones y una gran motivación para el logro de nuestras metas personales y profesionales.

Asimismo, agradecemos de manera especial a nuestros asesores Miguel Ángel Grande Ortiz y Armando Rivero Laverde por brindarnos las facilidades para la realización de la parte experimental de la presente tesis, por sus asesorías, observaciones, recomendaciones y correcciones acertadas que contribuyeron de manera positiva a la culminación de este proyecto.

ÍNDICE

I.	INTRODUCCIÓN	1
1.1.	Hipótesis	3
1.2.	Objetivo general	3
1.3.	Objetivos específicos	3
II.	GENERALIDADES	4
2.2.	Equivalencia terapéutica	5
2.2.1.	Sistema de clasificación biofarmacéutica (SCB)	6
2.2.2.	Bioexención	8
2.2.3.	Requisitos para optar por bioexención basado en SCB	9
2.3.	Isoniazida (INH)	10
2.3.1.	Aplicación del SCB	11
2.3.2.	Interacción con excipientes	11
III.	PARTE EXPERIMENTAL	12
3.1.	Población y muestra	12
3.2.	Producto de referencia	13
3.3.	Equipos	13
3.4.	Materiales	13
3.5.	Estándares y reactivos	14
3.6.	Evaluación de excipientes	14
3.7.	Validación del método	14
3.8.	Control de calidad de las tabletas	14
3.9.	Desarrollo de los perfiles de disolución	19
IV.	RESULTADOS	24
V.	DISCUSIÓN	36
VI.	CONCLUSIONES	40
VII.	RECOMENDACIONES	41
VIII.	GLOSARIO	42
IX.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	44
X.	ANEXOS	49

RESUMEN

En el presente estudio se evaluó la probabilidad de equivalencia terapéutica mediante ensayos *in vitro* de dos medicamentos multifuente (M1 y M2) de isoniazida 100 mg tabletas de liberación inmediata versus el medicamento de referencia (R) isoniazid (Macleods Pharmaceuticals Ltd, La India), a través de la comparación de las formulaciones y los perfiles de disolución a tres pH diferentes (1,2; 4,5 y 6,8). Se tomó como referencia la metodología establecida en la Farmacopea de los Estados Unidos (USP 39) para los ensayos de control de calidad, y los parámetros establecidos por la Food and Drug Administration (FDA), Organización Mundial de la Salud (OMS) y European Medicine Agency (EMA) para la comparación de formulaciones y análisis de los perfiles de disolución. Los resultados mostraron que los productos R, M1 y M2 cumplieron con todos los parámetros de calidad. Los multifuente evaluados presentan fórmulas diferentes con respecto al de referencia. El multifuente M1 presentó una disolución muy rápida en los tres medios evaluados, mientras que el multifuente M2 no cumplió con dicho criterio. Para el multifuente M2 se hallaron valores del factor de similitud menores a 20 en los tres medios de pH reafirmando que dichos perfiles de disolución no son similares al de referencia. Se concluye que los medicamentos multifuente evaluados a pesar de que cumplen con los parámetros de calidad de la USP 39, no permiten inferir bioequivalencia; por lo tanto no tienen probabilidad de ser equivalentes terapéuticos al medicamento de referencia y requieren de estudios *in vivo* para demostrar su intercambiabilidad.

Palabras clave: Equivalencia *in vitro*, isoniazida, bioexención, bioequivalencia.

SUMMARY

In the present study, the likelihood of therapeutic equivalence was evaluated by *in vitro* testing of two multi-source drugs (M1 and M2) of isoniazid 100 mg immediate-release tablets versus the reference drug (R) isoniazid (Macleods Pharmaceuticals Ltd, India), through the comparison of the formulations and the dissolution profiles at three different pH (1,2, 4,5 and 6,8). The methodology established in the United States Pharmacopoeia (USP 39) was used as reference for quality control trials, and the parameters established by the Food and Drug Administration (FDA), the World Health Organization (WHO) and the European Medicine Agency (EMA) for the comparison of formulations and analysis of dissolution profiles. The results showed that the products R, M1 and M2 fulfilled all the quality parameters. The multi-source evaluated have different formulas with respect to the reference. The M1 multi-source showed a very rapid dissolution in the three evaluated media, while the M2 multi-source did not meet this criterion. For the M2 multi-source, similarity factor values less than 20 were found in the three pH media reaffirming that said dissolution profiles are not similar to the reference. It is concluded that the multi-source drugs evaluated, although they comply with the quality parameters of USP 39, do not allow to infer bioequivalence; therefore they are not likely to be therapeutic equivalents to the reference medicine and require *in vivo* studies to demonstrate their interchangeability.

Key words: *In vitro* equivalence, Isoniazide, bioexention, bioequivalence.

I. INTRODUCCIÓN

La tuberculosis pulmonar (TB) continúa siendo un importante problema de salud global. Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), es una de las 10 principales causas de mortalidad en el mundo. En el 2016; 10,4 millones de personas enfermaron de tuberculosis y 1,7 millones murieron por esta enfermedad ⁽¹⁾.

A nivel de la región de las Américas, Perú ocupa el tercer lugar entre los países con más alta tasa de incidencia, luego de Haití y Bolivia; y el primer lugar en reportar casos de tuberculosis resistente a medicamentos, con el 30 % de casos de tuberculosis multidrogorresistente (TB MDR) y el 50% de los casos de tuberculosis extremadamente resistente (TB XDR). La TB ocupa el décimo quinto lugar (año 2014) entre las principales causas de muerte en el Perú y vigésimo séptimo en carga de enfermedad, medida por años de vida saludable perdidos (AVISA), afectando predominantemente, a los estratos sociales más pobres de las grandes ciudades del país ⁽²⁾.

Ante esto, isoniazida ha sido la columna vertebral de la quimioterapia de la TB durante seis décadas, como elemento esencial de todos los regímenes de tratamiento de primera línea con demostrada alta actividad bactericida y bajo riesgo de eventos adversos ⁽³⁾.

En Perú, de acuerdo a la “Norma Técnica de Salud para el control de la Tuberculosis” ⁽⁴⁾, isoniazida forma parte de los seis medicamentos antituberculosis de primera línea; los cuales de acuerdo al Reglamento de la Ley N° 30287, Ley de Prevención y Control de la Tuberculosis en el Perú, son

entregados gratuitamente a través de los programas de control de la tuberculosis.

Teniendo en cuenta que los tratamientos cubiertos por estos programas están basados en el uso de medicamentos multifuente, resulta imprescindible demostrar que las tabletas de isoniazida 100 mg, entregadas por el Ministerio de Salud (MINSa), son equivalentes con el medicamento de referencia.

La equivalencia terapéutica puede ser demostrada mediante estudios de equivalencia apropiados, tales como: estudios *in vivo* y estudios *in vitro*. Los estudios *in vitro* pueden ser apropiadas para ciertos ingredientes farmacéuticos activos (IFAs) y formas de dosificación basándose en el sistema de clasificación biofarmacéutica (SCB) ⁽⁵⁾.

Teniendo en cuenta el SCB de isoniazida 100 mg tabletas, el presente estudio pretende evaluar si dos medicamentos multifuente de isoniazida comercializados en el Perú pueden ser equivalentes terapéuticos al medicamento de referencia, inferidos de ensayos *in vitro*.

1.1. Hipótesis

Los dos medicamentos multifuente del presente estudio pueden ser equivalentes terapéuticos del producto de referencia.

1.2. Objetivo general

Establecer si existe probabilidad de equivalencia terapéutica a través de ensayos *in vitro* en dos medicamentos multifuente de isoniazida 100 mg tabletas, comercializados en el Perú, comparados con el producto de referencia.

1.3. Objetivos específicos

- a) Validar la metodología analítica a emplearse en la realización de los perfiles de disolución.
- b) Realizar el control de calidad fisicoquímico del producto de referencia y los medicamentos multifuente en estudio.
- c) Evaluar la presencia de excipientes que afecten la permeabilidad de la isoniazida en cada uno de los multifuente del presente estudio.
- d) Determinar los perfiles de disolución del producto de referencia y los multifuente en estudio en tres medios de disolución.

II. GENERALIDADES

2.1. Reglamentación

Según el informe técnico N° 992, anexo 7, de la Organización Mundial de la Salud, todos los productos farmacéuticos, incluyendo los productos multifuente, deben ser usados en un país solo después de una aprobación por la autoridad nacional o regional. Los productos multifuente necesitan, para su conformidad, los mismos estándares de calidad, eficacia y seguridad como los requeridos para el producto innovador. Además, deben proporcionar una seguridad razonable que el producto multifuente es equivalente terapéutico e intercambiable con el producto innovador.

Las autoridades regulatorias deben exigir que la documentación de un producto farmacéutico multifuente reúna lo siguiente:

- Buenas Prácticas de Manufactura (BPM)
- Especificaciones de control de calidad, e
- Intercambiabilidad de productos farmacéuticos ⁽⁵⁾.

En Perú, el artículo 10 de la Ley N° 29459 “La Ley de los Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios”, establece que, para efectos de la inscripción y reinscripción de los medicamentos en el Registro Sanitario, se requieren los estudios de intercambiabilidad, en las condiciones y prioridades que establece el Reglamento respectivo. A raíz de eso, en el 2015, mediante la resolución ministerial N°708-2015/MINSA se

prepublicó el Decreto Supremo y Reglamento que regula la intercambiabilidad de medicamentos ⁽⁶⁾, el cual se aprobó mediante Decreto Supremo N° 024 - 2018 - SA en setiembre del 2018.

A nivel latinoamericano, México, Brasil, Argentina y Colombia, han desarrollado su Política de Medicamentos Genéricos, fortaleciendo el acceso y calidad de los medicamentos multifuente incluyendo el cumplimiento de la bioequivalencia para el registro sanitario, mientras que Chile tiene política de medicamentos, pero aún no es requisito de exigencia la bioequivalencia para el registro sanitario de los medicamentos genéricos ⁽⁷⁾.

2.2. Equivalencia terapéutica

Dos productos farmacéuticos se consideran equivalentes terapéuticos si son equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas y, después de la administración en la misma dosis molar, sus efectos, con respecto tanto a la eficacia como a la seguridad, son esencialmente los mismos, cuando se administran a pacientes por la misma vía y en las condiciones especificadas en el etiquetado ⁽⁵⁾.

Los productos farmacológicos clasificados como equivalentes terapéuticos pueden sustituirse con la plena expectativa de que el producto sustituido producirá el mismo efecto clínico y presentará el mismo perfil de seguridad que el producto prescrito ⁽⁸⁾.

La equivalencia terapéutica se puede demostrar mediante estudios de equivalencia apropiados, tales como:

- Estudios *in vivo*: pueden realizarse mediante un estudio farmacocinético de biodisponibilidad comparativa (bioequivalencia), un estudio farmacodinámico comparativo o un ensayo clínico comparativo.
- Estudios *in vitro*: pueden ser apropiadas para ciertos IFAs y formas de dosificación basándose en el sistema de clasificación biofarmacéutica.

2.2.1. Sistema de clasificación biofarmacéutica (SCB)

La aplicación del SCB en la renuncia de los estudios de equivalencia *in vivo* se basa en las premisas de que si (i) dos formulaciones/productos de liberación inmediata (IR) se comportan como soluciones orales dentro del tracto gastrointestinal debido a su alta solubilidad y disolución rápida, (ii) no se produce precipitación en el tracto gastrointestinal una vez que el IFA se disuelve, y (iii) las dos formulaciones de IR tienen perfiles de disolución comparables *in vivo* bajo todas las concentraciones lumbinales intestinales, entonces deberían tener la misma tasa y grado de absorción, y por lo tanto ser bioequivalentes.

Otra premisa subyacente al desarrollo de la SCB es el reconocimiento de que los dos factores clave que rigen la absorción son la solubilidad acuosa y la permeabilidad intestinal. Así, el SCB es un marco científico para clasificar sustancias farmacológicas basadas en su solubilidad acuosa y permeabilidad intestinal. Como tal, el SCB designa a todas los IFAs como pertenecientes a una de estas cuatro clases⁽¹⁰⁾:

Clase I (alta solubilidad, alta permeabilidad)

Clase II (baja solubilidad, alta permeabilidad)

Clase III (alta solubilidad, baja permeabilidad),

Clase IV (baja solubilidad, baja permeabilidad)

Las diferencias *in vivo*, observadas en la velocidad y el grado de absorción de un fármaco, a partir de dos productos orales sólidos farmacéuticamente equivalentes pueden deberse a diferencias en la disolución del fármaco *in vivo*. Sin embargo, cuando la disolución *in vivo* de una forma de dosificación oral sólida IR es rápida o muy rápida en relación con el vaciado gástrico y el fármaco tiene una alta solubilidad, es poco probable que la velocidad y el alcance de la absorción del fármaco dependan de la disolución del fármaco o del tiempo de tránsito gastrointestinal.

En tales circunstancias, la demostración de biodisponibilidad o bioequivalencia *in vivo* puede no ser necesaria para los productos farmacéuticos que contienen sustancias medicamentosas de clase I y III, siempre que los ingredientes inactivos utilizados en la forma de dosificación no afecten significativamente a la absorción de los ingredientes activos⁽¹¹⁾.

Desde el 2015, la bioexención para los activos pertenecientes a la clase I y III se encuentra armonizado entre la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (US-FDA), la

Organización Mundial de la Salud (OMS) y La Agencia Europea de Medicamentos (EMA). Sin embargo, la OMS también considera como candidatos a bioexención a aquellos productos farmacéuticos que contengan IFAs con solubilidad a pH 6,8 pero no a pH 1,2 o 4,5 y con alta permeabilidad (por definición, SCB Clase II compuestos con propiedades ácidas débiles ⁽¹⁰⁾).

2.2.2. Bioexención

Bioexención significa que los estudios de biodisponibilidad *in vivo* o de bioequivalencia pueden ser dispensados (es decir, no se considera necesario para la aprobación del producto). En lugar de llevar a cabo operaciones costosas e *in vivo*, se podría adoptar una prueba de disolución para decidir si dos productos farmacéuticos son equivalentes ⁽⁵⁾.

La prueba de disolución, en un principio era exclusivamente una prueba de control de calidad, ahora está emergiendo como una prueba de equivalencia alternativa para ciertas categorías de productos farmacéuticos administrados por vía oral. Para estos productos (típicamente formas sólidas de dosificación oral que contienen IFAs con propiedades adecuadas de solubilidad y permeabilidad) se puede usar la similitud en perfiles de disolución, además de comparación de excipientes y análisis de riesgo-beneficio, para documentar la equivalencia de un producto multifuente con un producto comparador ⁽⁹⁾.

2.2.3. Requisitos para optar por bioexención basado en SCB

- (1) Formas de dosificación de IFAs que son altamente solubles, altamente permeables (SCB Clase 1)
 - i. La forma de dosificación se solubiliza rápidamente (más del 85% se libera dentro de los 30 minutos) y el perfil de disolución del producto multifuente es similar al del producto comparador en soluciones amortiguadoras a pH 1,2; 4,5 y 6,8 usando el método de paletas a 75 rpm o el método de cesta a 100 rpm, además cumple los criterios de similitud de perfil de disolución, $f_2 \geq 50$ (o criterio estadístico equivalente)
 - ii. Si ambas formas de dosificación, el comparador y las fuentes múltiples se disuelven muy rápidamente (dentro de los 15 minutos se libera más del 85%), los dos productos se consideran equivalentes y no es necesaria una comparación de perfiles.
 - iii. El producto no contiene ningún excipiente que afecte la tasa o el grado de absorción del fármaco ^(5,9,11,12).

- (2) Las formas de dosificación de los IFAs son altamente solubles y tienen baja permeabilidad (SCB Clase 3)
 - i. El producto multifuente y el comparador se disuelven muy rápidamente; es decir, la liberación de la cantidad declarada del

IFA debe alcanzarse en aproximadamente 15 minutos en medio estándar a un pH 1,2; 4,5 y 6,8 usando el aparato de paletas a 75 rpm o el aparato de cesta a 100 rpm.

- ii. La formulación del producto de ensayo (multifunte) es cualitativamente la misma y cuantitativamente muy similar en la composición al producto de referencia ^(5,9,11,12).

2.3. Isoniazida (INH)

Es uno de los fármacos más utilizados en el tratamiento de la tuberculosis humana y el más eficaz. Aunque han pasado 60 años desde que se introdujo en la terapia antituberculosa y, a pesar de la simplicidad de su estructura química ($C_6H_7N_3O$) con pocos grupos funcionales, su mecanismo de acción exacto, que podría explicar su especificidad y potencia excepcional contra *Mycobacterium tuberculosis* y justificar todos los perfiles de resistencia, sigue siendo esquivo y discutible ⁽¹³⁾.

La isoniazida se absorbe rápidamente y se difunde fácilmente en todos los fluidos y tejidos. La vida media plasmática, que está determinada genéticamente, varía de menos de una hora en individuos acetiladores rápidos a más de tres horas en individuos acetiladores lentos. Se excreta en gran parte en la orina dentro de las 24 horas, principalmente como metabolitos inactivos ⁽¹⁴⁾.

2.3.1. Aplicación del SCB

La isoniazida cumple con los criterios para una IFA "altamente soluble". Los datos sobre su absorción oral y permeabilidad no son concluyentes, pero sugieren que se encuentra en el límite de las clases I y III del SCB; además, depende del criterio de "altamente permeable". La FDA y las guías EMEA establecen un límite para la fracción de dosis absorbida de no menos de 90%, mientras que la OMS establece un límite no inferior a 85% de la fracción de dosis absorbida ⁽¹⁵⁾.

Dentro del SCB de la OMS, la Isoniazida se encuentra clasificada como clase III/I, es decir, presenta alta solubilidad, pero su permeabilidad se encuentra al límite ⁽⁹⁾.

Brito Y, realizó una clasificación provisional para todos los IFA con alta solubilidad, pero con datos de permeabilidad no claramente definidos. Basándose en un profundo análisis de los datos de permeabilidad descritos en la literatura clasificó a la Isoniazida como clase III ⁽¹⁸⁾.

2.3.2. Interacción con excipientes

Para varios excipientes, una interacción en la permeabilidad de Isoniazida es extremadamente improbable; pero, la lactosa y otros sacáridos desoxidantes pueden formar productos de condensación con isoniazida, que puede ser menos permeables que el IFA libre. Se

recomienda bioexención para productos farmacéuticos sólidos orales de liberación inmediata que contengan isoniazida como único IFA, siempre que el producto de prueba cumpla con los requisitos de la OMS para "disolverse muy rápidamente" y contenga solo los excipientes comúnmente utilizados en los productos de isoniazida. Las formulaciones que contienen lactosa u otros sacáridos desoxidantes deberían someterse a un estudio de bioequivalencia *in vivo*⁽¹⁵⁾.

III. PARTE EXPERIMENTAL

3.1. Población y muestra

Para el presente estudio se seleccionaron dos lotes de dos medicamentos multifuente que cumplen con los siguientes criterios de inclusión:

- Distribuidos por el MINSA como parte del programa de estrategia sanitaria de Prevención y Control de la Tuberculosis 2016-2017.
- Distribuidos en las regiones con mayor prevalencia de TB: Loreto, La Libertad, Ica y Junín en el periodo 2016-2017.
- Almacenados en establecimientos que cumplan con las Buenas Prácticas de Almacenamiento.

Medicamento	Fabricante	Región de muestreo	Almacén Especializado	Número de lote	Cantidad muestreada (tabletas)
Multifuentes N°1	Laboratorio "A"	Ica	DIRESA Ica	11028355	500
		Junín	DIRESA Junín	10409625	500
Multifuentes N°2	Laboratorio "B"	Loreto	DIREMID Loreto	103134	100
		La Libertad	GERESA-La Libertad	110084	100

3.2. Producto de referencia

Para el presente estudio se eligió como producto de referencia un medicamento que esté en la lista OMS de medicamentos precalificados.

Medicamento	Fabricante	Fecha de precalificación	Número de lote
Isoniazid 100 mg tabletas	Macleods Pharmaceuticals Ltd	2008/04/23	HIC613A

3.3. Equipos

Cromatógrafo líquido de alta resolución (Lachrom, SRVYR, calibrado 05/2017), espectrofotómetro UV-VIS (HP-DISKET, Calibrado 02/2017), sistema de disolución (Varian, VK 7025, calibrado 12/2016), balanza analítica (Mettler, BO480930188, calibrado 11/2016).

3.4. Materiales

Materiales de vidrio, filtros de 0,45 µm de tamaño de poro-PVDF, jeringas descartables de 20 y 10 mL, y micropipetas de 100 a 5000 µL.

3.5. Estándares y reactivos

Isoniazida USP (lote RD13NO), fosfato monobásico de potasio (J.T. Baker, lote T19C11), metanol (Merck, lote I8187D7 607), trietanolamina (Merck, lote K47580479), ácido clorhídrico (Merck, lote K47246017), Hidróxido de sodio (Scharlau, Lote 0000162882)

3.6. Evaluación de excipientes

Se realizaron comparaciones cualitativas entre las formulaciones de los productos multifuente y el producto de referencia para evaluar la presencia de excipientes que puedan afectar la permeabilidad.

3.7. Validación del método

Se verificó la linealidad, exactitud, precisión, estabilidad y la influencia del filtro 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” ⁽¹⁶⁾.

3.8. Control de calidad de las tabletas

3.8.1. Identificación y contenido de isoniazida, tabletas según USP 39

(1) Preparación de la solución amortiguadora

Se agregó suficiente trietanolamina a una solución de fosfato monobásico de potasio 0,1 M ajustada con hidróxido de sodio 10 N a un pH de 6,9 para obtener una solución de 0,2 mM de trietanolamina.

(2) Preparación de la fase móvil

Se mezcló la solución amortiguadora y metanol en una proporción de 95:5.

(3) Preparación del estándar

Se disolvió una cantidad adecuada, pesada con exactitud, de estándar de referencia (ER) isoniazida USP en fase móvil, para obtener una solución con una concentración conocida de aproximadamente 0,32 mg/mL.

(4) Preparación de la muestra

Se pesó y redujo a polvo fino no menos de 20 tabletas. Se transfirió una porción del polvo pesado con exactitud, que equivale aproximadamente a 32 mg de isoniazida, a un matraz volumétrico de 100 mL. Se agregó 40 mL de fase móvil y se sometió a ultrasonido durante 10 minutos. Se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con fase móvil a volumen y se centrifugó durante 5 minutos.

(5) Sistema cromatográfico

Equipo HPLC	: Detector UV-254 nm
Columna	: 3.9 mm x 30 cm; relleno L1
Velocidad de flujo	: 1,5 mL/min
Volumen de inyección	: 20 µL

(6) Aptitud del sistema

Factor de capacidad : $\geq 2,35$

Eficiencia de la columna : ≥ 1800 platos teóricos

Factor de asimetría : $\leq 1,5$

DSR : $\leq 1 \%$

Se calculó el porcentaje de la cantidad declarada de isoniazida ($C_6H_7N_3O$) en la porción de tabletas tomada, por la fórmula:

$$\text{Resultado} = (r_u/r_s) \times (C_s/C_u) \times 100$$

En donde C_s es la concentración de ER isoniazida USP en la solución estándar; C_u es la concentración nominal de isoniazida en la solución muestra (mg/mL); r_u y r_s son las áreas correspondientes a los picos obtenidos a partir de la preparación de la muestra y preparación del estándar, respectivamente.

Criterio de aceptación: 90,0 -110,0 %

3.8.2. Uniformidad de dosis de las tabletas de isoniazida por espectrofotometría UV-VIS

(1) Preparación del diluyente

Se mezcló una solución de ácido clorhídrico 0,1 N y agua purificada (3 en 100).

(2) Preparación de la solución estándar

Se disolvió una cantidad adecuada, pesada con exactitud, de estándar de referencia isoniazida USP en un volumen de agua igual al usado para disolver una cantidad similar de isoniazida, a partir de la tableta y diluir con diluyente para obtener una solución con una concentración conocida aproximada de 10 µg/mL.

(3) Preparación de la solución muestra

Se transfirió 1 tableta reducida a polvo fino a un matraz volumétrico de 500 mL con ayuda de 200 mL de agua. Se agitó mecánicamente durante 30 minutos y se agregó agua a volumen. Se filtró y desechó los primeros 20 mL del filtrado. Se diluyó una porción del filtrado con diluyente para obtener una solución con una concentración conocida de 10 µg/mL.

(4) Condiciones instrumentales

Modo : UV

Longitud de onda analítica : 263 nm

Celda : 1 cm

Blanco : agua

Se calculó el porcentaje de la cantidad declarada de isoniazida ($C_6H_7N_3O$) en la tableta tomada:

$$\text{Resultado} = (A_u / A_s) \times (C_s / C_u) \times 100$$

Donde:

A_u = absorbancia de la solución muestra

A_s = absorbancia de la solución estándar

C_s = concentración de ER isoniazida USP en la solución estándar ($\mu\text{g/mL}$)

C_u = concentración nominal de isoniazida en la solución muestra ($\mu\text{g/mL}$)

3.8.3. Disolución de las tabletas de isoniazida 100 mg por espectrofotometría UV-VIS

(1) Condiciones

Medio : ácido clorhídrico 0,01 N; 900 mL

Aparato 1 : 100 rpm.

Tiempo : 45 minutos.

Longitud de onda : 263 nm UV

(2) Preparación de la solución estándar

Se disolvió una cantidad adecuada, pesada con exactitud, de estándar de referencia isoniazida USP en medio ácido clorhídrico 0,01N

(3) Preparación de la solución muestra

Se diluyó con medio hasta una concentración nominal que sea similar a la de la solución estándar.

(4) Análisis

Se determinó la cantidad disuelta de isoniazida, como porcentaje de la cantidad declarada usando absorción UV en porciones filtradas de la solución en análisis, diluidas adecuadamente con medio, en comparación con la solución estándar.

(5) Criterio de aceptación

No menos de 80% (Q) de la cantidad declarada de isoniazida.

3.9. 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 pH 4,5; y buffer fosfato pH 6,8). Se analizó un lote del producto farmacéutico de referencia y dos lotes de los dos productos farmacéuticos multifuente seleccionados.

Los parámetros considerados en el desarrollo del presente perfil en los tres pH fueron:

Medio	: según el pH determinado
Volumen del Medio	: 900 mL.
Aparato	: 1
Velocidad	: 100 rpm
Tiempo	: 5; 10, 15, 20, 30, 45 y 60 minutos.
Temperatura	: $37 \pm 0,5$ °C
Número de tabletas	: 12
Blanco	: medio de disolución
Detección	: 263 nm espectrofotometría UV-VIS
Celda de flujo	: 1 cm

3.9.1. Preparación del estándar para la curva de calibración

(1) Solución stock de estándar de isoniazida (SS)

Se transfirieron aproximadamente 22 mg de estándar de isoniazida a un matraz volumétrico de 20 mL y se añadió aproximadamente un mL de etanol, se disolvió, sonicó y llevó a volumen con medio de disolución. A partir de esta solución stock se tomaron alícuotas para elaborar la curva estándar.

(2) Curva de calibración

Se tomaron las siguientes alícuotas, con micropipetas, de la solución stock de isoniazida. Se llevaron a un matraz volumétrico

de 10 mL completando a volumen con el medio de disolución según el pH que corresponda:

- 10 %: se midió 0,1 mL de SS, se transfirió a un matraz volumétrico de 10 mL y se llevó a volumen con medio de disolución.
- 20%: se midió 0,2 mL de SS, se transfirió a un matraz volumétrico de 10 mL y se llevó a volumen con medio de disolución.
- 40%: se midió 0,4 mL de SS, se transfirió a un matraz volumétrico de 10 mL y se llevó a volumen con medio de disolución.
- 60 %: se midió 0,6 mL de SS, se transfirió a un matraz volumétrico de 10 mL y se llevó a volumen con medio de disolución.
- 80 %: se midió 0,8 mL de SS, se transfirió a un matraz volumétrico de 10 mL y se llevó a volumen con medio de disolución
- 100 %: se midió 1,0 mL de SS, se transfirió a un matraz volumétrico de 10 mL y se llevó a volumen con medio de disolución
- 120 %: se midió 1,2 mL de SS, se transfirió a un matraz volumétrico de 10 mL y se llevó a volumen con medio de disolución.

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

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

(3) 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 $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$. Se colocaron seis unidades de dosificación (una en cada vaso) en el muestreador, verificando que no queden burbujas de aire en su superficie e inmediatamente se procedió a poner el equipo en funcionamiento a la velocidad indicada.

(4) 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 un cm de la pared del vaso. Se tomaron muestras a los 5, 10, 15, 20, 30, 45 y 60 minutos y se repuso el medio con volúmenes iguales de medio de disolución nuevo a 37°C , en reemplazo de las alícuotas tomadas para el análisis.

(5) Cuantificación de la muestra

Se procedió a la lectura inmediata de las muestras en el espectrofotómetro a la longitud de onda de 263 nm.

(6) Interpretación

Los perfiles de disolución de las formas sólidas de liberación inmediata, tanto de prueba como el de referencia, se compararon realizando un análisis modelo independiente basado en el cálculo del factor de similitud (f_2), propuesto por la “Guía para la Industria: Pruebas de disolución de formas de dosificación oral sólidas de liberación inmediata” del Center for Drug Evaluation and Research (CDER) de la U.S. Food and Drug Administration (FDA).

Valores de f_2 de 50 a 100 aseguran igualdad o equivalencia de las dos curvas.

En los casos, en que más de 85% del principio activo se disuelva en menos de 15 minutos, se pueden aceptar los perfiles de disolución como similares sin evaluación matemática adicional.

IV. RESULTADOS

4.1. Evaluación de excipientes

Tabla 1. Comparación de excipientes entre el medicamento de referencia y los dos medicamentos multifuente

Excipientes (*)	Función	Multifuente 1 (**)	Multifuente 2 (***)	Referencia
Almidón de maíz	Aglutinante	X		X
Talco	Lubricante			X
Dióxido de silicio coloidal	Deslizante	X		
Estearato de magnesio	Lubricante	X		X
Lactosa	Diluyente	X (16,6 %)	X (18%)	
Celulosa microcristalina	Desintegrante	X	X	
Ácido esteárico	Lubricante		X	
Povidona	Aglutinante	X		
Hipromelosa	Aglutinante	X		
Alcohol etílico 96%	Co-solvente	X		
Silicio coloidal anhidro	Deslizante			X
Fosfato dibásico de calcio anhidro	Diluyente		X	X
EDTA	Quelante			X
(*) Excipientes declarados en los insertos del producto, durante su inscripción ante la DIGEMID. (**) Granulación húmeda (***) Compresión directa				

4.2. Validación de la metodología

La tabla 2 muestra los resultados de la validación de la metodología en los tres medios de pH a utilizarse en los perfiles de disolución.

Tabla 2. Resultados de la validación del método a pH 1,2; pH 4,5 y pH 6,8

Criterios		pH 1,2			pH 4,5			pH 6,8		
		Linealidad	CV %	0,498	0,497	0,796	0,574	0,498	0,387	0,936
r ²	1		0,999	0,999	0,999	1	1	0,999	0,999	0,999
Criterio de aceptación: CV% ≤ 2%, r ² ≥ 0,98										
Exactitud	Porcentaje de recuperación	100,29			100,14			100,48		
	CV %	0,2771			0,28			0,25		
	Criterio de aceptación: Porcentaje de recuperación= 95 -105% , CV% ≤ 2%									
Precisión	CV %	0,53			0,75			0,89		
	Criterio de aceptación: CV% ≤ 2%,									
Estabilidad	Porcentaje de recuperación 24h	91,71			92.10			94.35		
	Criterio de aceptación: Porcentaje de recuperación 98 - 102 %									
Influencia de filtro	Porcentaje de recuperación Filtro 0,45 μm	99,6			100,81			99,99		
	Criterio de aceptación: Porcentaje de recuperación 98 - 102%									

4.3. Control de calidad

4.3.1. Identificación y contenido de isoniazida

En la tabla 3 se observan los resultados de la prueba de valoración reportados en mg/tab y porcentaje de isoniazida según lo declarado.

Tabla 3. Valoración del contenido de isoniazida 100 mg en los productos multifuente y referencia

Ensayos	Especificaciones	Resultados						
		Referencia	Multifuente 1			Multifuente 2		
			Lote 1	Lote 2	\bar{x}	Lote 1	Lote 2	\bar{x}
Identificación de isoniazida con método HPLC, USP 39	Positivo al principio activo	Positivo	Positivo	Positivo	-	Positivo	Positivo	-
Contenido de isoniazida, método HPLC, USP 39 (%)	90-110% de la cantidad declarada de isoniazida	97,3	92,6	93,4	93	101,2	102,1	101,65
Comparación de los contenidos (%)	La diferencia entre los porcentajes obtenidos no debe ser mayor a 5%	-	-	-	0,96	-	-	1,04

4.3.2. Uniformidad de dosis de isoniazida

Los resultados de la prueba de uniformidad de dosis por uniformidad de contenido son detallados en la tabla 4.

Tabla 4. Uniformidad de dosis por uniformidad de contenido en los productos multifuente y de referencia.

Ensayos	Especificaciones	Resultados						
		Referencia	Multifuente 1			Multifuente 2		
			Lote 1	Lote 2	\bar{x}	Lote 1	Lote 2	\bar{x}
Uniformidad de dosis	$AV \leq 15$	4,0	3,0	3,6	3,3	6,2	5,0	5,6

4.3.3. Disolución de isoniazida

La tabla 5 muestra los resultados de la prueba de disolución, reportándose que cada tableta del medicamento de referencia y multifuente 1 y 2 presentaron un porcentaje de disolución no menor a 75%, cumpliendo con el criterio de la fase S1 establecido por la USP39, el cual indica que las tabletas de isoniazida deben disolverse no menos de 75% en 45 minutos

Tabla 5. Prueba de disolución de tabletas de isoniazida en los productos multifuente y de referencia

Ensayos	Especificaciones	Resultados (%)						
		Referencia	Multifuente 1			Multifuente 2		
			Lote 1	Lote 2	\bar{x}	Lote 1	Lote 2	\bar{x}
Disolución	El porcentaje de disolución debe ser no menor a Q+5%, siendo Q igual a 70% para cumplir con la etapa S1 de la prueba de disolución para tabletas de isoniazida	90	106	110	108	92	95%	94

4.4. Perfiles de disolución

4.4.1. Curva de calibración

La curva de calibración para cada uno de los medios pH 1,2; 4,5 y 6,8 se presenta en las figuras 1, 2 y 3, respectivamente.

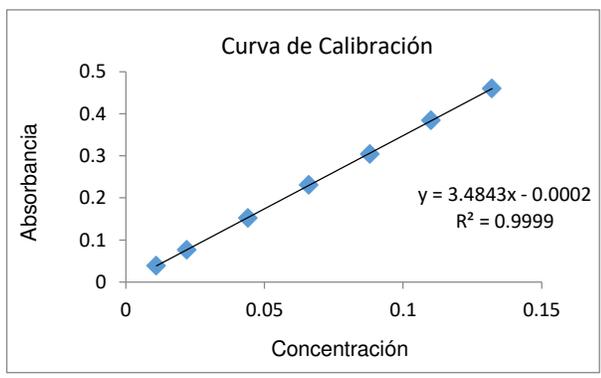


Figura 1. Gráfico de linealidad para pH 1,2

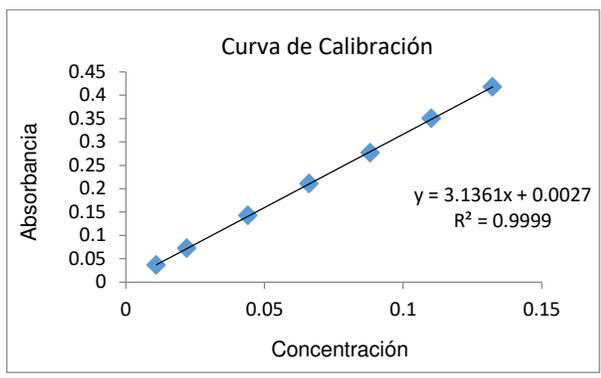


Figura 2. Gráfico de linealidad para pH 4,5

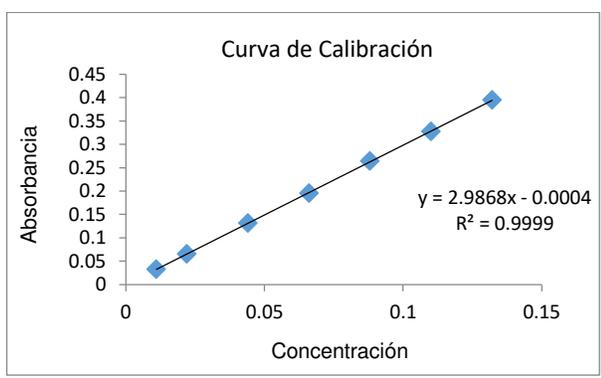


Figura 3. Gráfico de linealidad para pH 6,8

4.4.2. Ejecución de los perfiles de disolución

Los resultados de los perfiles de disolución de los medicamentos multifuente 1 y 2, y el medicamento de referencia, en los tres medios pH 1,2; 4,5 y 6,8 muestran que el coeficiente de variación de los 12 resultados fue menor a 20%; a 5 y 10 minutos, y menor a 10% en los últimos tiempos 15, 30, 45 y 60 minutos; cumpliendo con el requisito; lo cual permite utilizar el promedio del porcentaje de disolución y desarrollar el perfil de disolución correspondiente

Las tablas 6, 7 y 8 muestran el promedio de disolución de las 12 tabletas de cada medicamento en estudio, con sus lotes respectivos, en los tiempos establecidos en los medios de disolución pH 1,2; 4,5 y 6,8 respectivamente.

Las figuras 4, 5 y 6 nos muestran la comparación de los perfiles de disolución del medicamento de referencia versus los multifuente en los pH 1,2; 4,5 y 6,8 respectivamente.

Tabla 6. Promedio del porcentaje de disolución de los medicamentos multifuente N°1 y N°2, y el de referencia en cada tiempo establecido en medio ácido clorhídrico, pH: 1,2.

Tiempo (minutos)	Multifuente N°1						Multifuente N°2						Referencia		
	Lote 1			Lote 2			Lote 1			Lote 2					
	\bar{x}	DS	CV	\bar{x}	DS	CV	\bar{x}	DS	CV	\bar{x}	DS	CV	\bar{x}	DS	CV
5	31,10	4,96	15,94	35,65	6,15	17,24	27,81	2,18	7,84	26,82	2,75	10,27	93,33	3,51	3,76
10	55,54	10,89	19,60	69,70	10,19	14,62	41,52	2,83	6,81	41,84	2,44	5,83	93,53	4,35	4,65
15	97,25	5,64	5,80	91,43	4,78	5,23	53,67	3,22	6,01	53,28	2,01	3,78	93,72	5,48	5,84
20	98,21	3,59	3,65	94,04	6,52	6,93	64,95	3,12	4,81	65,95	1,95	2,95	93,25	5,19	5,57
30	98,75	3,31	3,36	95,71	4,28	4,47	87,71	6,13	6,99	99,59	4,19	4,20	92,74	4,57	4,92
45	96,66	3,37	3,49	95,04	4,71	4,96	110,75	3,49	3,15	106,91	2,58	2,42	91,99	3,22	3,50
60	94,09	3,80	4,04	94,53	4,11	4,34	110,44	3,07	2,78	106,87	1,23	1,15	90,90	2,50	2,75

Tabla 7. Promedio del porcentaje de disolución de los medicamentos multifuente N°1 y N°2, y el de referencia en cada tiempo establecido en medio pH: 4,5

Tiempo (minutos)	Multifuente N°1						Multifuente N°2						Referencia		
	Lote 1			Lote 2			Lote 1			Lote 2					
	\bar{x}	DS	CV	\bar{x}	DS	CV	\bar{x}	DS	CV	\bar{x}	DS	CV	\bar{x}	DS	CV
5	58,79	5,44	9,25	48,62	5,93	12,20	24,27	1,95	8,03	21,60	1,51	6,99	95,64	0,96	1,00
10	84,50	6,24	7,39	77,11	4,71	6,11	37,12	1,45	3,90	32,40	1,10	3,41	97,22	1,68	1,73
15	91,33	2,56	2,80	94,73	4,70	4,96	47,96	1,50	3,13	43,30	2,46	5,68	96,09	2,93	3,05
20	90,84	2,18	2,40	97,21	4,53	4,66	59,29	3,60	6,08	56,86	4,15	7,30	96,41	2,89	3,00
30	84,31	10,40	12,34	96,14	3,97	4,13	85,61	7,32	8,55	80,49	5,98	7,43	97,41	0,82	0,84
45	82,37	12,43	15,09	95,28	2,39	2,51	98,87	1,21	1,22	87,31	1,43	1,64	93,87	2,23	2,38
60	80,31	10,09	12,57	93,07	1,66	1,78	99,92	2,00	2,01	86,75	1,61	1,85	92,80	0,84	0,91

Tabla 8. Promedio del porcentaje de disolución de los medicamentos multifuente N°1 y N°2, y el de referencia en cada tiempo establecido en medio pH: 6,8.

Tiempo (minutos)	Multifuente N°1						Multifuente N°2						Referencia		
	Lote 1			Lote 2			Lote 1			Lote 2					
	\bar{x}	DS	CV	\bar{x}	DS	CV	\bar{x}	DS	CV	\bar{x}	DS	CV	\bar{x}	DS	CV
5	51,89	3,06	5,90	58,23	10,16	19,55	19,77	2,42	12,25	13,09	0,23	1,78	90,25	1,37	1,53
10	81,57	1,35	1,65	84,62	4,51	6,15	33,71	3,40	10,08	32,21	1,61	4,98	91,91	1,50	1,65
15	85,95	1,64	1,90	90,27	4,37	5,17	43,16	2,67	6,19	48,20	0,27	0,56	91,64	1,85	2,03
20	86,60	1,17	1,35	89,86	1,05	1,30	54,31	2,73	5,02	78,95	8,73	11,06	92,12	1,69	1,85
30	86,73	0,03	0,04	87,88	1,07	1,33	83,34	4,01	4,81	97,07	2,34	2,41	91,84	1,38	1,51
45	91,49	0,08	0,09	87,07	3,18	4,07	88,49	1,67	1,89	96,69	1,25	1,29	91,61	1,90	2,08
60	85,64	0,58	0,67	86,91	1,90	2,48	86,98	2,18	2,51	99,44	0,53	0,53	91,95	1,76	1,93

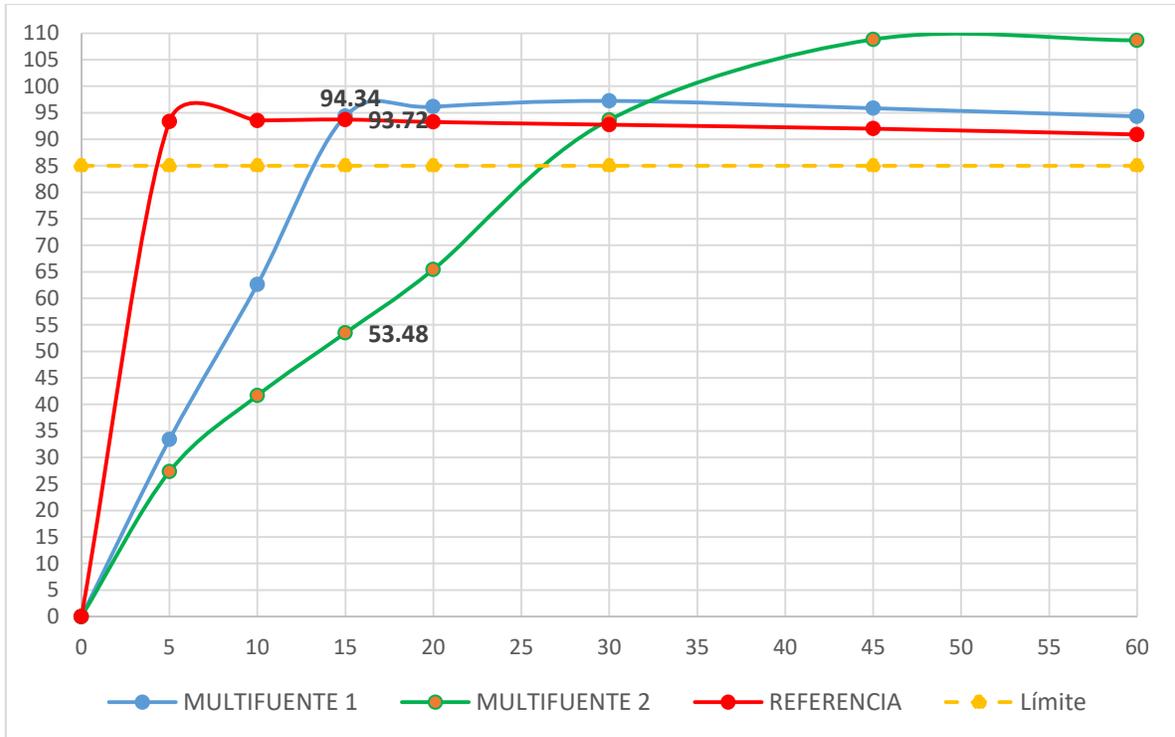


Figura 4. Gráfico de perfil de disolución de los dos medicamentos multifuente versus el medicamento de referencia a pH: 1,2

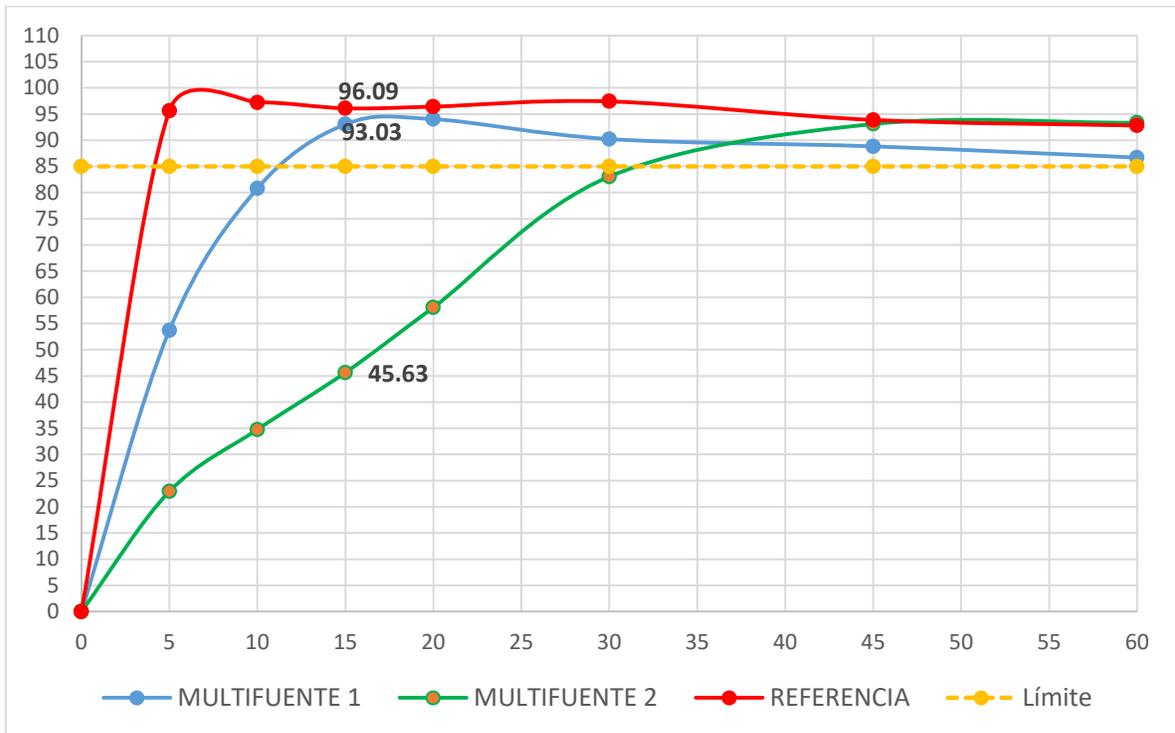


Figura 5. Gráfico de perfil de disolución de los dos medicamentos multifuente versus el medicamento de referencia a pH: 4,5

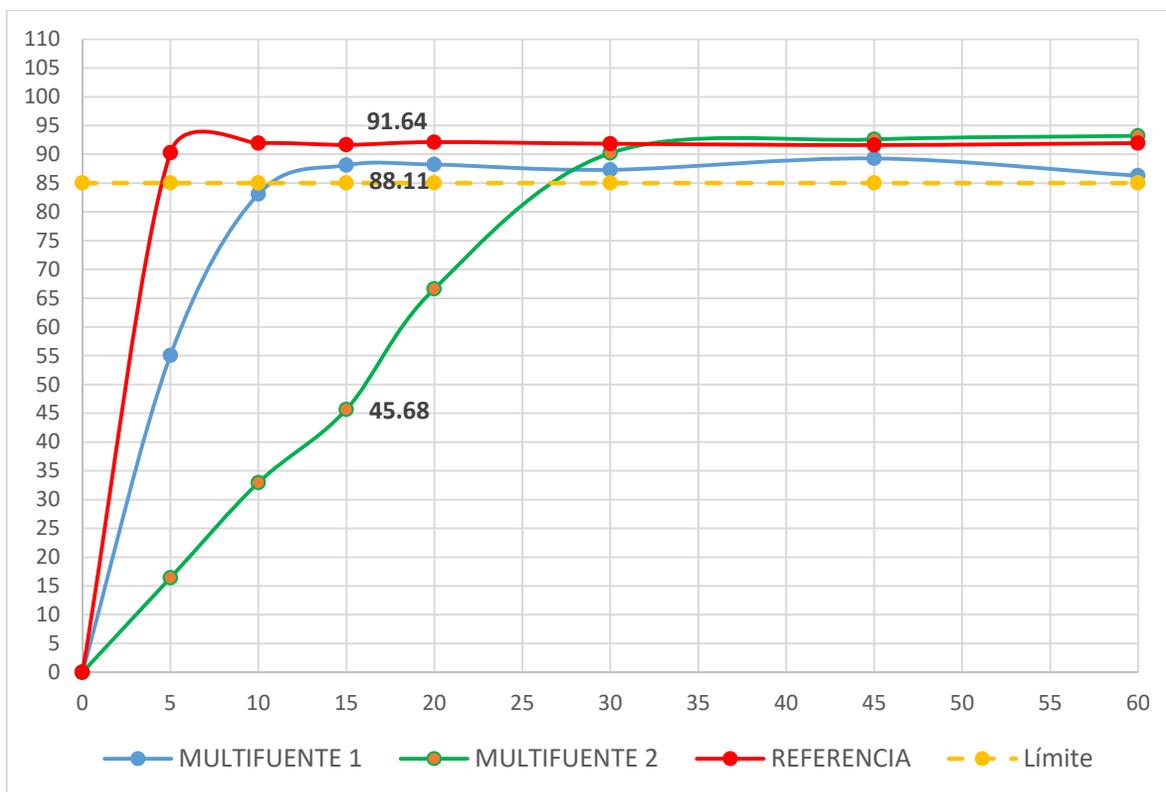


Figura 6. Gráfico de perfil de disolución de los dos medicamentos multifuente versus el medicamento de referencia a pH: 6,8

Tabla 9. Resumen de los perfiles de disolución del medicamento multifuente 1 a pH 1,2; 4,5 y 6,8

Tiempo (minutos)	Medios de disolución		
	pH 1,2	pH 4,5	pH 6,8
5	33,375	53,705	55,060
10	62,620	80,805	83,095
15	94,340	93,030	88,110
20	96,125	94,025	88,230
30	97,230	90,225	87,305
45	95,850	88,825	89,280
60	94,310	86,690	86,275

Tabla 10. Resumen de los perfiles de disolución del medicamento multifuente 2 a pH 1,2; 4,5 y 6,8

Tiempo (minutos)	Medios de disolución		
	pH 1,2	pH 4,5	pH 6,8
5	27,32	22,94	16,43
10	41,68	34,76	32,96
15	53,48	45,63	45,68
20	65,45	58,08	66,63
30	93,65	83,05	90,21
45	108,83	93,09	92,59
60	108,66	93,34	93,21

Tabla 11. Valor F2 de los medicamentos multifuente versus el medicamento de referencia.

	Multifuente N°1		Multifuente N°2	
	LOTE 1	LOTE 2	LOTE 1	LOTE 2
pH 1,2	No aplica(*)	No aplica(*)	16,04	19,47
pH 4,5	No aplica(*)	No aplica(*)	16,35	19,38
pH 6,8	No aplica(*)	No aplica(*)	17,27	18,04
Criterio de aceptación: ($50 \leq F_2 \leq 100$) (*)Disolución muy rápida no se efectúa cálculo de f_2				

V. DISCUSIÓN

El presente trabajo se basó en la determinación de los parámetros establecidos por la FDA, OMS y EMA para establecer equivalencia entre dos o más medicamentos mediante estudios *in vitro* e inferir probabilidad de equivalencia terapéutica basándonos en el sistema de clasificación biofarmacéutica, teniendo precedente que la OMS define a la isoniazida como clase I/III. Se realizó la evaluación de excipientes y la comparación de los perfiles de disolución.

Con respecto a la técnica analítica empleada en el desarrollo de los perfiles de disolución, esta fue validada según los criterios recomendados por la “GUÍA TÉCNICA G-BIOF 02: Bioexención de los estudios de Biodisponibilidad/Bioequivalencia para establecer equivalencia terapéutica de formas farmacéuticas sólidas orales. La técnica cumplió con los parámetros de linealidad, precisión y exactitud, garantizando así la veracidad de los resultados. Además, se evaluaron los parámetros de influencia del filtro y estabilidad de la muestra para determinar las condiciones del muestreo y la lectura de las muestras tomadas. En la prueba de influencia de filtro se demostró que el filtro de 0,45 μm , a usar durante el muestreo, no afectaba el porcentaje de recuperación del activo, y en la prueba de estabilidad de la

muestra se demostró que esta no era estable después de 24 horas por lo que las muestras tuvieron que ser leídas inmediatamente después del muestreo.

Los resultados de control de calidad evidenciaron que todos los medicamentos en estudio cumplieron con las especificaciones establecidas en la USP 39. Cada tableta presentó un porcentaje de disolución no menor de Q+5% (75%) en la etapa S1 de la prueba de disolución. La variación del porcentaje de contenido del principio activo no fue mayor a 5% en la prueba de valoración y se obtuvieron valores de L1 menores a 15 en la prueba de uniformidad de dosis por uniformidad de contenido.

Al realizar la evaluación de los excipientes se observó que los dos medicamentos multifuente evaluados presentan fórmulas diferentes con respecto a la del producto de referencia a nivel cualitativo y cuantitativo, incumpliendo con uno de los requisitos para los ensayos *in vitro*, planteados por las diferentes guías internacionales para todos los principios activos que presenten SCB III, como es el caso de la isoniazida.

Adicionalmente se evidenció que el multifuente 1 y el multifuente 2 a diferencia del medicamento de referencia, contienen lactosa en un 16,6 y 18%, respectivamente; incrementando el riesgo de inequivalencia, ya que se ha

demostrado que la isoniazida presenta interacción con la lactosa y otros sacáridos desoxidantes formando productos de condensación que reducen la permeabilidad *in vivo* de la isoniazida ⁽¹⁵⁾.

Respecto a los perfiles de disolución se evidenció que el multifuente 1 presenta una disolución muy rápida en los 3 medios evaluados (pH 1,2; 4,5 y 6,8), omitiéndose por ello el cálculo del factor de similitud (f_2), ya que se ha demostrado que cuando se ha disuelto el 85% del fármaco en un tiempo menor o igual a los 15 minutos, el cálculo de f_2 no aporta ninguna información ⁽¹⁸⁾.

En el caso del multifuente 2, se evidenció que presenta una disolución rápida en los medios de pH 1,2 y 6,8 y una disolución lenta a pH 4,5. Los cálculos estadísticos del factor de similitud muestran valores de $f_2 < 20$ en los tres medios de pH, reafirmando que dichos perfiles de disolución no son similares al de referencia. Esta diferencia en los perfiles de disolución puede ser predictor de problemas clínicos cuando los fármacos exhiben una tasa de disolución limitada a la absorción, como es el caso de la isoniazida cuya permeabilidad se encuentra al límite ⁽¹⁹⁾.

El medicamento multifuente 1 cumple con el criterio de disolución muy rápida, pero presenta excipientes que afectan la tasa de absorción de isoniazida, lo que no permite inferir equivalencia terapéutica.

Resulta imprescindible realizar estudios *in vivo*, tal como lo declara Becker en “Biowaiver Monographs for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms: Isoniazid”, ya que los cambios en la permeabilidad de la isoniazida debido a las interacciones de excipientes como la lactosa u otros sacáridos desoxidantes no pueden detectarse mediante la prueba de disolución *in vitro* ⁽¹⁵⁾. Además, es importante recalcar que los ensayos *in vitro* son orientativos para inferir probables comportamientos de la forma farmacéutica en el medio biológico, pero de ninguna manera pueden sustituir a los estudios *in vivo* ⁽²⁰⁾.

Por otro lado, el medicamento multifuente 2, no cumple con el criterio de disolución muy rápida y, además, presenta excipientes que afectan la tasa de absorción de isoniazida, lo cual hace evidente la necesidad de una reformulación del producto para garantizar su eficacia y efectividad.

VI. CONCLUSIONES

1. Las formulaciones del medicamento de referencia y los medicamentos multifuente evaluados no evidencian posibilidad de ser equivalentes terapéuticos; sin embargo, no se puede descartar la intercambiabilidad del multifuente 1 mientras no se determine su permeabilidad *in vivo*.
2. Los medicamentos multifuente evaluados cumplen con todos los criterios de control de calidad.
3. La metodología analítica utilizada para realizar los perfiles de disolución cumple con los criterios de validación.
4. Ambos multifuente evaluados presentan lactosa, un excipiente que altera la tasa de absorción de isoniazida.
5. Solo el multifuente 1 cumple con el criterio de disolución muy rápida en los tres medios de disolución, mientras que el multifuente 2 presenta disolución rápida a pH 1,2 y 6,8, y disolución lenta a pH 4,5.

VII. RECOMENDACIONES

1. Considerar la inclusión de isoniazida, tabletas dentro del listado de medicamentos que requieren ensayos *in vivo*.
2. Realizar una comparación sobre las definiciones de terminologías como: bioexención, equivalencia terapéutica y bioequivalencia para lograr uniformizarlas en la literatura.
3. Para un siguiente estudio se debe hacer hincapié en la búsqueda de información sobre los datos de la preformulación.

VIII. GLOSARIO

Biodisponibilidad (Bioavailability): velocidad y cantidad con que el ingrediente farmacéutico activo es absorbido desde una forma farmacéutica y se encuentra disponible en forma inalterada en la circulación general.

Bioequivalencia (Bioequivalence): comparación de las biodisponibilidades de un producto multifuente y un producto de referencia. Dos productos farmacéuticos son bioequivalentes si son equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas y sus biodisponibilidades después de su administración en la misma dosis molar son similares a tal punto que cabe prever que sus efectos serán esencialmente los mismos.

Bioexención (Biowaiver): excepción de realizar estudios *in vivo* para inferir equivalencia terapéutica.

Equivalencia *in vitro* (*in vitro* equivalence test): prueba de disolución que incluye comparación de perfiles de disolución entre el producto en estudio y el producto de referencia en tres medios: pH 1,2; 4,5 y 6,8.

Medicamento intercambiable (Switchability drugs): es aquél que es terapéuticamente equivalente al producto de referencia y que puede ser intercambiado con éste en la práctica clínica.

Perfil de disolución (Dissolution profile): curva que caracteriza la cinética de disolución cuando se representa gráficamente la cantidad o porcentaje del medicamento disuelto en función del tiempo.

Producto en estudio (Generic drug): son todos aquellos medicamentos diferentes al innovador. Los medicamentos genéricos, que hayan demostrado bioequivalencia *in vivo* o *in vitro*, pueden ser terapéuticamente equivalentes al producto de referencia y pueden ser declarados intercambiables.

Sistema de Clasificación Biofarmacéutica - BCS (Biopharmaceutics Classification System): es un marco científico para clasificar IFA sobre la base de su solubilidad acuosa y su permeabilidad intestinal. Cuando se combinan con la disolución del medicamento, el SCB toma en cuenta tres factores: disolución, solubilidad y permeabilidad intestinal que rigen la velocidad y cantidad de absorción (exposición) de IFA desde una forma farmacéutica sólida oral de liberación inmediata.

IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. WHO. Tuberculosis. [Internet] Ginebra: World Health Organization; 2018 [actualizado 16 de febrero de 2018; citado 25 de abril del 2018]. Disponible en: <http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>
2. Ministerio de Salud. Documento técnico: Plan de intervención de prevención y control de tuberculosis en Lima Metropolitana y regiones priorizadas de Callao, Ica, La Libertad y Loreto, 2018-2020. [Internet], Lima 2018 [Citado 25 de abril del 2018]. Disponible en: <http://www.tuberculosis.minsa.gob.pe/portaldpctb/recursos/20180328114640.pdf>
3. Yuen C, Jenkins H, Rodríguez C. Global and Regional Burden of Isoniazid-Resistant Tuberculosis [Internet]. Pediatrics 2015 136(1): 50-9 [Acceso 25 de abril del 2018]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4485010/>
4. Ministerio de salud. NTS N°104-MINSA/DGSP-V.01: Norma técnica de salud para la atención integral de las personas afectadas por tuberculosis. [Internet], Lima 2013 [Citado 12 de mayo del 2018]. Disponible en: <http://www.tuberculosis.minsa.gob.pe/portaldpctb/recursos/20180308083418.pdf>
5. World Health Organization. WHO technical report series, No.992 annex 7. Multisource (Generic) pharmaceutical products: guidelines on

- registration requirements to establish interchangeability. [Internet], 2015. [Citado 25 de abril del 2018]. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s21898en/s21898en.pdf>
6. El Peruano. Disponen la prepublicación del Decreto Supremo y del Reglamento que regula la Intercambiabilidad de Medicamentos, en el Portal Institucional y en el enlace de documento en consulta del Ministerio de Salud, 2015. [Citado el 02 de Mayo de 2018]. Disponible en: <http://busquedas.elperuano.pe/normaslegales/disponen-la-prepublicacion-del-decreto-supremo-y-del-reglame-resolucion-ministerial-no-708-2015minsa-1309952-1/>
 7. Placencia M. La Bioequivalencia como requisito de calidad de los medicamentos genéricos/multifuentes: estudio comparativo en países Latinoamericanos. [Tesis Doctoral]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2010:110 p. [Internet], [Citado el 08 de Mayo de 2018]. Disponible en http://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/handle/cybertesis/785/Placencia_mm.pdf?sequence=1&isAllowed=y
 8. U.S. Food and Drug Administration. Glossary of terms [Internet], Maryland, Drugs@FDA [Citado 02 de Mayo del 2018]. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/informationondrugs/ucm079436.htm#ANDA>
 9. World Health Organization. WHO technical report series, No.937. Annex 8. Proposal to waive in vivo bioequivalence requirements for WHO Model List of Essential Medicines immediate-release, solid oral dosage

- forms. [Internet], 2016. [Citado 02 de mayo del 2018]. Disponible en:
<http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s19640en/s19640en.pdf>
10. Davit B, Kanfer I, Tsang Y, Cardot J. CS Biowaivers: Similarities and Differences Among EMA, FDA, and WHO Requirements. The AAPS Journal, [Internet]. 2016 mayo. [Citado 02 de mayo del 2018] 18 (3): 612-618. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5256598/>
11. US Food and Drug Administration. Draft guidance for industry, waiver of in vivo bioavailability and bioequivalence studies for immediate-release solid oral dosage forms based on a biopharmaceutics classification system. [Internet]. 2015. [Citado 02 de mayo del 2018]. Disponible en:
<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm070246.pdf>
12. European Medicines Agency. Guideline on the investigation of bioequivalence. Doc. Ref.: CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/corr**. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). [Internet]. 2010. [Citado 02 de mayo del 2018]. Disponible en:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500070039.pdf
13. Bernardes V, Deraeve C, Chollet A, Bernadou J, Pratviel G. Isoniazid: An update on the multiple mechanisms for a singular action. Current Medicinal Chemistry [Internet], 2013. [Citado 12 de junio del 2018]; 20(35): 4370-4385. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23931278>

14. World Health Organization. WHO Model prescribing Information: Drugs Used in Mycobacterial Diseases. [Internet]. Geneva, World Health Organization;1991. [Revisado 2017; Citado 12 de junio del 2018]. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/es/d/Js5511e/2.1.html>.
15. Becker C, Dressman J, *et al.* Biowaiver Monographs for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms: Isoniazid. *Journal of pharmaceutical sciences*, 2007;96(3): 522-531. [Internet]. [Citado 12 de abril del 2018]. Disponible en <https://fip.org/files/fip/BPS/BCS/Monographs/Isoniazid.pdf>
16. 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, [Internet]. Santiago de Chile: Instituto de Salud Pública de Chile;2007 [Citado 27 de septiembre del 2018]. Disponible en: http://www.ispch.cl/sites/default/files/guia_tec_g_biof02.pdf
17. Brito Y. Clasificación Biofarmacéutica provisional de los ingredientes farmacéuticos activos de los sólidos orales de liberación inmediata del cuadro básico de medicamentos de cuba. [Tesis]. Santa Clara: Universidad Central "Marta Abreu" de las Villas Centro de Bioactivos Químicos.; 2015. 81p. [Internet]. [Citado 21 de septiembre del 2018]. Disponible en <http://dspace.uclv.edu.cu/bitstream/handle/123456789/6371/Yudileidy%20Brito%20Ferrer.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

18. Jung H, Anda G, Rubio K., Mayet L. Comparación de perfiles de disolución. Impacto de los criterios de diferentes agencias regulatorias en el cálculo de f_2 . Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas, [Internet]. 2012, 43(3):67-71 [Acceso 23 de junio del 2018]. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1870-01952012000300007
19. Suong N. When do differences in dissolution profiles predict clinical problems, Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics. [Internet], 2007 [Acceso 23 de Junio del 2018]; 32: 111–112, Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1365-2710.2007.00807.x>
20. Juarez J, ¿Por qué la necesidad de realizar estudios de bioequivalencia? Ciencia e Investigación, [Internet]. 2014 [Acceso 27 de Setiembre del 2018]; 17(2): 61-63, Disponible en: <http://revistasinvestigacion.unmsm.edu.pe/index.php/farma/article/view/13590/11999>

X. ANEXOS

Anexo 1: Perfil de disolución en solución ácido clorhídrico, pH 1.2.

Multifuelle N°1 – Lote 1

- Curva de calibración

$$\text{Estándar Stock } \frac{22.018}{20} \times \frac{1}{1} = 1.1009 \text{ mg/mL}$$

Curva de Calibración

$$\text{ST 1 } \frac{0.1}{10} \times \frac{99.99}{100} \times \frac{1}{1} = 0.0110 \text{ mg/mL}$$

$$\text{ST 2 } \frac{0.2}{10} \times \frac{99.99}{100} \times \frac{1}{1} = 0.0220 \text{ mg/mL}$$

$$\text{ST 3 } \frac{0.4}{10} \times \frac{99.99}{100} \times \frac{1}{1} = 0.0440 \text{ mg/mL}$$

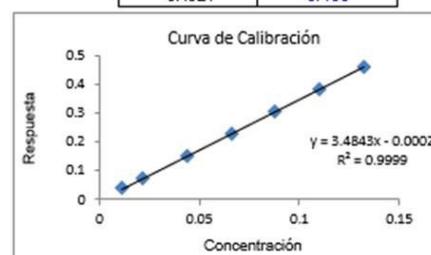
$$\text{ST 4 } \frac{0.6}{10} \times \frac{99.99}{100} \times \frac{1}{1} = 0.0660 \text{ mg/mL}$$

$$\text{ST 5 } \frac{0.8}{10} \times \frac{99.99}{100} \times \frac{1}{1} = 0.0881 \text{ mg/mL}$$

$$\text{ST 6 } \frac{1}{10} \times \frac{99.99}{100} \times \frac{1}{1} = 0.1101 \text{ mg/mL}$$

$$\text{ST 7 } \frac{1.2}{10} \times \frac{99.99}{100} \times \frac{1}{1} = 0.1321 \text{ mg/mL}$$

Conc. (mg/mL)	Áreas o Absorbancias
0.0110	0.038
0.0220	0.077
0.0440	0.153
0.0660	0.231
0.0881	0.305
0.1101	0.385
0.1321	0.460



Ecuación de la Recta :

Cantidad rotulada PRODUCTO REFE :	100	mg
Cantidad rotulada PRODUCTO MULT :	100	mg
Volumen retirado :	10	mL
Volumen del medio :	900	mL
Dilución muestra :	$\frac{1}{1} \times \frac{1}{1}$	

$x = \frac{Y + 0.00019}{3.484}$
Intercepto : -0.000191343
pendiente : 3.484253559
r2 : 0.99995
r : 0.99997

Lectura de Muestra

Tiempo (min)	Lectura de Muestra													
	1	2	3	4	5	6	Blanco	7	8	9	10	11	12	Blanco
5	0.0985	0.1026	0.1286	0.0788	0.1477	0.1397	0.0000	0.1231	0.1275	0.1249	0.1288	0.1310	0.1114	0.0000
10	0.1415	0.1845	0.1743	0.1826	0.1827	0.1921	0.0000	0.2590	0.2595	0.2495	0.2499	0.2500	0.2524	0.0000
15	0.3861	0.4074	0.4025	0.3800	0.3800	0.4134	0.0000	0.3584	0.3574	0.3592	0.3566	0.3565	0.3580	0.0000
20	0.3930	0.3930	0.3932	0.3930	0.3931	0.3931	0.0000	0.3626	0.3628	0.3680	0.3670	0.3696	0.3713	0.0000
30	0.3952	0.3950	0.3950	0.3950	0.3950	0.3907	0.0000	0.3712	0.3683	0.3685	0.3685	0.3714	0.3717	0.0000
45	0.3906	0.3905	0.3904	0.3904	0.3727	0.3743	0.0000	0.3641	0.3621	0.3556	0.3674	0.3660	0.3639	0.0000
60	0.3727	0.3743	0.3755	0.3805	0.3805	0.3803	0.0000	0.3498	0.3382	0.3563	0.3562	0.3525	0.3523	0.0000

Porcentajes obtenido del producto Multifuelle

Tiempo (min)	Muestras												Σ	Promo (%)	Des	CV (%)
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12				
5	25.490	26.546	33.267	20.407	38.201	36.142	31.839	32.973	32.314	33.314	33.880	28.835	373.21	31.10	4.96	15.94
10	36.610	47.712	45.070	47.219	47.253	49.673	66.953	67.075	64.494	64.598	64.626	65.243	666.53	55.54	10.89	19.60
15	99.784	105.291	104.023	98.196	98.203	106.820	92.619	92.379	92.826	92.162	92.141	92.513	1166.96	97.25	5.64	5.80
20	101.575	101.575	101.619	101.575	101.585	101.593	93.722	93.769	95.112	94.848	95.520	95.967	1178.46	98.21	3.59	3.65
30	102.122	102.089	102.073	102.079	102.068	100.968	95.941	95.187	95.223	95.239	95.993	96.055	1185.04	98.75	3.31	3.36
45	#####	100.921	100.896	100.898	96.313	96.737	94.097	93.575	91.912	94.949	94.595	94.056	1159.90	96.66	3.37	3.49
60	96.313	97.737	97.031	98.333	98.330	98.281	90.403	87.399	92.079	92.064	91.103	91.054	1129.13	94.09	3.80	4.04

Multifunte N°1 – Lote 2

- Curva de Calibración

Estándar Stock $\frac{22.018}{20} \times \frac{1}{1} = 1.1009 \text{ mg/mL}$

Curva de Calibración

ST 1 $\frac{0.1}{10} \times \frac{99.99}{100} \times \frac{1}{1} = 0.0110 \text{ mg/mL}$

ST 2 $\frac{0.2}{10} \times \frac{99.99}{100} \times \frac{1}{1} = 0.0220 \text{ mg/mL}$

ST 3 $\frac{0.4}{10} \times \frac{99.99}{100} \times \frac{1}{1} = 0.0440 \text{ mg/mL}$

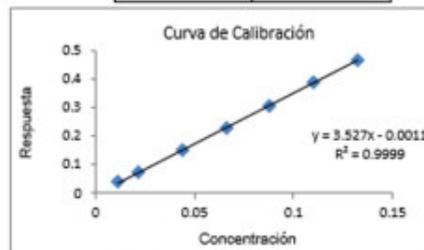
ST 4 $\frac{0.6}{10} \times \frac{99.99}{100} \times \frac{1}{1} = 0.0660 \text{ mg/mL}$

ST 5 $\frac{0.8}{10} \times \frac{99.99}{100} \times \frac{1}{1} = 0.0881 \text{ mg/mL}$

ST 6 $\frac{1}{10} \times \frac{99.99}{100} \times \frac{1}{1} = 0.1101 \text{ mg/mL}$

ST 7 $\frac{1.2}{10} \times \frac{99.99}{100} \times \frac{1}{1} = 0.1321 \text{ mg/mL}$

Conc. (mg/mL)	Áreas o Absorbancias
0.0110	0.038
0.0220	0.077
0.0440	0.154
0.0660	0.231
0.0881	0.308
0.1101	0.391
0.1321	0.464



Ecuación de la Recta :

Cantidad rotulada PRODUCTO REFE :	100	mg
Cantidad rotulada PRODUCTO MULT :	100	mg
Volumen retirado :	10	mL
Volumen del medio :	900	mL
Dilución muestra :	$\frac{1}{1} \times \frac{1}{1}$	

$x = \frac{Y + 0.00106}{3.527}$
Intercepto : -0.001061049
pendiente : 3.52695977
r2 : 0.99989
r : 0.99994

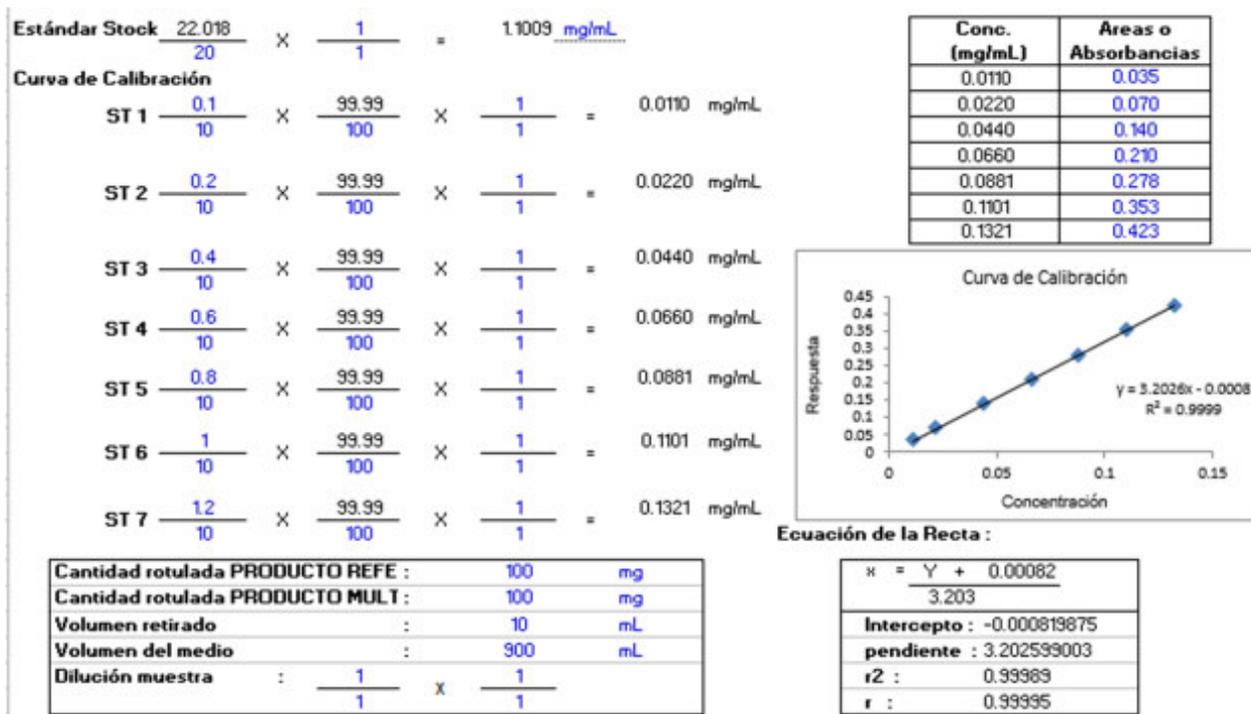
Lectura de Muestra

Tiempo (min)	Lectura de Muestra													
	1	2	3	4	5	6	Blanco	7	8	9	10	11	12	Blanco
5	0.1664	0.1483	0.1696	0.1679	0.1547	0.1531	0.0000	0.1141	0.1348	0.1242	0.1103	0.1103	0.1103	0.0000
10	0.3052	0.2987	0.3120	0.3141	0.3095	0.3115	0.0000	0.2231	0.2231	0.2230	0.2667	0.2392	0.2389	0.0000
15	0.3668	0.3798	0.3724	0.3705	0.3711	0.3839	0.0000	0.3354	0.3361	0.3361	0.3360	0.3497	0.3489	0.0000
20	0.3906	0.3804	0.3991	0.3869	0.3974	0.3927	0.0000	0.3403	0.3405	0.3405	0.3422	0.3429	0.3563	0.0000
30	0.3882	0.3883	0.3883	0.3981	0.3867	0.3893	0.0000	0.3581	0.3581	0.3582	0.3582	0.3581	0.3582	0.0000
45	0.3859	0.3972	0.3865	0.3809	0.3823	0.3965	0.0000	0.3567	0.3567	0.3565	0.3566	0.3452	0.3556	0.0000
60	0.3965	0.3800	0.3823	0.3838	0.3778	0.3846	0.0000	0.3517	0.3553	0.3552	0.3547	0.3553	0.3554	0.0000

Porcentajes obtenido del producto Multifunte

Tiempo (min)	Muestras												Σ	Promedio (%)	Des ST	CV (%)
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12				
5	42.731	38.113	43.543	43.103	39.757	39.345	29.386	34.664	31.956	28.409	28.424	28.409	427.84	35.65	6.15	17.24
10	78.162	76.490	79.886	80.431	79.240	79.750	57.196	57.194	57.178	68.335	61.297	61.241	836.40	69.70	10.19	14.62
15	93.879	97.191	95.297	94.822	94.958	98.233	85.868	86.039	86.029	86.016	89.497	89.303	1097.13	91.43	4.78	5.23
20	99.935	97.337	102.121	99.003	101.684	100.480	87.101	87.160	87.160	87.586	87.767	91.192	1128.52	94.04	6.52	6.93
30	99.338	99.362	99.364	101.863	98.952	99.609	91.646	91.641	91.687	91.687	91.648	91.681	1148.48	95.71	4.28	4.47
45	98.735	101.627	98.905	97.475	97.838	101.459	91.304	91.291	91.253	91.271	88.357	91.023	1140.54	95.04	4.71	4.96
60	#####	97.231	97.819	98.219	96.674	98.403	90.020	90.934	90.919	90.783	90.934	90.949	1134.34	94.53	4.11	4.34

Multifunte N°2 – Lote 1
 - Curva de calibración



Lectura de Muestra

Tiempo (min)	Lectura de Muestra													
	1	2	3	4	5	6	Blanco	7	8	9	10	11	12	Blanco
5	0.0811	0.0949	0.0987	0.1014	0.0939	0.0972	0.0000	0.0921	0.0999	0.0970	0.1018	0.1105	0.1093	0.0000
10	0.1353	0.1365	0.1401	0.1405	0.1346	0.1406	0.0000	0.1486	0.1557	0.1548	0.1551	0.1591	0.1623	0.0000
15	0.1786	0.1770	0.1803	0.1787	0.1795	0.1845	0.0000	0.1961	0.2032	0.1958	0.1971	0.2075	0.2037	0.0000
20	0.2289	0.2151	0.2239	0.2243	0.2223	0.2117	0.0000	0.2342	0.2484	0.2376	0.2371	0.2401	0.2402	0.0000
30	0.2983	0.2928	0.2881	0.3052	0.3027	0.2864	0.0000	0.3141	0.3621	0.3202	0.3201	0.3081	0.3376	0.0000
45	0.3715	0.3825	0.3934	0.3808	0.3787	0.3886	0.0000	0.4045	0.4062	0.4039	0.3992	0.4051	0.4049	0.0000
60	0.3727	0.3820	0.3882	0.3738	0.3892	0.3955	0.0000	0.4009	0.4006	0.4037	0.4001	0.3997	0.3996	0.0000

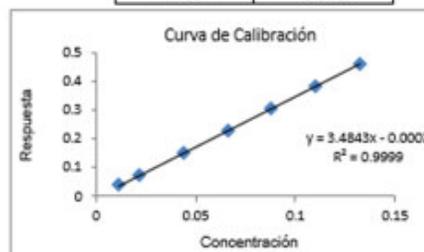
Porcentajes obtenido del producto Multifunte

Tiempo (min)	Muestras												Σ	Promedio (%)	Des ST	CV (%)
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12				
5	23.008	26.908	27.971	28.726	26.617	27.550	26.109	28.293	27.498	28.833	31.272	30.932	333.72	27.81	2.18	7.84
10	38.256	38.590	39.591	39.723	38.068	39.728	41.996	43.983	43.727	43.812	44.941	45.835	498.25	41.52	2.83	6.81
15	50.433	49.969	50.908	50.444	50.677	52.068	55.328	57.346	55.261	55.615	58.540	57.461	644.05	53.67	3.22	6.01
20	64.548	60.682	63.155	63.256	62.699	59.715	66.058	70.037	66.988	66.864	67.716	67.727	779.44	64.95	3.12	4.81
30	84.052	82.517	81.194	85.985	85.288	80.713	88.497	101.992	90.206	90.178	86.800	95.110	1052.53	87.71	6.13	6.99
45	104.63	107.722	110.791	107.253	106.649	109.434	113.90	114.383	113.74	112.40	114.06	114.02	1328.99	110.75	3.49	3.15
60	104.96	107.585	109.322	105.266	109.603	111.381	112.88	112.806	113.69	112.66	112.56	112.54	1325.26	110.44	3.07	2.78

Multifunte N°2 – Lote 2
- Curva de calibración

Estándar Stock	$\frac{22.018}{20}$	\times	$\frac{1}{1}$	$=$	1.1009 <u>mg/mL</u>
Curva de Calibración					
ST 1	$\frac{0.1}{10}$	\times	$\frac{99.99}{100}$	\times	$\frac{1}{1} = 0.0110$ mg/mL
ST 2	$\frac{0.2}{10}$	\times	$\frac{99.99}{100}$	\times	$\frac{1}{1} = 0.0220$ mg/mL
ST 3	$\frac{0.4}{10}$	\times	$\frac{99.99}{100}$	\times	$\frac{1}{1} = 0.0440$ mg/mL
ST 4	$\frac{0.6}{10}$	\times	$\frac{99.99}{100}$	\times	$\frac{1}{1} = 0.0660$ mg/mL
ST 5	$\frac{0.8}{10}$	\times	$\frac{99.99}{100}$	\times	$\frac{1}{1} = 0.0881$ mg/mL
ST 6	$\frac{1}{10}$	\times	$\frac{99.99}{100}$	\times	$\frac{1}{1} = 0.1101$ mg/mL
ST 7	$\frac{1.2}{10}$	\times	$\frac{99.99}{100}$	\times	$\frac{1}{1} = 0.1321$ mg/mL

Conc. (mg/mL)	Áreas o Absorbancias
0.0110	0.038
0.0220	0.077
0.0440	0.153
0.0660	0.231
0.0881	0.305
0.1101	0.385
0.1321	0.460



Ecuación de la Recta :

Cantidad rotulada PRODUCTO REFE :	100	mg
Cantidad rotulada PRODUCTO MULT :	100	mg
Volumen retirado :	10	mL
Volumen del medio :	900	mL
Dilución muestra :	$\frac{1}{1} \times \frac{1}{1}$	

$x = \frac{Y + 0.00019}{3.484}$
Intercepto : -0.000191343
pendiente : 3.484253559
r2 : 0.99995
r : 0.99997

Lectura de Muestra

Tiempo (min)	Lectura de Muestra													
	1	2	3	4	5	6	Blanco	7	8	9	10	11	12	Blanco
5	0.0978	0.1184	0.1095	0.1208	0.0906	0.1177	0.0000	0.0920	0.0984	0.0990	0.1041	0.0927	0.1026	0.0000
10	0.1581	0.1716	0.1697	0.1740	0.1710	0.1695	0.0000	0.1448	0.1524	0.1548	0.1648	0.1552	0.1555	0.0000
15	0.2049	0.2141	0.2025	0.2196	0.2164	0.2054	0.0000	0.1931	0.1958	0.2046	0.2093	0.2026	0.2046	0.0000
20	0.2547	0.2609	0.2480	0.2487	0.2576	0.2555	0.0000	0.2440	0.2495	0.2664	0.2671	0.2488	0.2604	0.0000
30	0.3705	0.4000	0.3547	0.3822	0.3728	0.4078	0.0000	0.3705	0.3949	0.3990	0.4040	0.3839	0.3841	0.0000
45	0.4148	0.4180	0.4102	0.4354	0.4223	0.4255	0.0000	0.4072	0.4099	0.4019	0.4033	0.4051	0.4110	0.0000
60	0.4142	0.4147	0.4223	0.4135	0.4162	0.4186	0.0000	0.4078	0.4170	0.4078	0.4078	0.4082	0.4144	0.0000

Porcentajes obtenido del producto Multifunte

Tiempo (min)	Muestras												Σ	Promedio (%)	Des ST	CV (%)
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12				
5	25.315	30.622	28.339	31.242	23.457	30.449	23.815	25.478	25.624	26.931	23.992	26.546	321.81	26.82	2.75	10.27
10	40.880	44.385	43.882	44.985	44.217	43.827	37.460	39.408	40.046	42.611	40.146	40.208	502.05	41.84	2.44	5.83
15	52.979	55.383	52.354	56.771	55.942	53.106	49.939	50.631	52.889	54.111	52.385	52.909	639.38	53.28	2.01	3.78
20	65.833	67.442	64.112	64.298	66.587	66.037	63.071	64.507	68.857	69.046	64.303	67.315	791.41	65.95	1.95	2.95
30	95.760	103.372	91.679	98.764	96.357	105.392	95.757	102.042	103.114	104.393	99.211	99.257	1195.10	99.59	4.19	4.20
45	107.196	108.017	106.010	112.524	109.120	109.947	105.222	105.925	103.851	104.235	104.700	106.219	1282.97	106.91	2.58	2.42
60	107.038	107.178	109.128	106.863	107.565	108.167	105.395	107.764	105.395	105.387	105.488	107.100	1282.47	106.87	1.23	1.15

Anexo 2: Perfil de disolución en buffer acetato de sodio, pH 4.5.

Multifunte N°1 – Lote 1

- Curva de calibración

Estándar Stock	$\frac{22.056}{20}$	\times	$\frac{1}{1}$	$=$	1.1028 mg/mL
Curva de Calibración					
ST 1	$\frac{0.1}{10}$	\times	$\frac{99.99}{100}$	\times	$\frac{1}{1} = 0.0110$ mg/mL
ST 2	$\frac{0.2}{10}$	\times	$\frac{99.99}{100}$	\times	$\frac{1}{1} = 0.0221$ mg/mL
ST 3	$\frac{0.4}{10}$	\times	$\frac{99.99}{100}$	\times	$\frac{1}{1} = 0.0441$ mg/mL
ST 4	$\frac{0.6}{10}$	\times	$\frac{99.99}{100}$	\times	$\frac{1}{1} = 0.0662$ mg/mL
ST 5	$\frac{0.8}{10}$	\times	$\frac{99.99}{100}$	\times	$\frac{1}{1} = 0.0882$ mg/mL
ST 6	$\frac{1}{10}$	\times	$\frac{99.99}{100}$	\times	$\frac{1}{1} = 0.1103$ mg/mL
ST 7	$\frac{1.2}{10}$	\times	$\frac{99.99}{100}$	\times	$\frac{1}{1} = 0.1323$ mg/mL

Conc. (mg/mL)	Áreas o Absorbancias
0.0110	0.036
0.0221	0.072
0.0441	0.142
0.0662	0.211
0.0882	0.277
0.1103	0.350
0.1323	0.417



Ecuación de la Recta :

$x = \frac{y - 0.0027}{3.136}$
Intercepto : 0.002654958
pendiente : 3.136095462
r2 : 0.99969
r : 0.99995

Cantidad rotulada PRODUCTO REFE :	100	mg
Cantidad rotulada PRODUCTO MULT :	100	mg
Volumen retirado :	10	mL
Volumen del medio :	900	mL
Dilución muestra :	$\frac{1}{1} \times \frac{1}{1}$	

Lectura de Muestra

Tiempo (min)	Lectura de Muestra													
	1	2	3	4	5	6	Blanco	7	8	9	10	11	12	Blanco
5	0.1909	0.2000	0.1952	0.2096	0.2027	0.2103	0.0000	0.1968	0.2295	0.2234	0.1695	0.2285	0.2338	0.0000
10	0.2915	0.3077	0.3096	0.3019	0.3037	0.3075	0.0000	0.2929	0.3063	0.2983	0.2308	0.3095	0.3056	0.0000
15	0.3159	0.3269	0.3349	0.3355	0.3284	0.3231	0.0000	0.3097	0.3105	0.3146	0.3184	0.3198	0.3130	0.0000
20	0.3260	0.3230	0.3368	0.3190	0.3177	0.3212	0.0000	0.3098	0.3078	0.3147	0.3166	0.3165	0.3211	0.0000
30	0.3199	0.3199	0.3215	0.3238	0.3177	0.3220	0.0000	0.2582	0.2569	0.2603	0.2454	0.2623	0.3493	0.0000
45	0.3062	0.3069	0.3100	0.3972	0.3118	0.3118	0.0000	0.2574	0.2573	0.2560	0.2560	0.2558	0.2496	0.0000
60	0.3177	0.3167	0.3128	0.3204	0.3138	0.3152	0.0000	0.2496	0.2493	0.2492	0.2489	0.2484	0.2478	0.0000

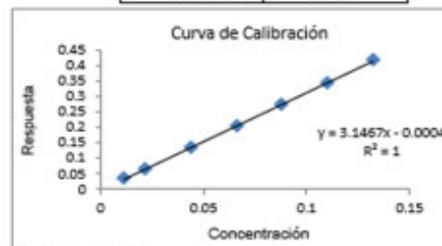
Porcentajes obtenido del producto Multifunte

Tiempo (min)	Muestras												Σ	Promedio (%)	Des ST	CV (%)
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12				
5	54.020	56.646	55.257	59.401	57.418	59.599	55.719	65.106	63.344	47.876	64.805	66.343	705.53	58.79	5.44	9.25
10	82.879	87.549	88.082	85.878	86.386	87.497	83.296	87.147	84.851	65.465	88.051	86.952	1014.03	84.50	6.24	7.39
15	89.902	93.042	95.358	95.533	93.489	91.974	88.126	88.358	89.520	90.605	91.027	89.067	1096.00	91.33	2.56	2.80
20	92.789	91.931	95.906	90.778	90.413	91.420	88.149	87.558	89.541	90.095	90.063	91.397	1090.04	90.84	2.18	2.40
30	91.033	91.036	91.498	92.152	90.416	91.633	73.338	72.976	73.949	69.661	74.526	99.467	1011.68	84.31	10.40	12.34
45	87.110	87.308	88.203	113.228	88.728	88.726	73.105	73.065	72.718	72.697	72.637	70.878	988.40	82.37	12.43	15.09
60	90.419	90.129	89.013	91.197	89.291	89.704	70.878	70.795	70.746	70.677	70.516	70.344	963.71	80.31	10.09	12.57

Multifuelle N°1 – Lote 2
- Curva de calibración

Estándar Stock	$\frac{22.018}{20}$	\times	$\frac{1}{1}$	$=$	1.1009 mg/mL
Curva de Calibración					
ST 1	$\frac{0.1}{10}$	\times	$\frac{99.99}{100}$	\times	$\frac{1}{1} = 0.0110$ mg/mL
ST 2	$\frac{0.2}{10}$	\times	$\frac{99.99}{100}$	\times	$\frac{1}{1} = 0.0220$ mg/mL
ST 3	$\frac{0.4}{10}$	\times	$\frac{99.99}{100}$	\times	$\frac{1}{1} = 0.0440$ mg/mL
ST 4	$\frac{0.6}{10}$	\times	$\frac{99.99}{100}$	\times	$\frac{1}{1} = 0.0660$ mg/mL
ST 5	$\frac{0.8}{10}$	\times	$\frac{99.99}{100}$	\times	$\frac{1}{1} = 0.0881$ mg/mL
ST 6	$\frac{1}{10}$	\times	$\frac{99.99}{100}$	\times	$\frac{1}{1} = 0.1101$ mg/mL
ST 7	$\frac{1.2}{10}$	\times	$\frac{99.99}{100}$	\times	$\frac{1}{1} = 0.1321$ mg/mL

Conc. (mg/mL)	Áreas o Absorbancias
0.0110	0.035
0.0220	0.063
0.0440	0.138
0.0660	0.207
0.0881	0.275
0.1101	0.346
0.1321	0.417



Ecuación de la Recta :

Cantidad rotulada PRODUCTO REFE :	100	mg
Cantidad rotulada PRODUCTO MULT :	100	mg
Volumen retirado :	10	mL
Volumen del medio :	900	mL
Dilución muestra :	$\frac{1}{1}$	\times $\frac{1}{1}$

$x = \frac{Y + 0.0004}{3.147}$
Intercepto : -0.000396025
pendiente : 3.146725914
r2 : 0.99996
r : 0.99998

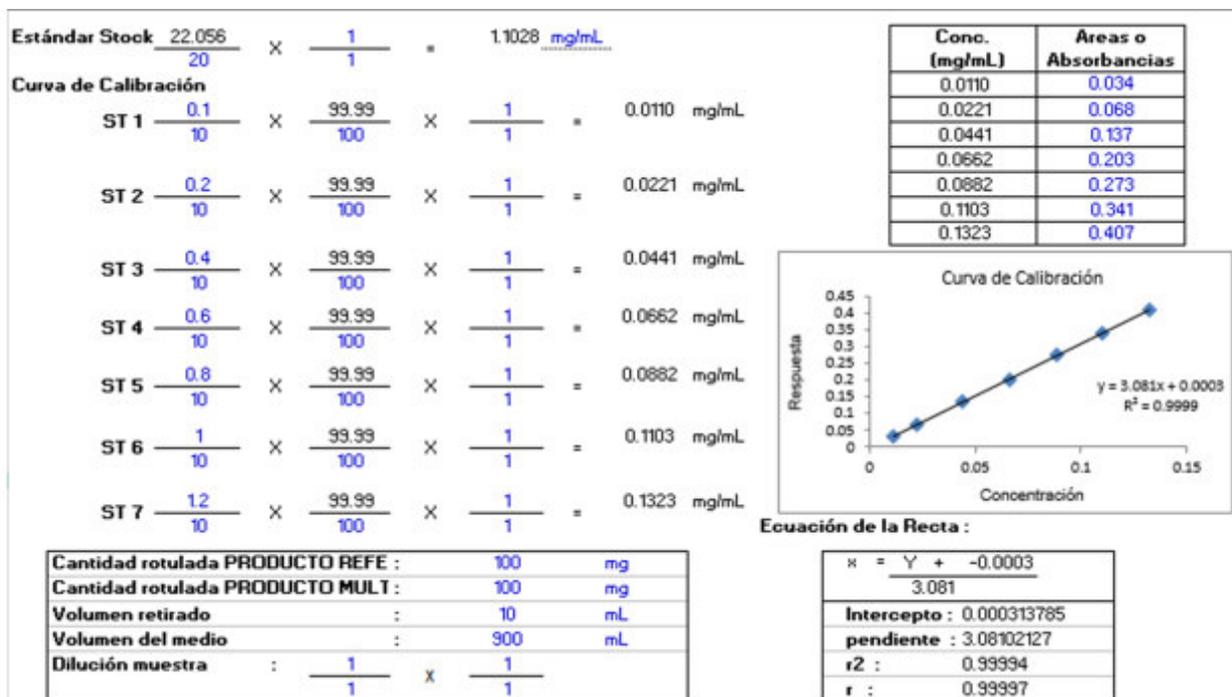
Lectura de Muestra

Tiempo (min)	Lectura de Muestra													
	1	2	3	4	5	6	Blanco	7	8	9	10	11	12	Blanco
5	0.1455	0.1438	0.1553	0.1610	0.1396	0.1599	0.0000	0.1902	0.1833	0.1954	0.1899	0.1856	0.1857	0.0000
10	0.2680	0.2342	0.2648	0.2657	0.2493	0.2543	0.0000	0.2780	0.2774	0.2841	0.2837	0.2839	0.2869	0.0000
15	0.3103	0.3158	0.3241	0.3313	0.2995	0.3206	0.0000	0.3424	0.3484	0.3404	0.3449	0.3448	0.3473	0.0000
20	0.3338	0.3312	0.3247	0.3171	0.3169	0.3293	0.0000	0.3508	0.3604	0.3497	0.3553	0.3585	0.3461	0.0000
30	0.3292	0.3259	0.3199	0.3128	0.3254	0.3258	0.0000	0.3425	0.3471	0.3493	0.3494	0.3497	0.3519	0.0000
45	0.3323	0.3326	0.3253	0.3253	0.3173	0.3227	0.0000	0.3356	0.3429	0.3380	0.3389	0.3387	0.3430	0.0000
60	0.3212	0.3200	0.3202	0.3186	0.3182	0.3207	0.0000	0.3274	0.3346	0.3318	0.3304	0.3287	0.3284	0.0000

Porcentajes obtenido del producto Multifuelle

Tiempo (min)	Muestras												Σ	Promedio (%)	Des ST	CV (%)
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12				
5	41.737	41.239	44.531	46.147	40.029	45.849	54.521	52.545	56.000	54.433	53.194	53.223	583.45	48.62	5.93	12.20
10	76.771	67.095	75.841	76.110	71.408	72.835	79.617	79.462	81.376	81.255	81.318	82.174	925.26	77.11	4.71	6.11
15	88.858	90.434	92.802	94.876	85.783	91.821	98.047	99.746	97.464	98.765	98.737	99.438	1136.77	94.73	4.70	4.96
20	95.588	94.850	92.988	90.797	90.746	94.284	100.456	103.193	100.133	101.737	102.641	99.095	1166.51	97.21	4.53	4.66
30	94.269	93.311	91.612	89.585	93.174	93.294	98.082	99.392	100.004	100.050	100.136	100.753	1153.66	96.14	3.97	4.13
45	95.150	95.253	93.165	93.165	90.863	92.410	96.100	98.191	96.789	97.041	96.989	98.219	1143.34	95.28	2.39	2.51
60	91.993	91.635	91.690	91.226	91.109	91.827	93.755	95.811	95.019	94.616	94.138	94.032	1116.85	93.07	1.66	1.78

Multifuelle N°2 – Lote 1
- Curva de calibración



Lectura de Muestra

Tiempo (min)	Lectura de Muestra													
	1	2	3	4	5	6	Blanco	7	8	9	10	11	12	Blanco
5	0.0716	0.0723	0.0790	0.0873	0.0895	0.0815	0.0000	0.0797	0.0871	0.0908	0.0840	0.0872	0.0907	0.0000
10	0.1203	0.1224	0.1219	0.1324	0.1364	0.1280	0.0000	0.1233	0.1268	0.1321	0.1256	0.1311	0.1287	0.0000
15	0.1570	0.1645	0.1631	0.1721	0.1714	0.1672	0.0000	0.1596	0.1671	0.1648	0.1666	0.1651	0.1553	0.0000
20	0.2260	0.1898	0.1966	0.2150	0.2175	0.2175	0.0000	0.1912	0.1994	0.1976	0.2012	0.1968	0.1910	0.0000
30	0.3173	0.2701	0.2861	0.3290	0.3279	0.3288	0.0000	0.2819	0.2775	0.2808	0.2828	0.2797	0.2590	0.0000
45	0.3464	0.3354	0.3334	0.3390	0.3351	0.3349	0.0000	0.3386	0.3427	0.3359	0.3416	0.3381	0.3442	0.0000
60	0.3436	0.3343	0.3395	0.3391	0.3350	0.3328	0.0000	0.3460	0.3517	0.3384	0.3466	0.3529	0.3488	0.0000

Porcentajes obtenido del producto Multifuelle

Tiempo (min)	Muestras												Σ	Promedio (%)	Des ST	CV (%)
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12				
5	20.816	21.039	22.972	25.421	26.064	23.712	23.200	25.344	26.441	24.443	25.391	26.405	291.25	24.27	1.95	8.03
10	35.047	35.648	35.502	38.572	39.738	37.302	35.932	36.934	38.491	36.589	38.201	37.500	445.46	37.12	1.45	3.90
15	45.779	47.946	47.552	50.190	49.977	48.750	46.536	48.715	48.052	48.572	48.133	45.271	575.47	47.96	1.50	3.13
20	65.911	55.349	57.335	62.707	63.452	63.437	55.749	58.144	57.633	58.670	57.402	55.714	711.50	59.29	3.60	6.08
30	92.590	78.794	83.470	95.999	95.698	95.967	82.240	80.964	81.940	82.521	81.601	75.563	1027.35	85.61	7.32	8.55
45	101.085	97.880	97.311	98.926	97.805	97.726	98.815	100.022	98.041	99.692	98.678	100.445	1186.43	98.87	1.21	1.22
60	100.264	97.565	99.081	98.964	97.758	97.130	100.974	102.657	98.748	101.158	102.987	101.795	1199.08	99.92	2.00	2.01

Multifunte N°2 – Lote 2

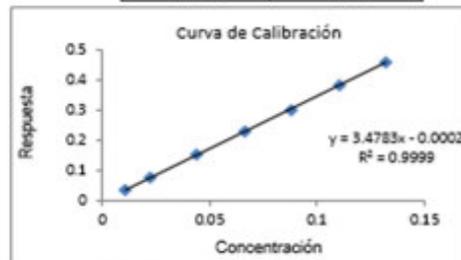
- Curva de calibración

Estándar Stock $\frac{22.056}{20} \times \frac{1}{1} = 1.1028 \text{ mg/mL}$

Curva de Calibración

ST 1	$\frac{0.1}{10}$	$\times \frac{99.99}{100}$	$\times \frac{1}{1}$	=	0.0110 mg/mL
ST 2	$\frac{0.2}{10}$	$\times \frac{99.99}{100}$	$\times \frac{1}{1}$	=	0.0221 mg/mL
ST 3	$\frac{0.4}{10}$	$\times \frac{99.99}{100}$	$\times \frac{1}{1}$	=	0.0441 mg/mL
ST 4	$\frac{0.6}{10}$	$\times \frac{99.99}{100}$	$\times \frac{1}{1}$	=	0.0662 mg/mL
ST 5	$\frac{0.8}{10}$	$\times \frac{99.99}{100}$	$\times \frac{1}{1}$	=	0.0882 mg/mL
ST 6	$\frac{1}{10}$	$\times \frac{99.99}{100}$	$\times \frac{1}{1}$	=	0.1103 mg/mL
ST 7	$\frac{1.2}{10}$	$\times \frac{99.99}{100}$	$\times \frac{1}{1}$	=	0.1323 mg/mL

Conc. (mg/mL)	Areas o Absorbancias
0.0110	0.038
0.0221	0.077
0.0441	0.153
0.0662	0.231
0.0882	0.305
0.1103	0.385
0.1323	0.460



Ecuación de la Recta :

Cantidad rotulada PRODUCTO REF :	100	mg
Cantidad rotulada PRODUCTO MUI :	100	mg
Volumen retirado :	10	mL
Volumen del medio :	900	mL
Dilución muestra :	$\frac{1}{1} \times \frac{1}{1}$	

$x = \frac{Y + 0.00019}{3.4783}$
Intercepto : -0.000191343
pendiente : 3.478250583
r2 : 0.99995
r : 0.99997

Lectura de Muestra

Tiempo (min)	Lectura de Muestra													
	1	2	3	4	5	6	Blanco	7	8	9	10	11	12	Blanco
5	0.0795	0.0986	0.0832	0.0878	0.0847	0.0866	0.0000	0.0761	0.0794	0.0810	0.0805	0.0813	0.0806	0.0000
10	0.1201	0.1272	0.1271	0.1303	0.1310	0.1307	0.0000	0.1185	0.1240	0.1247	0.1233	0.1208	0.1225	0.0000
15	0.1623	0.1931	0.1669	0.1714	0.1694	0.1733	0.0000	0.1618	0.1620	0.1652	0.1642	0.1558	0.1607	0.0000
20	0.2145	0.2588	0.2200	0.2249	0.2236	0.2372	0.0000	0.2053	0.2021	0.2132	0.2138	0.2015	0.2199	0.0000
30	0.2789	0.3189	0.2763	0.2799	0.2946	0.3020	0.0000	0.3346	0.3339	0.3212	0.3289	0.3305	0.3308	0.0000
45	0.3403	0.3249	0.3357	0.3375	0.3365	0.3314	0.0000	0.3369	0.3441	0.3452	0.3410	0.3342	0.3388	0.0000
60	0.3378	0.3242	0.3315	0.3325	0.3334	0.3263	0.0000	0.3385	0.3416	0.3455	0.3347	0.3339	0.3409	0.0000

Porcentajes obtenido del producto Multifunte

Tiempo (min)	Muestras												Σ	Promedio (%)	Des ST	CV (%)
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12				
5	20.620	25.571	21.570	22.757	21.978	22.466	19.729	20.599	21.004	20.868	21.090	20.906	259.16	21.60	1.51	6.99
10	31.113	32.971	32.924	33.762	33.941	33.869	30.712	32.135	32.319	31.941	31.312	31.747	388.74	32.40	1.10	3.41
15	42.035	50.002	43.235	44.387	43.890	44.897	41.911	41.957	42.788	42.542	40.358	41.629	519.63	43.30	2.46	5.68
20	55.560	67.015	56.965	58.233	57.907	61.421	53.166	52.346	55.208	55.366	52.175	56.957	682.32	56.86	4.15	7.30
30	72.221	82.556	71.551	72.485	76.268	78.183	86.620	86.442	83.148	85.148	85.554	85.650	965.83	80.49	5.98	7.43
45	88.103	84.106	86.921	87.379	87.128	85.803	87.234	89.089	89.379	88.274	86.528	87.723	1047.67	87.31	1.43	1.64
60	87.462	83.925	85.816	86.085	86.305	84.491	87.648	88.427	89.454	86.654	86.458	88.254	1040.98	86.75	1.61	1.85

Anexo 3: Perfil de disolución en buffer fosfato de potasio pH 6.8.

Multifuelle N°1 – Lote 1

- Curva de calibración

Estándar Stock $\frac{22.027}{20} \times \frac{1}{1} = 1.1014 \text{ mg/mL}$

Curva de Calibración

ST 1 $\frac{0.1}{10} \times \frac{99.99}{100} \times \frac{1}{1} = 0.0110 \text{ mg/mL}$

ST 2 $\frac{0.2}{10} \times \frac{99.99}{100} \times \frac{1}{1} = 0.0220 \text{ mg/mL}$

ST 3 $\frac{0.4}{10} \times \frac{99.99}{100} \times \frac{1}{1} = 0.0440 \text{ mg/mL}$

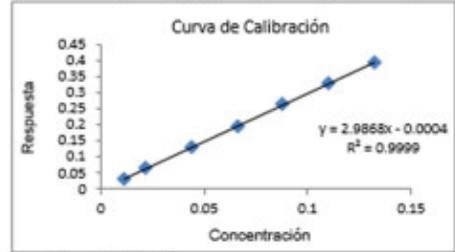
ST 4 $\frac{0.6}{10} \times \frac{99.99}{100} \times \frac{1}{1} = 0.0661 \text{ mg/mL}$

ST 5 $\frac{0.8}{10} \times \frac{99.99}{100} \times \frac{1}{1} = 0.0881 \text{ mg/mL}$

ST 6 $\frac{1}{10} \times \frac{99.99}{100} \times \frac{1}{1} = 0.1101 \text{ mg/mL}$

ST 7 $\frac{1.2}{10} \times \frac{99.99}{100} \times \frac{1}{1} = 0.1321 \text{ mg/mL}$

Conc. (mg/mL)	Áreas o Absorbancias
0.0110	0.033
0.0220	0.066
0.0440	0.131
0.0661	0.195
0.0881	0.264
0.1101	0.327
0.1321	0.395



Ecuación de la Recta :

$x = \frac{Y + 0.00042}{2.987}$
Intercepto : -0.000422827
pendiente : 2.986751433
r2 : 0.99994
r : 0.99997

Cantidad rotulada PRODUCTO REFE :	100	mg
Cantidad rotulada PRODUCTO MULT :	100	mg
Volumen retirado :	10	mL
Volumen del medio :	900	mL
Dilución muestra :	$\frac{1}{1} \times \frac{1}{1}$	

Lectura de Muestra

Tiempo (min)	Lectura de Muestra													
	1	2	3	4	5	6	Blanco	7	8	9	10	11	12	Blanco
5	0.1561	0.1663	0.1708	0.1707	0.1806	0.1863	0.0000	0.1561	0.1663	0.1708	0.1707	0.1806	0.1863	0.0000
10	0.2658	0.2760	0.2661	0.2672	0.2709	0.2757	0.0000	0.2658	0.2760	0.2661	0.2672	0.2709	0.2757	0.0000
15	0.2925	0.2918	0.2800	0.2817	0.2815	0.2814	0.0000	0.2925	0.2918	0.2800	0.2817	0.2815	0.2814	0.0000
20	0.2913	0.2882	0.2879	0.2877	0.2876	0.2792	0.0000	0.2913	0.2882	0.2879	0.2877	0.2876	0.2792	0.0000
30	0.2873	0.2875	0.2874	0.2873	0.2875	0.2875	0.0000	0.2873	0.2875	0.2874	0.2873	0.2875	0.2875	0.0000
45	0.3036	0.3034	0.3032	0.3031	0.3029	0.3029	0.0000	0.3036	0.3034	0.3032	0.3031	0.3029	0.3029	0.0000
60	0.2797	0.2847	0.2846	0.2846	0.2845	0.2846	0.0000	0.2797	0.2847	0.2846	0.2846	0.2845	0.2846	0.0000

Porcentajes obtenido del producto Multifuelle

Tiempo (min)	Muestras												Σ	Promedio (%)	Des ST	CV (%)
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12				
5	47.150	50.233	51.604	51.568	54.536	56.274	47.150	50.233	51.604	51.568	54.536	56.274	622.73	51.89	3.06	5.90
10	80.227	83.301	80.312	80.650	81.744	83.211	80.228	83.301	80.312	80.650	81.744	83.211	978.89	81.57	1.35	1.65
15	88.252	88.048	84.495	85.013	84.953	84.932	88.253	88.048	84.495	85.013	84.953	84.932	1031.39	85.95	1.64	1.90
20	87.908	86.975	86.870	86.821	86.785	84.251	87.909	86.975	86.870	86.821	86.785	84.251	1039.22	86.60	1.17	1.35
30	86.700	86.752	86.722	86.692	86.755	86.773	86.701	86.752	86.722	86.692	86.755	86.773	1040.79	86.73	0.03	0.04
45	91.611	91.558	91.489	91.450	91.405	91.414	91.612	91.558	91.489	91.450	91.405	91.414	1097.85	91.49	0.08	0.09
60	84.401	85.923	85.872	85.893	85.854	85.878	84.402	85.923	85.872	85.893	85.854	85.878	1027.64	85.64	0.58	0.67

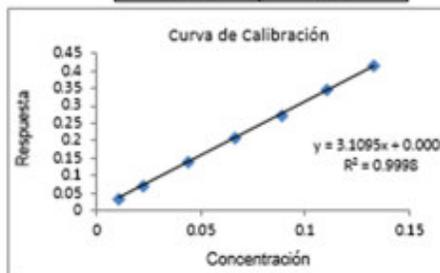
Multifuelle N°1 – Lote 2
- Curva de calibración

Estándar Stock $\frac{11084}{10} \times \frac{1}{1} = 11084 \text{ mg/mL}$

Curva de Calibración

ST 1	$\frac{0.1}{10}$	$\times \frac{99.99}{100}$	$\times \frac{1}{1}$	=	0.0111 mg/mL
ST 2	$\frac{0.2}{10}$	$\times \frac{99.99}{100}$	$\times \frac{1}{1}$	=	0.0222 mg/mL
ST 3	$\frac{0.4}{10}$	$\times \frac{99.99}{100}$	$\times \frac{1}{1}$	=	0.0443 mg/mL
ST 4	$\frac{0.6}{10}$	$\times \frac{99.99}{100}$	$\times \frac{1}{1}$	=	0.0665 mg/mL
ST 5	$\frac{0.8}{10}$	$\times \frac{99.99}{100}$	$\times \frac{1}{1}$	=	0.0887 mg/mL
ST 6	$\frac{1}{10}$	$\times \frac{99.99}{100}$	$\times \frac{1}{1}$	=	0.1108 mg/mL
ST 7	$\frac{1.2}{10}$	$\times \frac{99.99}{100}$	$\times \frac{1}{1}$	=	0.1330 mg/mL

Conc. (mg/mL)	Áreas o Absorbancias
0.0111	0.035
0.0222	0.070
0.0443	0.139
0.0665	0.209
0.0887	0.272
0.1108	0.347
0.1330	0.415



Ecuación de la Recta :

$x = \frac{Y - 0.0008}{3.1095}$
Intercepto : 0.000768527
pendiente : 3.109532525
r2 : 0.99982
r : 0.99991

Cantidad rotulada PRODUCTO REF :	100	mg
Cantidad rotulada PRODUCTO MUI :	100	mg
Volumen retirado :	10	mL
Volumen del medio :	900	mL
Dilución muestra :	$\frac{1}{1} \times \frac{1}{1}$	

Lectura de Muestra

Tiempo (min)	Lectura de Muestra													
	1	2	3	4	5	6	Blanco	7	8	9	10	11	12	Blanco
5	0.2101	0.2243	0.2223	0.2012	0.1948	0.1936	0.0000	0.1846	0.1946	0.1867	0.1990	0.2063	0.2061	0.0000
10	0.2998	0.3091	0.3009	0.3017	0.2990	0.2995	0.0000	0.2744	0.2830	0.2848	0.2850	0.2937	0.2866	0.0000
15	0.3201	0.3185	0.3216	0.3187	0.3196	0.3202	0.0000	0.3084	0.3047	0.3075	0.3055	0.3031	0.3041	0.0000
20	0.3523	0.3187	0.3103	0.3097	0.3194	0.3193	0.0000	0.3012	0.2949	0.2987	0.3098	0.3004	0.3003	0.0000
30	0.3130	0.3160	0.3073	0.3072	0.3182	0.3181	0.0000	0.3011	0.2961	0.2961	0.2984	0.2905	0.2910	0.0000
45	0.3109	0.3130	0.3046	0.3040	0.3130	0.3108	0.0000	0.2968	0.2867	0.2944	0.2947	0.2903	0.3002	0.0000
60	0.3074	0.3094	0.3015	0.3013	0.3373	0.3080	0.0000	0.2955	0.2849	0.2913	0.2957	0.2960	0.2841	0.0000

Porcentajes obtenido del producto Multifuelle

Tiempo (min)	Muestras												Σ	Promedio (%)	Des ST	CV (%)
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12				
5	60.593	64.700	64.110	58.023	56.159	55.800	53.198	56.090	53.815	57.380	59.493	59.427	698.79	58.23	3.64	6.24
10	86.536	89.227	86.860	87.100	86.327	86.463	79.201	81.696	82.212	82.252	84.785	82.735	1015.40	84.62	2.94	3.48
15	92.420	91.960	92.849	92.006	92.290	92.440	89.040	87.974	88.791	88.203	87.503	87.781	1083.26	90.27	2.20	2.43
20	101.731	92.015	89.595	89.407	92.209	92.203	86.962	85.132	86.241	89.433	86.736	86.689	1078.35	89.86	4.48	4.98
30	90.365	91.239	88.730	88.684	91.865	91.847	86.912	85.480	85.465	86.151	83.867	84.004	1054.61	87.88	2.97	3.38
45	89.749	90.374	87.928	87.763	90.365	89.729	85.668	82.753	84.999	85.066	83.786	86.652	1044.83	87.07	2.65	3.04
60	88.756	89.341	87.034	86.973	97.404	88.915	85.312	82.241	84.090	85.373	85.454	82.018	1042.91	86.91	4.09	4.71

Multifuelle N°2 – Lote 1
- Curva de calibración

$$\text{Estándar Stock } \frac{11.084}{10} \times \frac{1}{1} = 1.1084 \text{ mg/mL}$$

Curva de Calibración

$$\text{ST 1 } \frac{0.1}{10} \times \frac{99.99}{100} \times \frac{1}{1} = 0.0111 \text{ mg/mL}$$

$$\text{ST 2 } \frac{0.2}{10} \times \frac{99.99}{100} \times \frac{1}{1} = 0.0222 \text{ mg/mL}$$

$$\text{ST 3 } \frac{0.4}{10} \times \frac{99.99}{100} \times \frac{1}{1} = 0.0443 \text{ mg/mL}$$

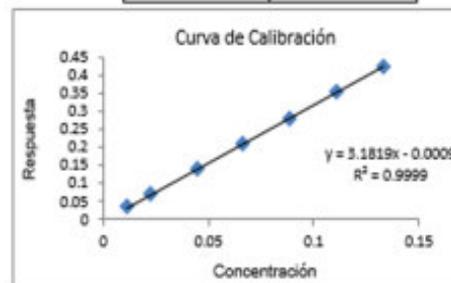
$$\text{ST 4 } \frac{0.6}{10} \times \frac{99.99}{100} \times \frac{1}{1} = 0.0665 \text{ mg/mL}$$

$$\text{ST 5 } \frac{0.8}{10} \times \frac{99.99}{100} \times \frac{1}{1} = 0.0887 \text{ mg/mL}$$

$$\text{ST 6 } \frac{1}{10} \times \frac{99.99}{100} \times \frac{1}{1} = 0.1108 \text{ mg/mL}$$

$$\text{ST 7 } \frac{1.2}{10} \times \frac{99.99}{100} \times \frac{1}{1} = 0.1330 \text{ mg/mL}$$

Conc. (mg/mL)	Áreas o Absorbancias
0.0111	0.035
0.0222	0.070
0.0443	0.140
0.0665	0.210
0.0887	0.278
0.1108	0.353
0.1330	0.423



Ecuación de la Recta :

Cantidad rotulada PRODUCTO REFE :	100	mg
Cantidad rotulada PRODUCTO MULT :	100	mg
Volumen retirado :	10	mL
Volumen del medio :	900	mL
Dilución muestra :	$\frac{1}{1} \times \frac{1}{1}$	

$x = \frac{Y + 0.00092}{3.182}$
Intercepto : -0.000919303
pendiente : 3.181931585
r2 : 0.99990
r : 0.99995

Lectura de Muestra

Tiempo (min)	Lectura de Muestra													
	1	2	3	4	5	6	Blanco	7	8	9	10	11	12	Blanco
5	0.0548	0.0603	0.0609	0.0641	0.0662	0.0645	0.0000	0.0691	0.0746	0.0752	0.0757	0.0814	0.0810	0.0000
10	0.1034	0.1093	0.1057	0.1118	0.1115	0.1119	0.0000	0.1126	0.1268	0.1233	0.1354	0.1265	0.1408	0.0000
15	0.1419	0.1500	0.1408	0.1457	0.1414	0.1415	0.0000	0.1508	0.1611	0.1587	0.1620	0.1607	0.1656	0.0000
20	0.2094	0.1937	0.1826	0.1990	0.1747	0.1783	0.0000	0.1849	0.1955	0.1912	0.1930	0.1929	0.1980	0.0000
30	0.2971	0.3042	0.2857	0.2924	0.2765	0.2765	0.0000	0.2821	0.3102	0.3107	0.3182	0.2838	0.2873	0.0000
45	0.3041	0.3064	0.3092	0.3098	0.3232	0.3042	0.0000	0.3117	0.3135	0.3163	0.3201	0.3107	0.3140	0.0000
60	0.2949	0.3029	0.2974	0.2961	0.3017	0.3146	0.0000	0.3116	0.3097	0.3126	0.3167	0.3073	0.3137	0.0000

Porcentajes obtenido del producto Multifuelle

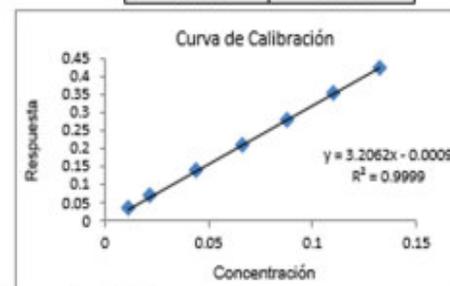
Tiempo (min)	Muestras												Σ	Promedio (%)	Des ST	CV (%)
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12				
5	15.757	17.313	17.494	18.402	18.981	18.507	19.795	21.374	21.524	21.680	23.277	23.169	237.27	19.77	2.42	12.25
10	29.515	31.167	30.166	31.883	31.798	31.905	32.100	36.131	35.121	38.561	36.026	40.096	404.47	33.71	3.40	10.08
15	40.382	42.687	40.088	41.480	40.249	40.269	42.905	45.813	45.140	46.070	45.706	47.092	517.88	43.16	2.67	6.19
20	59.477	55.042	51.900	56.541	49.674	50.681	52.565	55.569	54.341	54.859	54.833	56.273	651.75	54.31	2.73	5.02
30	84.289	86.314	81.081	82.960	78.474	78.468	80.041	87.986	88.133	90.263	80.527	81.531	1000.07	83.34	4.01	4.81
45	86.286	86.937	87.709	87.893	91.677	86.303	88.436	88.920	89.726	90.806	88.133	89.075	1061.90	88.49	1.67	1.89
60	83.673	85.935	84.385	84.015	85.590	89.253	88.382	87.850	88.690	89.833	87.169	88.979	1043.76	86.98	2.18	2.51

Multifunte N°2 – Lote 2

- Curva de calibración

Estándar Stock	$\frac{22}{20}$	\times	$\frac{1}{1}$	$=$	1.1 mg/mL
Curva de Calibración					
ST 1	$\frac{0.1}{10}$	\times	$\frac{99.99}{100}$	\times	$\frac{1}{1} = 0.0110$ mg/mL
ST 2	$\frac{0.2}{10}$	\times	$\frac{99.99}{100}$	\times	$\frac{1}{1} = 0.0220$ mg/mL
ST 3	$\frac{0.4}{10}$	\times	$\frac{99.99}{100}$	\times	$\frac{1}{1} = 0.0440$ mg/mL
ST 4	$\frac{0.6}{10}$	\times	$\frac{99.99}{100}$	\times	$\frac{1}{1} = 0.0660$ mg/mL
ST 5	$\frac{0.8}{10}$	\times	$\frac{99.99}{100}$	\times	$\frac{1}{1} = 0.0880$ mg/mL
ST 6	$\frac{1}{10}$	\times	$\frac{99.99}{100}$	\times	$\frac{1}{1} = 0.1100$ mg/mL
ST 7	$\frac{1.2}{10}$	\times	$\frac{99.99}{100}$	\times	$\frac{1}{1} = 0.1320$ mg/mL

Conc. (mg/mL)	Áreas o Absorbancias
0.0110	0.035
0.0220	0.070
0.0440	0.140
0.0660	0.210
0.0880	0.278
0.1100	0.353
0.1320	0.423



Ecuación de la Recta :

Cantidad rotulada PRODUCTO REFE :	100	mg
Cantidad rotulada PRODUCTO MULT :	100	mg
Volumen retirado :	10	mL
Volumen del medio :	900	mL
Dilución muestra :	$\frac{1}{1} \times \frac{1}{1}$	

$x = \frac{Y + 0.00092}{3.206}$
Intercepto : -0.000919303
pendiente : 3.206229371
r2 : 0.99990
r : 0.99995

Lectura de Muestra

Tiempo (min)	Lectura de Muestra													
	1	2	3	4	5	6	Blanco	7	8	9	10	11	12	Blanco
5	0.0440	0.0457	0.0460	0.0459	0.0462	0.0465	0.0000	0.0440	0.0457	0.0460	0.0459	0.0462	0.0465	0.0000
10	0.1118	0.1120	0.1083	0.1084	0.1217	0.1209	0.0000	0.1118	0.1120	0.1083	0.1084	0.1217	0.1209	0.0000
15	0.1694	0.1702	0.1705	0.1707	0.1721	0.1718	0.0000	0.1694	0.1702	0.1705	0.1707	0.1721	0.1718	0.0000
20	0.2665	0.2643	0.2649	0.2725	0.3376	0.3548	0.0000	0.2665	0.2671	0.2686	0.2643	0.2649	0.2725	0.0000
30	0.3376	0.3548	0.3362	0.3371	0.3518	0.3518	0.0000	0.3376	0.3548	0.3362	0.3371	0.3518	0.3518	0.0000
45	0.3348	0.3411	0.3431	0.3441	0.3443	0.3440	0.0000	0.3548	0.3411	0.3431	0.3441	0.3443	0.3440	0.0000
60	0.3522	0.3527	0.3531	0.3558	0.3507	0.3556	0.0000	0.3522	0.3527	0.3531	0.3558	0.3507	0.3556	0.0000

Porcentajes obtenido del producto Multifunte

Tiempo (min)	Muestras												Σ	Promedio (%)	Des ST	CV (%)
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12				
5	12.614	13.081	13.175	13.148	13.220	13.299	12.614	13.081	13.175	13.148	13.220	13.299	157.07	13.09	0.23	1.78
10	31.638	31.683	30.661	30.686	34.423	34.198	31.638	31.683	30.661	30.686	34.423	34.198	386.58	32.21	1.61	4.98
15	47.798	48.045	48.118	48.180	48.556	48.492	47.798	48.045	48.118	48.180	48.556	48.492	578.38	48.20	0.27	0.56
20	75.061	74.435	74.617	76.759	95.035	99.849	75.061	75.221	75.664	74.435	74.617	76.759	947.51	78.96	8.73	11.06
30	95.036	99.850	94.643	94.876	99.022	99.002	95.036	99.850	94.643	94.876	99.022	99.002	1164.86	97.07	2.34	2.41
45	94.230	95.999	96.574	96.846	96.897	96.810	99.844	95.999	96.574	96.846	96.897	96.810	1160.33	96.69	1.25	1.29
60	99.112	99.258	99.387	100.122	98.713	100.066	99.112	99.258	99.387	100.122	98.713	100.066	1193.32	99.44	0.53	0.53