



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

FACULTAD DE CIENCIAS E INGENIERÍA

Estudio comparativo de los perfiles de disolución de los productos multifuentes nacionales e importado de tabletas de Dexametasona 4 mg comercializados en Lima, Perú

Tesis para optar el Título Profesional de Químico Farmacéutico

Autores:

Angela Beth Huaman Rivera

Ana Gabriela Galindo Ponce

Asesor:

Msc. Leon Faustino Villegas Vilchez

Lima-Perú

2025

Jurado calificador

Presidente: Dr. Ruben Eduardo Cueva Mestanza

Vocal: Mg. Gustavo Vladimir Bravo Orellana

Secretario: Mg, Roberto Michael Orihuela Echavigurin



DECLARACIÓN DE ORIGINALIDAD

Los egresados:

Nº	APELLIDOS Y NOMBRES
1.	GALINDO PONCE ANA GABRIELA
2.	HUAMAN RIVERA ANGELA BETH

Pertenecientes al programa de la **CARRERA PROFESIONAL DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA**, autores del trabajo titulado: **Estudio comparativo de los perfiles de disolución de los productos multifuentes nacionales e importado de tabletas de Dexametasona 4 mg comercializados en Lima, Perú**, el cual ha sido elaborado, sustentado y aprobado, según corresponda, para optar por el **TÍTULO PROFESIONAL DE QUÍMICO FARMACÉUTICO** bajo la modalidad de **TESIS**.

En calidad de docentes asesores de la Universidad Peruana Cayetano Heredia:

Nº	APELLIDOS Y NOMBRES DEL DOCENTE	FACULTAD	NIVEL DE ASESORÍA
1.	VILLEGAS VILCHEZ LEON FAUSTINO	FACI	ASESOR

Declaramos que el contenido del presente documento es original y que las citas y referencias a otros autores cumplen con las normas académicas establecidas. En ese sentido, hacemos constar que:

- El documento presenta un porcentaje de similitud de **17%**, según el reporte emitido por el software **Turnitin®** (identificador de entrega: **3351651914**; fecha de entrega: **25/09/2025**).
- Tras una revisión detallada del reporte y del contenido del trabajo en cuestión, no se han identificado indicios de plagio.
- Se certifica que el documento respeta los principios de integridad académica y cumple con los requisitos institucionales de originalidad.

Lugar y fecha: **Lima, 25 de septiembre de 2025**



Firma del asesor
Nº DNI: 07042189

ORCID: 0000-0001-6030-2877

DEDICATORIA

Dedico esta tesis, fruto del esfuerzo y la constancia, a Dios, por la fortaleza, salud y sabiduría que me ha concedido durante este camino.

Con profundo respeto y gratitud, este trabajo es igualmente para mi familia. A mi madre, María Carmen, por ser mi pilar de amor incondicional, paciencia y un ejemplo viviente de resiliencia. A la memoria imborrable de mi padre, Zacarías, cuya inspiración y legado continúan guiándome. A mis hermanos, Patty, Joseph, Sara y Nilda, por su invaluable compañía, comprensión y apoyo constante.

A mi madrina Luz Ramirez Garrido y a la Sra. Ana Wissar Ramirez por su invaluable y constante apoyo que fue la pieza clave para que esta tesis pudiera materializarse.

Agradezco a la MBA.Q.F Rosa Rodríguez Toro, cuya integridad y excelencia profesional no solo han sido una inspiración, sino también una guía invaluable. Sus sabios consejos y su respaldo han sido cruciales en mi formación.

Con el más profundo cariño, les presento este logro, que siento tanto suyo como mío.

Angela Beth Huaman Rivera

Dedico esta tesis, a Dios, por otorgarme salud y fortaleza para la realización de esta tesis.

A mis padres, Fernando Galindo y Josefa Ponce, quienes han sido un ejemplo de vida para mí, por su apoyo incondicional, sus sacrificios, paciencia, amor constante en todos mis proyectos y por enseñarme que la perseverancia abre caminos donde antes solo había obstáculos.

A mis hermanas, Karen y Katia, por su compañía inquebrantable, cariño y motivación constante.

A mi familia y mi mascota Simba, que con apoyo, paciencia y amor me recordaron que incluso en los momentos más difíciles nunca estuve sola.

A mi compañera de tesis, Angela, por su valioso apoyo y amistad durante todo este proceso.

Este triunfo se los dedico con mucho amor.

Ana Gabriela Galindo Ponce

AGRADECIMIENTOS

La culminación de esta tesis ha sido un camino profundamente enriquecedor, hecho posible gracias al invaluable apoyo de diversas personas a las que deseamos expresar nuestra más sincera gratitud.

En primer lugar, extendemos nuestro reconocimiento a la Universidad Peruana Cayetano Heredia, la institución que nos brindó la sólida formación académica y el ambiente intelectual propicio, esenciales para sembrar y desarrollar las ideas que germinaron en este trabajo.

De manera muy especial, dirigimos nuestra más profunda gratitud a nuestro asesor, el Msc. Leon Faustino Villegas Vilchez, por brindarnos la oportunidad de desarrollar este proyecto en su laboratorio. Su guía experta, orientación constante, invaluable paciencia y la confianza depositada en nosotras constituyeron pilares fundamentales que dirigieron, enriquecieron y dieron rumbo a nuestra investigación en cada etapa crucial del proceso.

Asimismo, nuestro sincero agradecimiento al dedicado equipo del Laboratorio del Servicio de Control de Calidad de LID. Su invaluable colaboración, su disposición siempre atenta para asistirnos, y la crucial facilitación del acceso a sus instalaciones y equipos resultaron indispensables para la exitosa realización de la fase experimental y analítica de nuestro estudio.

Finalmente, reconocemos el apoyo vital de nuestros queridos amigos. Su aliento incondicional y valiosa amistad constituyeron un soporte esencial y constante en los momentos más desafiantes.

A todos ustedes, quienes de diversas formas contribuyeron significativamente a la consecución de este logro, nuestra más profunda y sentida gratitud.

ABREVIATURAS

- ACS:** American Chemical Society/ Sociedad Química Americana
- AIC:** Akaike information criterion/ Criterio de información de Akaike
- ANM:** Autoridad Nacional de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitario
- ANS:** Autoridad Nacional de Salud
- AUC:** Area under the curve/ Área bajo la curva
- BD:** Biodisponibilidad
- BE:** Bioequivalencia
- BPM:** Buenas Prácticas de Manufactura
- CENARES:** Centro Nacional de Abastecimiento de Recursos Estratégicos en Salud
- DCI:** Denominación Común Internacional
- DIGEMID:** Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas
- DS:** Desviación estándar
- EF:** Eficiencia de disolución
- EMA:** European Medicines Agency/ Agencia Europea de Medicamentos
- FDA:** Food and Drug Administration/ Administración de Alimentos y Medicamentos
- HPLC:** High Performance Liquid Chromatography/ Cromatografía líquida de alta resolución
- ICH :** International Conference on Harmonization/ Conferencia Internacional sobre Armonización
- IFA:** Ingredientes Farmacéuticos Activos
- Kd:** Constante de disociación
- OMS/ WHO:** Organización Mundial de la Salud
- PNEMU:** Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales
- QP:** Químicamente Puro
- SCB:** Sistema de Clasificación Farmacéutica
- t_{máx}:** Tiempo máximo
- TMD:** Tiempo Medio de Disolución
- USP:** Farmacopea de los Estados Unidos
- UV:** Ultravioleta
- VA:** Valor de aceptación
- %CV:** Coeficiente de variación expresado en porcentaje

GLOSARIO

Absorción: Es el proceso mediante el cual un fármaco se dirige desde el lugar de su administración (por ejemplo, oral, intramuscular, subcutánea) hacia el torrente sanguíneo, para poder ser distribuido a los tejidos y ejercer su acción.

Administración posprandial: Se refiere a la ingesta de un medicamento una vez que el paciente ha comido. La presencia de alimentos en el estómago puede influir significativamente en la absorción, la biodisponibilidad y la tolerabilidad de ciertos fármacos.

Administración preprandial: Implica tomar un medicamento antes de consumir alimentos. Esta forma de administración se elige a menudo cuando la absorción del fármaco es mejor en ayunas o cuando se busca evitar interacciones con los alimentos.

Alternativa farmacéutica: Se refiere a medicamentos que comparten la misma molécula activa en idéntica cantidad molar, pero que presentan variaciones en su forma farmacéutica (ej. tableta vs. cápsula), su concentración o su composición química. Aunque se administren por la misma vía y aporten la misma dosis del principio activo, no son clasificados como equivalentes terapéuticos.

Biodisponibilidad: Velocidad y cantidad con la cual la fracción activa es absorbida desde la forma farmacéutica y se encuentra disponible en forma inalterada en la circulación general.

Bioequivalencia: Comparación de las biodisponibilidades de un medicamento multifuente y un medicamento de referencia. Dos medicamentos son bioequivalentes si son equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas y sus biodisponibilidades, en términos de concentración máxima ($C_{m\acute{a}x}$), tiempo máximo ($t_{m\acute{a}x}$) y grado de absorción (área bajo la curva - AUC), después de su administración en la misma dosis molar, bajo las mismas condiciones son similares a tal punto que cabe prever que sus efectos serán esencialmente los mismos.

Bioexención: Excepción de realizar estudios *in vivo* para demostrar equivalencia terapéutica. La bioexención puede ser basada en el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica o en proporcionalidad de dosis.

Biofarmacia: Estudia la influencia de la formulación y la técnica de elaboración de un medicamento sobre su actividad terapéutica.

Buenas Prácticas de Manufactura (BPM): Es el conjunto de procedimientos y normas destinadas a garantizar la producción uniforme de lotes de medicamentos que satisfagan

las normas de identidad, actividad, pureza, etc. Estas normas incluyen, además, los programas de control y garantía de calidad.

Concentración plasmática máxima: Representa la concentración plasmática máxima alcanzada luego de la administración extravascular de un fármaco y está relacionada con la cantidad de fármaco absorbida.

Denominación Común Internacional (DCI): Nombre común para los medicamentos recomendada por la Organización Mundial de la Salud, con el objeto de lograr su identificación internacional.

Equivalentes farmacéuticos: Medicamentos que contienen la misma cantidad molar de IFA, en la misma forma farmacéutica, que están destinados a ser administrados por la misma vía y cumplen con estándares de calidad comparables. Un equivalente farmacéutico no implica equivalencia terapéutica porque los excipientes y/o cambios en el proceso de manufactura y algunas otras variables pueden afectar la absorción del medicamento.

Equivalentes terapéuticos: Equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas que después de la administración en la misma dosis molar, sus efectos con respecto a eficacia y seguridad, serán esencialmente los mismos, cuando sean administrados a pacientes por la misma vía de administración bajo las condiciones especificadas en el inserto. Esto puede demostrarse por estudios de equivalencia apropiados como farmacocinéticos, farmacodinámicos, estudios clínicos o *in vitro*.

Excipiente: Sustancias que, a las concentraciones presentes en una forma farmacéutica, carecen de actividad farmacológica; ello no excluye la posibilidad de que determinados excipientes pueden causar reacciones alérgicas o efectos indeseables.

Farmacocinética: Estudio de la cinética de los procesos de absorción, distribución, biotransformación y excreción de los medicamentos y sus metabolitos. Incluye generalmente el estudio del curso temporal de la acción de los medicamentos y su relación con la concentración del medicamento en los líquidos y tejidos corporales.

Ingrediente Farmacéutico Activo (IFA): Cualquier sustancia o mezcla de sustancias destinadas a ser usadas en la fabricación de un medicamento como un compuesto terapéuticamente activo (ingrediente).

Medicamento de liberación inmediata: Preparaciones en las que la liberación de la sustancia o sustancias activas no está deliberadamente modificada por un diseño de formulación particular ni por un método de fabricación especial.

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

Medicamento multifuente: Son equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas que pueden o no ser equivalentes terapéuticos.

Medicamento de referencia o comparador: Medicamento con el cual el medicamento multifuente pretende ser intercambiable.

Países de alta vigilancia sanitaria: Países que mantiene indicadores de salud pública elevados, posee regulaciones, sistemas de vigilancia y control en salud fortalecidos, así como un sistema de garantía de la calidad consolidado.

Perfil de disolución: Curva que caracteriza la cinética de disolución cuando se representa gráficamente la cantidad o porcentaje del medicamento disuelto en función del tiempo.

Petitorio Nacional Único de medicamentos Esenciales: Es un listado único de medicamentos esenciales que es fundamental de una política farmacéutica nacional para identificar aquellos medicamentos que satisfacen las necesidades prioritarias de la población, tienen eficacia terapéutica comprobada, son aceptablemente seguros, deben estar disponibles en todo momento y al alcance de la población que los necesita.

Principio activo: Cualquier sustancia o mezcla de sustancias destinadas a ser usadas en la fabricación de un medicamento como un compuesto terapéuticamente activo (ingrediente).

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

Registro sanitario: Instrumento legal otorgado por la DIGEMID, que autoriza la fabricación, importación y comercialización de los productos farmacéuticos y afines, en el cual se recoge la composición y formulación detalladas de los productos farmacéuticos.

Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB): Marco científico para clasificar los IFA sobre la base de su solubilidad acuosa y su permeabilidad intestinal en 4 clases (I, II, III y IV).

Tiempo máximo: Tiempo desde la administración hasta que se alcanza la concentración plasmática máxima.

Ventana terapéutica: Intervalo de concentraciones plasmáticas de fármacos dentro del cual la posibilidad de obtener una respuesta clínica deseada es satisfactoria.

ÍNDICE

RESUMEN.....	1
ABSTRACT.....	2
I. INTRODUCCIÓN	3
1.1. Marco teórico.....	5
1.1.1. Dexametasona.....	5
1.1.1.1. Historia y naturaleza	5
1.1.1.2. Química.....	8
1.1.1.3. Farmacología.....	8
a) Indicación	8
b) Uso terapéutico.....	9
c) Contraindicaciones	10
d) Farmacodinamia	11
e) Mecanismo de acción	11
f) Efectos adversos	12
g) Toxicidad	12
1.1.1.4. Farmacocinética	13
a) Absorción y biodisponibilidad	13
b) Distribución.....	14
c) Metabolismo y eliminación	14
1.1.1.5. Formas de administración de la dexametasona	15
1.1.2. Tabletas de liberación inmediata	16
1.1.2.1. Biofarmacia y farmacocinética.....	16
1.1.2.2. Liberación del fármaco en tabletas.....	16
1.1.2.3. Absorción	17
1.1.3. Estudios de biodisponibilidad (BD) y bioequivalencia (BE).....	17
1.1.4. Estudios de bioequivalencia “ <i>in vitro</i> ”	18
1.1.5. Sistema de clasificación biofarmacéutica (SCB) de la dexametasona	19
1.1.6. Bioexención y normatividad.....	21
1.1.7. Medicamentos multifuente en el Perú	24
1.1.8. Estudios de bioexención o bioequivalencia de la Dexametasona.....	26
1.2. Pregunta de investigación	29
1.3. Hipótesis	29
1.4. Objetivos.....	29
1.4.1. Objetivo General.....	29
1.4.2. Objetivos Específicos	29
II. MATERIALES Y MÉTODOS.....	30
2.1. Materiales.....	30
2.1.1. Medicamentos evaluados.....	30
2.1.2. Estándar de Referencia	31
2.1.3. Reactivos	31
2.1.4. Equipos e Instrumentos.....	31
2.2. Localización de los Ensayos	32
2.3. Métodos	32

2.3.1.	Primera etapa: Control de calidad de los medicamentos multifuente y de referencia	32
2.3.1.1.	Inspección y aspectos técnicos.....	32
2.3.1.2.	Pruebas físicas.....	32
2.3.1.3.	Pruebas químicas.....	32
2.3.1.3.1.	Identificación	32
2.3.1.3.2.	Valoración	33
2.3.1.3.3.	Ensayo de Uniformidad de Unidades de Dosificación	34
2.3.1.3.4.	Validación del método analítico espectrofotométrico para la cuantificación en el test de Disolución	36
2.3.1.3.5.	Prueba de disolución	38
2.3.2.	Segunda parte: Desarrollo y comparación de los medicamentos multifuente versus el medicamento referente	39
2.3.2.1.	Desarrollo de Perfiles de Disolución Comparativos	40
2.3.2.2.	Comparación de Perfiles de Disolución: Enfoques Estadísticos.....	41
2.3.2.2.1.	Modelo independiente.....	42
a)	Evaluación de f_1 y f_2	42
b)	Parámetros Amodelísticos complementarios.....	43
2.3.2.2.2.	Modelo Dependiente	44
2.4.	Procesamiento de Datos y Análisis Estadístico	45
III.	RESULTADOS	46
3.1.	Primera etapa: Control de calidad de los medicamentos multifuente y de referencia: Aspectos técnicos, físicos y químicos	46
3.2.	Segunda etapa: Desarrollo y comparación de los medicamentos multifuente versus el medicamento referente	55
IV.	DISCUSIÓN	66
V.	CONCLUSIONES.....	74
VI.	RECOMENDACIONES	76
VII.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	77
	ANEXOS	93

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Pioneros en el aislamiento de la cortisona.....	5
Figura 2. Estructuras de la cortisona y cortisol	6
Figura 3. Síntesis de prednisona y prednisolona	6
Figura 4. Síntesis de la dexametasona	7
Figura 5. Estructura química de la dexametasona	8
Figura 6. Metabolismo de la dexametasona	15
Figura 7. Gráfico de área bajo la curva (AUC)	18
Figura 8. Ecuación de f_1	42
Figura 9. Ecuación de f_2	42
Figura 10. Ecuación de ED%.....	43
Figura 11. Ecuación de TMD	44
Figura 12. Cromatopla de dexametasona vista en lampara ultravioleta a 254 nm.....	49
Figura 13. Gráfica de correlación de la concentración de dexametasona (ug/ml) vs absorbancia a 525 nm	52
Figura 14. Perfil de disolución de los medicamentos dexametasona en pH 1.2.....	56
Figura 15. Perfil de disolución de los medicamentos dexametasona en pH 4.5.....	57
Figura 16. Perfil de disolución de los medicamentos dexametasona en pH 6.8.....	59

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. La clasificación de medicamentos según la SCB	20
Tabla 2. Criterio de aceptación para la disolución	39
Tabla 3. Criterio de aceptación de f_1 y f_2	43
Tabla 4. Ecuaciones de modelos matemáticos	45
Tabla 5. Aspectos técnicos de los medicamentos multifuente y referencia.....	46
Tabla 6. Descripción de las características físicas y excipientes	47
Tabla 7. Resultados de las pruebas físicas: peso promedio y dimensiones	48
Tabla 8. Valores de R_f de las muestras y estándar de dexametasona.....	49
Tabla 9. Valoración del contenido de dexametasona 4 mg en tabletas	50
Tabla 10. Uniformidad de dosis por contenido para dexametasona de 4 mg	51
Tabla 11. Linealidad del método analítico.....	52
Tabla 12. Exactitud y precisión del método analítico para dexametasona 4 mg	53
Tabla 13. Prueba de disolución de tabletas de dexametasona 4 mg	54
Tabla 14. Promedio del porcentaje de disolución de dexametasona 4 mg en pH 1.2.....	55
Tabla 15. Promedio del porcentaje de disolución de dexametasona 4 mg en pH 4.5.....	57
Tabla 16. Promedio del porcentaje de disolución de dexametasona 4 mg en pH 6.8.....	58
Tabla 17. Valores del factor f_1 y f_2 de los medicamentos a pH 1.2, 4.5 y 6.8.....	60
Tabla 18. Parámetros ED y TMD en función de las variaciones de pH.....	61
Tabla 19. Análisis cinético del perfil de disolución de dexametasona 4 mg a pH 1.2. ..	62
Tabla 20. Análisis cinético del perfil de disolución de dexametasona 4 mg a pH 4.5 ..	64
Tabla 21. Análisis cinético del perfil de disolución de dexametasona 4 mg a pH 6.8..	65

RESUMEN

La disolución *in vitro* es un parámetro clave para asegurar la equivalencia terapéutica y el desempeño de los medicamentos multifuente. Este trabajo se llevó a cabo para comparar los perfiles de disolución de los medicamentos multifuente nacionales (A, B, C, D) e importado (E) de dexametasona 4 mg de liberación inmediata comercializadas en Lima-Perú frente al medicamento de referencia (Fortecortin® 4 mg).

El procedimiento fue inicialmente un control de calidad basado en la verificación del cumplimiento de las especificaciones de la USP y DIGEMID de todos los medicamentos. Luego, se desarrollaron los perfiles de disolución y se compararon en tres medios de disolución (pH 1.2, 4.5 y 6.8), según métodos estándar (USP, FDA, EMA, ICH y OMS). Se calcularon el factor de diferencia (f_1), factor de similitud (f_2), la eficiencia de disolución (ED), el tiempo medio de disolución (TMD) y modelos matemáticos.

Los resultados de control de calidad fueron conformes en todos los medicamentos multifuente y medicamento de referencia. Sin embargo, ninguno de los perfiles de disolución de los medicamentos multifuente demostró ser similar al medicamento de referencia, debido que no se cumplieron los criterios de los factores de diferencia y similitud ($f_1 \leq 15$ y $f_2 \geq 50$). Los parámetros amodelísticos revelaron que los medicamentos nacionales se disolvían más rápido en comparación con el medicamento de referencia, mientras que el medicamento importado mostraba una disolución más lenta. El análisis cinético confirmó estas diferencias mecanicistas. Aunque los medicamentos nacionales se ajustaron al mismo modelo del referente (Weibull), sus parámetros fueron significativamente distintos. El medicamento importado, en cambio, se ajustó a modelos de disolución distinto al medicamento de referencia en los tres medios evaluados.

Con los datos indicados podemos concluir que ninguno de los medicamentos multifuente de dexametasona tableta 4 mg analizados cumple con los criterios de bioexención. Estos resultados son de gran relevancia normativa y clínica. Desde una perspectiva regulatoria, los medicamentos multifuente evaluados no son elegibles para ser considerados intercambiables mediante estudios *in vitro*. A nivel clínico, la falta de equivalencia terapéutica representa un riesgo potencial para la seguridad y la eficacia del tratamiento, lo que subraya la necesidad de fortalecer los controles regulatorios para garantizar la calidad de los medicamentos multifuente en el mercado peruano.

Palabras clave: perfil de disolución, intercambiabilidad, dexametasona, SCB, equivalencia, bioexención, Fortecortin

ABSTRACT

In vitro dissolution is a critical quality attribute for establishing the interchangeability of multisource pharmaceutical products. This study aimed to compare the dissolution profiles of five 4 mg immediate-release dexamethasone multisource products (four national: A, B, C, D; one imported: E) marketed in Lima- Peru, against the reference drug, Fortecortin®.

All products underwent pharmacopeial quality control (QC) testing (USP). Subsequently, dissolution profiles were generated in three media (pH 1.2, 4.5 and 6.8) following international guidelines (USP, FDA, EMA, ICH, WHO). The profiles were compared using model-independent approaches (difference factor, f_1 ; similarity factor, f_2 ; dissolution efficiency, DE; mean dissolution time, MDT) and fitted to various kinetic models to elucidate dissolution mechanisms.

The quality control results exhibited consistency across all multisource and the reference drug. However, none of the multisource products demonstrated dissolution similarity to the reference product, as they failed to meet the established criteria for the similarity and difference factors ($f_1 \leq 15$ and $f_2 \geq 50$).

The analysis of model-independent parameters indicated that the national multisource products exhibited a faster dissolution rate than the reference, whereas the imported multisource product was significantly slower. Kinetic analysis confirmed these discrepancies: the national multisource products fitted the same model as the reference (Weibull) but with different parameters, while the imported product followed entirely distinct kinetic models.

The results demonstrate that the evaluated multisource dexamethasone tablets are not pharmaceutically equivalent to the reference product and cannot be considered interchangeable. This lack of equivalence poses a potential risk to clinical safety and efficacy, highlighting an urgent need for stricter regulatory oversight to guarantee the quality of multisource drugs in the Peruvian market.

Keywords: dissolution profile, interchangeability, dexamethasone, SCB, equivalence, biowaiver, Fortecortin

I. INTRODUCCIÓN

Los glucocorticoides son fármacos de amplio uso clínico por sus potentes efectos antiinflamatorios, inmunosupresores y descongestionantes. Entre ellos, la dexametasona destaca por su eficacia, versatilidad terapéutica y disponibilidad en el mercado.

En Perú, su importancia se evidencia tanto en su inclusión en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales y en su alta presencia en boticas y farmacias privadas (1,2). Según el Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos (OPPF), en abril de 2024, el 68.68 % de establecimientos farmacéuticos reportaron disponibilidad de dexametasona en tabletas de 4 mg. A nivel nacional, el 79.10 % de estos establecimientos contaba con al menos una presentación genérica bajo la Denominación Común Internacional (DCI), mientras que el 81.87% % ofrecía versiones con nombre de marca. En cuanto a su procedencia, los medicamentos genéricos en DCI poseen seis Registros Sanitarios (RS) nacionales, mientras que los de marca incluyen 41 RS nacionales y seis extranjeros. De estos últimos, el 98.24 % de los productos se fabrican en Perú y el resto proviene de la India (1.76%) (1).

Este fármaco tiene múltiples indicaciones, desde enfermedades inflamatorias y alérgicas hasta usos oncológicos y en emergencias médicas. Además de sus indicaciones aprobadas, la dexametasona se emplea en usos fuera de indicación, como el tratamiento de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia y la prevención del mal de altura. Durante la pandemia de COVID-19, su uso en pacientes con cuadros graves que requirieron oxigenoterapia o ventilación mecánica, demostró beneficios clínicos significativos (3).

La dexametasona está clasificada dentro de la Clase I del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB), lo que permite evaluar su equivalencia terapéutica mediante estudios *in vitro* de disolución (4). Estos estudios son clave porque la disolución del principio activo es un paso previo fundamental para su absorción y efecto clínico (5). Los estudios *in vitro* reducen costos en investigación, permiten una evaluación directa de la disolución y agilizan la aprobación regulatoria (6).

En el contexto nacional, diversos estudios han evidenciado problemas de intercambiabilidad en medicamentos multifuente. Investigaciones como las de Grande *et al.*(2019) y Carpio *et al.*(2021) con fluconazol, y Alvarado *et al.*(2020, 2021) con fenitoína y glibenclamida, demostraron inequivalencia *in vitro* respecto al medicamento

de referencia. Estas observaciones reflejan una problemática de seguridad y eficacia, especialmente para medicamentos clasificados como Clase I o III (6,7, 8,9).

Desde 2004, la normativa peruana ha promovido el uso de estudios de bioequivalencia. El Decreto Supremo N.º 024-2018-SA estableció como requisito obligatorio demostrar equivalencia terapéutica para el registro de medicamentos multifuente. Sin embargo, según la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), solo el 2 % de los medicamentos registrados cuentan con certificación de intercambiables, lo que limita el acceso a tratamientos seguros y efectivos. Esta situación pone en evidencia una limitación en la disponibilidad de medicamentos con garantía de efectividad y seguridad, lo que impacta directamente en la equidad y accesibilidad del sistema de salud (10).

A ello se suma la falta de decisión política para agilizar los procesos regulatorios y la ausencia de un consenso entre los actores involucrados, que incluyen gremios farmacéuticos, la industria nacional e internacional, importadores y el Estado, como lo destaca César Amaro (2025), esta situación ha dificultado la implementación efectiva de políticas de intercambiabilidad y debilitado la confianza en los productos disponibles en el mercado (11).

En ese marco, se han desarrollado algunos estudios de equivalencia *in vitro* en Perú. Grande *et al.*(2019) evaluaron productos de amoxicilina, doxiciclina y fluconazol; Alvarado *et al.*(2020 y 2021) analizaron fenitoína y glibenclamida; y Pérez y Gomes (2021) discutieron el estado regulatorio nacional. Sin embargo, hasta la fecha no se han identificado estudios publicados que evalúen específicamente la equivalencia *in vitro* de tabletas de dexametasona 4 mg, a pesar de su amplio uso y disponibilidad en el mercado (6,8,9, 12).

Este estudio tiene como objetivo comparar los perfiles de disolución del referente (Fortecortin, Merck) con los productos multifuente nacionales e importado de tabletas de dexametasona 4 mg comercializados en Lima-Perú, utilizando los parámetros de disolución *in vitro* establecidos en la monografía oficial de la USP-NF, guías internacionales (FDA, EMA, ICH, OMS) y conforme a la normativa vigente de la DIGEMID. Este análisis permitirá determinar si los productos multifuente nacionales e importado son elegibles para la bioxención y aportar evidencia útil para fortalecer las políticas regulatorias sobre la intercambiabilidad de medicamentos en el Perú.

1.1. Marco teórico

1.1.1. Dexametasona

1.1.1.1. Historia y naturaleza

La dexametasona surgió del desarrollo de los corticosteroides. Este derivado sintético de la cortisona, como tal, necesitó de una considerable investigación y modificación de la molécula para llegar a existir a partir del compuesto original (13). El contexto de esta línea de investigación se remonta a principios del siglo XX, cuando Philip Hench, de la Clínica Mayo, especuló que el dolor de enfermedades articulares como la artritis reumatoide podría aliviarse con esteroides naturales (13).

Esta hipótesis surgió del trabajo previo de Edward Kendall y Harold Mason, quienes habían aislado de extractos de la glándula suprarrenal una serie de sustancias que indicaban un "papel terapéutico útil" para una de ellas, proporcionando alivio general del dolor. Con todos estos descubrimientos y la hipótesis planteada, Philip S. Hench y Edward C. Kendall (**Figura 1**) trabajaron juntos y lograron el aislamiento de la cortisona de la corteza suprarrenal en ganado (13,14).



Hench P.

Kendall E.

Figura 1. Pioneros en el aislamiento de la cortisona (13)

La primera aplicación de cortisona en humanos, administrada en 1940 a una paciente con artritis reumatoide severa, resultó en una notable mejoría clínica, marcando el inicio exitoso de la terapéutica con corticoides al demostrar su potencial como agente antiinflamatorio para el alivio del dolor en enfermedades articulares inflamatorias.

En reconocimiento a sus hallazgos fundamentales sobre las hormonas de la corteza suprarrenal, Philip Hench, Edward Kendall y Tadeus Reichstein fueron galardonados con el Premio Nobel de Fisiología o Medicina en 1950 (13,14).

Con la identificación de la cortisona, las investigaciones sobre sus acciones avanzaron rápidamente, revelando que este compuesto actúa como un profármaco; se convierte en cortisol (hidrocortisona) en el organismo, como se ilustra en la **Figura 2**. El cortisol, que es el verdadero agente activo, desempeña un papel crucial en la respuesta del cuerpo contra la inflamación (13,14).

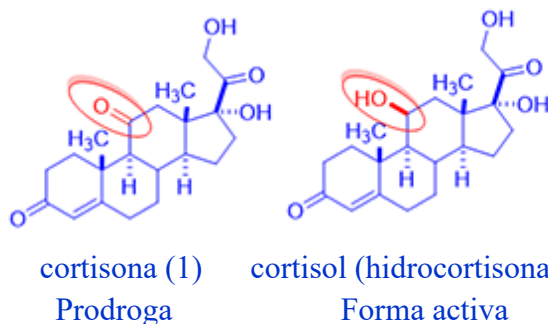


Figura 2. Estructuras de la cortisona y cortisol (13)

Los compuestos cortisona y cortisol son corticosteroides; uno de ellos es un glucocorticoide y el otro, un mineralocorticoide. A pesar de su utilidad, estos compuestos presentan efectos secundarios, como la retención de sodio y agua, el aumento de peso y la hiperglucemia.

La prednisona y la prednisolona fueron introducidas en 1954 por la Corporación Schering. Por ejemplo, en la **Figura 3** se observa cómo se obtuvieron los compuestos a través de la deshidrogenación microbiana de la cortisona, utilizando una cepa de *Corynebacterium simplex*, que introduce un doble enlace en la posición C1-C2 del núcleo esteroide. La prednisona y la prednisolona exhiben una mayor actividad antiinflamatoria en comparación con sus precursores y presentan una menor actividad mineralocorticoide, lo que reduce la retención de sodio y agua (13).

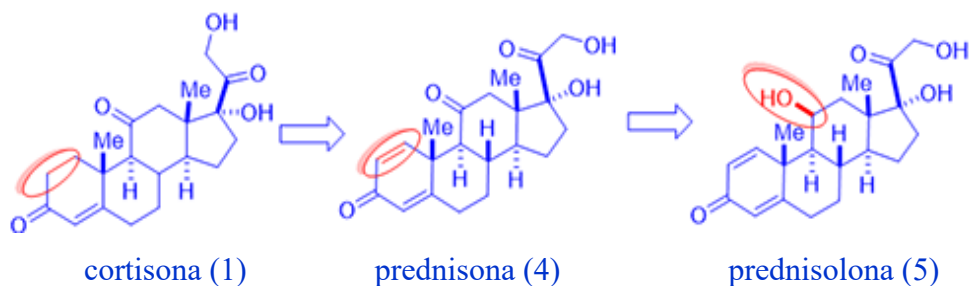


Figura 3. Síntesis de prednisona y prednisolona (13)

La introducción de la prednisolona en agosto de 1954 y de su derivado, la prednisona, en 1955, marcó un hito en la transferencia de estos avances a la práctica clínica. Este progreso fue respaldado tanto por la demostración de efectos

terapéuticos beneficiosos en la artritis reumatoide como por la validación a través de ensayos clínicos de la promesa que ofrecía la química sintética en la modificación de la cortisona, lo que llevó al desarrollo de un corticosteroide de utilidad médica (13,15).

En 1958, Merck estaba investigando derivados del ergostano, lo que llevó al descubrimiento de la dexametasona. Para ello, sintetizaron análogos con un grupo metilo junto a la posición C-16, resumido en la **Figura 4**. Este compuesto fluorurado, resultó ser un compuesto combinado que no logró inhibir o modular el metabolismo de la cadena lateral *in vivo*, siendo oxidado por CYP450.

A pesar de ello, su perfil farmacológico fue sorprendente, puesto que el compuesto demostró un potencial antiinflamatorio hasta ese momento desconocido y predominante, evidenciado por su notable potencia antiinflamatoria en comparación con la prednisolona, así como por su ausencia de efectos mineralocorticoides y la disociación de los efectos secundarios asociados con la triamcinolona. En particular, no se observaron efectos secundarios típicos como náuseas o mareos. Además, la dexametasona presentó una duración de acción más prolongada, de 36 a 54 horas, en comparación con las 8 a 12 horas de la hidrocortisona (13–15).

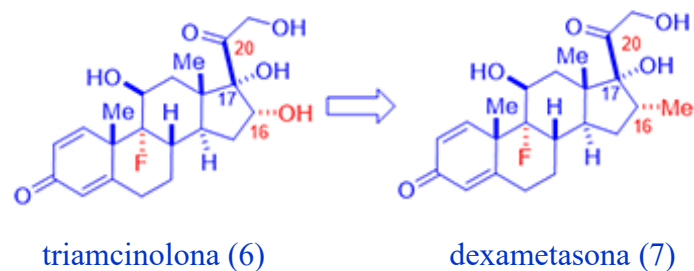


Figura 4. Síntesis de la dexametasona (13)

La dexametasona ha demostrado una notable eficacia terapéutica desde su lanzamiento al mercado en 1959, en parte gracias a su buena biodisponibilidad oral. Sus indicaciones abarcan una amplia gama de enfermedades, incluyendo artritis, patologías dermatológicas, reacciones alérgicas severas, asma, EPOC, algunas formas de encefalitis y como coadyuvante en casos graves de tuberculosis. Su uso se ha mantenido durante más de seis décadas, respaldado por diversas formulaciones y vías de administración, que incluyen las modalidades oral, intravenosa, nasal, oftálmica y tópica (13,14).

1.1.1.2. Química

La dexametasona es un glucocorticoide sintético cuya estructura se caracteriza por la presencia de un átomo de flúor en 9 α , un doble enlace entre C1 y C2 (configuración 1,4-dieno), grupos hidroxilo en las posiciones 11 β , 17 α y 21, un grupo metilo en 16 α , y grupos oxo en las posiciones 3 y 20 (15).

Físicamente, se presenta como un polvo cristalino blanco, inodoro y ligeramente amargo (16). La estructura química de la dexametasona (**Figura 5**) y sus propiedades se detallan a continuación (16,17):

Nomenclatura: 1-dehidro-9 α -fluoro-16 α -metilhidrocortisona o

9 α -fluoro-11 β ,17 α ,21-trihidroxí-16 α -metilpregna-1,4-dieno-3,20-diona

Fórmula empírica: C₂₂H₂₉FO₅

Masa molar: 392.46 g/mol

Punto de fusión: 262–264 °C

Solubilidad en agua: 89 mg/L

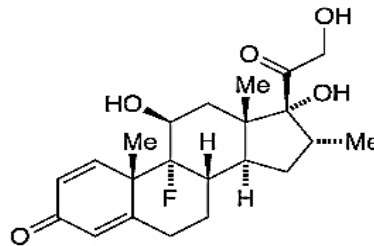


Figura 5. Estructura química de la dexametasona (15)

1.1.1.3. Farmacología

a) Indicación

La dexametasona se utiliza para una amplia gama de propósitos médicos. Está indicado como tratamiento para exacerbaciones agudas de esclerosis múltiple, alergias, edema cerebral, inflamación y shock. Además, para condiciones como el asma, la dermatitis atópica y de contacto, así como las reacciones de hipersensibilidad. Se ha encontrado más recientemente útil para diagnosticar el síndrome de Cushing (3,17).

Por otro lado, la dexametasona tiene una variedad de formas de dosificación farmacéutica que la hacen versátil. Por ejemplo, la inflamación de la otitis media aguda y la otitis externa aguda puede tratarse con suspensión ótica de dexametasona y ciprofloxacina; la inyección intramuscular y la inyección

intravenosa son adecuadas para diversas enfermedades endocrinas, artritis, alergias, respiratorias, hematológicas, cancerígenas, edemas y otras; las tabletas orales son para el tratamiento del mieloma múltiple, un implante intravítreo para ciertas formas de edema macular y uveítis posterior no infecciosa que afecta la parte posterior del ojo, y una formulación oftálmica para el tratamiento de la inflamación ocular (18,19). En 2020, la dexametasona se recomienda para pacientes con COVID-19 en estado crítico que reciben oxígeno suplementario o asistencia respiratoria; sin embargo, los médicos no deben usarlo para tratar a pacientes con COVID-19 de leve a moderado (3).

La dexametasona es un fármaco ampliamente utilizado en el tratamiento del cáncer debido a su capacidad para reducir la inflamación y el edema, además de sus efectos antieméticos, antialérgicos e incluso anticancerígenos. Sus principales aplicaciones incluyen el manejo de síntomas refractarios, su acción anticancerígena en neoplasias hematológicas linfoides y su uso como apoyo en tratamientos oncológicos específicos, incluyendo el control de efectos adversos y el tratamiento de comorbilidades. Además, se administra en combinación con antagonistas del receptor de serotonina 5-HT₃ y del receptor de neuroquinina-1 en casos de quimioterapia moderada o altamente emetógena (20).

En el tratamiento del edema peritumoral, la dexametasona es fundamental para aliviar los síntomas neurológicos en pacientes con tumores intracraneales. Según la literatura, la dosificación más frecuente es de 4 mg cuatro veces al día. Sin embargo, debido a su vida media prolongada, que oscila entre 35 y 54 horas, se sugiere que una administración tan frecuente podría no ser necesaria (21).

b) Uso terapéutico

En pacientes con metástasis cerebrales, es el tratamiento de elección para el control del edema intracerebral peritumoral debido a su vida media prolongada y su mínimo efecto mineralocorticoide, lo que evita alteraciones electrolíticas. Estudios han demostrado que dosis iniciales de 4-8 mg al día mejoran la función neurológica en hasta el 75% de los pacientes dentro de las primeras 24 a 72 horas (22,23).

En el tratamiento del asma, según la Iniciativa Global para el Asma (GINA), la dexametasona se recomienda por periodos de 1 a 2 días. Si no hay mejoría o se presenta recaída, se sugiere cambiar a prednisolona (24).

En nefritis lúpica activa, los glucocorticoides se emplean en combinación con micofenolato o ciclofosfamida intravenosa a dosis bajas o con belimumab o inhibidores de calcineurina (voclosporina o tacrolimus) (25).

En oncología, la dexametasona es un componente clave en la prevención de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia. La National Comprehensive Cancer Network (NCCN) y la American Society of Clinical Oncology (ASCO) recomiendan su combinación con antagonistas del receptor 5-HT3 y NK1 para quimioterapia altamente emetógena, mientras que en regímenes moderadamente emetógenos, sugieren el uso combinado de dos fármacos, un antagonista del receptor 5-HT3, como el ondasetrón, junto con dexametasona. La dexametasona si bien es eficaz debe utilizarse en la menor cantidad durante un periodo de tiempo más corto debido a su toxicidad a largo plazo (26).

En pediatría, las guías clínicas actuales para la prevención de las náuseas y vómitos agudos sugieren su uso junto con aprepitant y un antagonista 5-HT3 durante la recepción de quimioterapia moderadamente emetógena (27).

La dexametasona también juega un papel fundamental en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) y el mieloma múltiple. De acuerdo a ensayos prospectivos aleatorizados, la dexametasona produjo un mejor control de la leucemia del SNC (28). En mieloma múltiple, se incluye a la dexametasona en los regímenes de inducción (10).

c) Contraindicaciones

La dexametasona está principalmente contraindicada en pacientes con infecciones fúngicas sistémicas y en casos de hipersensibilidad al fármaco. Adicionalmente, la administración de vacunas vivas o atenuadas está contraindicada durante la terapia con dexametasona debido a que la inmunosupresión inducida aumenta el riesgo de infección y puede comprometer la respuesta inmune a la vacunación (17).

Por otro lado, se aconseja precaución en diversas situaciones clínicas. En el embarazo, su uso se asocia a un riesgo incrementado de paladar hendido fetal. En pacientes con infarto agudo de miocardio reciente, puede aumentar el riesgo de rotura de la pared libre del ventrículo izquierdo (3,17).

Se requiere precaución en individuos con riesgo de osteoporosis debido a la inhibición de la formación ósea por los corticosteroides. La inmunosupresión

también puede llevar a la reactivación de enfermedades latentes, incluyendo infecciones fúngicas (por ejemplo, *Candida* o *Cryptococcus*), parasitarias (como toxoplasmosis o amebiasis) y bacterianas (como *Mycobacterium* o *Nocardia*). Finalmente, la interrupción abrupta de la terapia no es recomendable; la dosis debe reducirse gradualmente para permitir la recuperación del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal (HHA/HPA), cuya inhibición por los corticosteroides puede causar insuficiencia suprarrenal secundaria si la retirada no es paulatina (3,17).

d) Farmacodinamia

La dexametasona ejerce su efecto al unirse al receptor de glucocorticoides, lo que suprime las cascadas de señalización proinflamatoria y activa las vías antiinflamatorias. Es importante destacar que la duración de su acción puede variar dependiendo de la vía de administración (15,18).

Además, los corticosteroides tienen un amplio margen de seguridad terapéutica y un rango de dosis considerable, que va desde el reemplazo basal (fisiológico) cada 24 horas hasta dosis farmacológicas significativamente superiores a la cantidad endógena necesaria para lograr efectos antiinflamatorios o inmunosupresores. Dado el perfil de riesgo asociado, especialmente durante tratamientos prolongados, es fundamental que los pacientes sean informados sobre el potencial de supresión del eje HPA y su mayor susceptibilidad a infecciones (15,18).

e) Mecanismo de acción

La dexametasona ingresa a la célula y se une al receptor de glucocorticoides citoplasmático (GCR). Esta unión provoca un cambio conformacional en la proteína GCR y la liberación de proteínas de choque térmico (chaperonas), lo que activa el complejo esteroide-receptor. El complejo GCR activo se traslada al núcleo, donde interactúa con el ADN, generalmente uniéndose a secuencias específicas de nucleótidos conocidas como Elementos de Respuesta a Esteroides (ERE), presentes en las regiones promotoras de los genes diana, o interfiriendo con la función de otros factores de transcripción. Esta modulación génica resulta en un cambio en el patrón de síntesis de proteínas, aumentando la producción de proteínas antiinflamatorias y disminuyendo la síntesis de mediadores proinflamatorios (16). En dosis farmacológicas, la dexametasona exhibe propiedades antiinflamatorias (generalmente a dosis bajas a medias) y efectos

inmunosupresores (a menudo en dosis altas). Las alteraciones en la expresión génica se reflejan en la producción de diversos mediadores inflamatorios y antiinflamatorios, como la modulación en la expresión de Annexina-1, SLP1, MOP-1, I κ B- α , GILZ y óxido nítrico sintasa (NOS) (16).

La dexametasona se encuentra entre los corticosteroides que, a las dosis utilizadas en terapias, presentan poca o ninguna actividad mineralocorticoide intrínseca (15,19). Sin embargo, el uso de dosis muy altas o su administración prolongada puede, en raras ocasiones, interferir con el equilibrio de electrolitos (causando retención de sodio y pérdida de potasio). Es importante señalar que cuando esto ocurre, el efecto no se debe principalmente a la unión a receptores mineralocorticoides, sino que se produce a través de otros mecanismos (18,19).

f) Efectos adversos

Aunque la dexametasona presenta un perfil de efectos adversos favorable en ciertos aspectos (ej. menor actividad mineralocorticoide) en comparación con algunos otros corticosteroides, su uso se asocia igualmente a un espectro de efectos secundarios significativos. Entre los efectos secundarios comunes reportados por los pacientes, destacan el insomnio, dispepsia, acné, aumento de peso, náuseas, vómitos, agitación y depresión. La supresión del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal es una consecuencia farmacológica predecible del uso crónico de corticosteroides, incluyendo la dexametasona, y no debe considerarse un caso raro.

Otros efectos menos comunes o más severos incluyen arritmia cardíaca, hipopotasemia, edema pulmonar y síndrome de pseudotumor cerebral (hipertensión intracraneal benigna). El tratamiento a largo plazo puede resultar en osteonecrosis inducida por esteroides, frecuentemente afectando la cabeza femoral. Respecto a la hepatotoxicidad, si bien es una posibilidad teórica, el daño hepático significativo directamente atribuible a la dexametasona a dosis terapéuticas es considerado raro (3,17).

g) Toxicidad

La dexametasona fue evaluada para toxicidad aguda *in vivo* en estudios de LD₅₀. La toxicidad oral fue baja, con un valor de 6.5 g/kg en ratones hembra, no obstante, se observó una toxicidad mayor tras la administración intravenosa (794 mg/kg). En cuanto a la experiencia humana, no se han reportado casos significativos de

sobredosis aguda en humanos. En relación a las reacciones adversas, en la piel se han clasificado en diferentes categorías. En adultos, se considera que las reacciones dérmicas son muy comunes, con una incidencia de 1/10 o mayor, incluyendo reacciones cutáneas como prurito y ardor. Las reacciones comunes, con una incidencia de más de 1/100 y hasta 1/10, incluyen eritema (15).

Es importante mencionar que los sistemas renal y urinario también se ven afectados, especialmente en formulaciones con baja absorción sistémica, como los óticos. El uso crónico de dexametasona a altas dosis induce varios efectos secundarios sistémicos. Estos incluyen efectos oculares, como cataratas y glaucoma; cardiovasculares, como hipertensión y retención de líquidos; metabólicos, que abarcan hiperlipidemia, hiperglucemia, hipocalcemia, hipofosfatemia y una apariencia facial de luna; gastrointestinales, como úlcera péptica y pancreatitis; musculoesqueléticos, que incluyen osteoporosis y osteonecrosis, con una predilección por la cabeza femoral; neuropsiquiátricos, que se manifiestan en cambios de humor y psicosis; dermatológicos, como atrofia dérmica e hipertrichosis; y endocrinos, particularmente insuficiencia suprarrenal secundaria y atenuación del crecimiento en niños (15).

La inmunosupresión y la susceptibilidad resultante a infecciones son generalmente anticipadas tras una terapia sostenida a largo plazo. En cuanto a la hepatotoxicidad, teóricamente es posible, sin embargo, se considera que el daño hepático grave debido a dosis terapéuticas es raro. El enfoque principal para tratar la toxicidad crónica inducida por corticosteroides incluye la reducción gradual o interrupción de la dosis del fármaco, si es posible, apoyado por medidas sintomáticas y de cuidado adecuadas (15).

1.1.1.4. Farmacocinética

Su farmacocinética es proporcional a la dosis en la forma oral, que oscila entre 0.5 y 40 mg (3).

a) Absorción y biodisponibilidad

La dosis administrada y la vía de administración son factores fundamentales que influyen en los parámetros de absorción y biodisponibilidad de un fármaco. Por ejemplo, en individuos que recibieron una dosis oral de 1.5 mg, se observó un $C_{\text{máx}}$ de 13.9 ± 6.8 ng/ml, un $t_{\text{máx}}$ de 2.0 ± 0.5 horas y un AUC de 331 ± 50 ng·h/ml. De manera análoga, la administración intramuscular de 3 mg resultó en un $C_{\text{máx}}$

de 34.6 ± 6.0 ng/ml, un $t_{\text{máx}}$ de 2.0 ± 1.2 horas y un AUC de 113 ± 38 ng·h/ml. Estos datos evidencian que la vía intramuscular puede provocar una mayor exposición sistémica (reflejada en un mayor $C_{\text{máx}}$ y AUC a dosis más elevadas) en comparación con la vía oral, a pesar de que la absorción de un compuesto por vía intramuscular suele ser más lenta que la vía intravenosa (15,18).

Por último, es importante destacar que la biodisponibilidad absoluta de la dexametasona administrada por vía oral en adultos sanos oscila entre el 70% y el 78%. Cabe mencionar que la coadministración con comidas ricas en grasas y calorías puede reducir el $C_{\text{máx}}$ de una dosis oral única de 20 mg en un 23% (3).

b) Distribución

Respecto a su distribución, la dexametasona exhibe una unión a proteínas plasmáticas humanas *in vitro* del 77% (3). El volumen de distribución (V_d) aparente de la dexametasona muestra variabilidad con la dosis y la vía de administración. Por ejemplo, se ha reportado un V_d de 51.0 L tras una dosis oral de 1.5 mg, mientras que una administración intramuscular de 3 mg se asocia con un V_d mayor, cifrado en 96.0 L (15).

En cuanto a su aclaramiento (CL), este parámetro farmacocinético también muestra variabilidad con la dosis y la vía de administración (3,15).

A modo ilustrativo, la administración oral de una tableta de 20 mg se correlaciona con un CL de 15.7 L/h; en contraste, una dosis oral inferior de 1.5 mg presenta un CL de 15.6 ± 4.9 L/h. Estos valores de aclaramiento oral sugieren que el CL es relativamente independiente de la dosis en este rango evaluado. Adicionalmente, la vía de administración constituye un factor influyente, evidenciado por un valor de CL de 9.9 ± 1.4 L/h tras una dosis intramuscular de 3.0 mg (3,15).

c) Metabolismo y eliminación

El metabolismo de la dexametasona ocurre principalmente mediante la 6-hidroxilación catalizada por la isoenzima CYP3A4. Esta vía metabólica produce dos metabolitos principales: la 6 α -hidroxidexametasona y la 6 β -hidroxidexametasona. Aunque la dexametasona es sustrato limitado de las isoenzimas 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa (11 β -HSD), se ha descrito su metabolismo reversible en la posición 11 β , formando 11-dexametasona (posiblemente 11-dehidrodexametasona). Este proceso metabólico está resumido en la **Figura 6** (15,19).

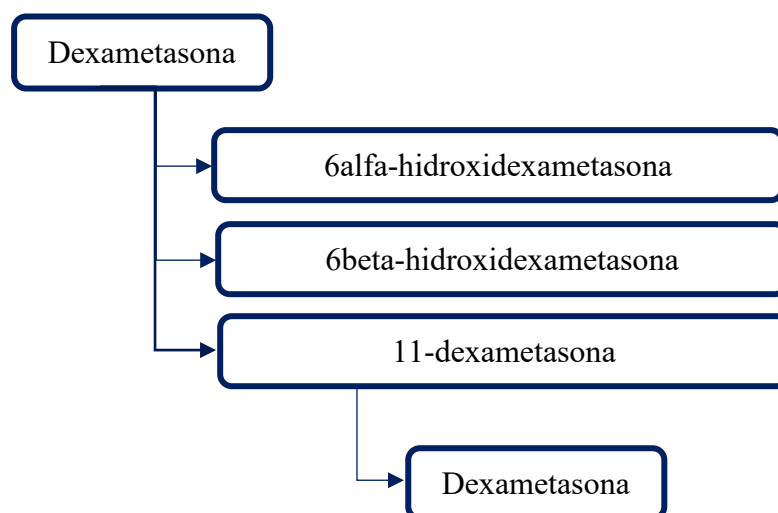


Figura 6. Metabolismo de la dexametasona (15)

La excreción renal de dexametasona inalterada representa una fracción menor del aclaramiento sistémico. Se estima que menos del 10% de la dosis se excreta en la orina como fármaco original (15,20). Tras una dosis única, la dexametasona presenta una vida media de eliminación terminal de aproximadamente 4 horas (15). Su aclaramiento sistémico (reportado como aclaramiento oral) es de aproximadamente 15.7 L/h (3,15).

1.1.1.5. Formas de administración de la dexametasona

En Perú, la dexametasona está disponible en diversas formulaciones, adaptadas para diferentes vías de administración. Para el uso oral, las tabletas se comercializan en varias dosis, incluyendo 0.5 mg, 1 mg, 4 mg, así como en formulaciones internacionales que ofrecen dosis de 0.75 mg, 2 mg, 6 mg y 20 mg. Además, se pueden encontrar soluciones y elixires en concentraciones de 0.5 mg/5 ml y 2 mg/5 ml. En lo que respecta a la administración parenteral, existen preparados inyectables de fosfato sódico de dexametasona. En el mercado peruano, estos preparados están disponibles en presentaciones de 4 mg/2 ml, 4 mg/ml y 8 mg/2 ml. A nivel internacional, se pueden encontrar formulaciones inyectables en dosis de 20 mg/5 ml, 120 mg/30 ml, 10 mg/ml y 100 mg/10 ml (19,29).

Por otro lado, para el uso oftálmico, hay una variedad de preparaciones disponibles, que incluyen suspensiones y ungüentos. Las suspensiones oftálmicas pueden presentarse en combinaciones, como es el caso de una formulación que contiene 3 mg/ml de ciprofloxacina y 1 mg/ml de dexametasona. En cuanto a los ungüentos oftálmicos, se pueden encontrar formulaciones que combinan tobramicina al 0.3%

y dexametasona al 0.1%. En resumen, la dexametasona en Perú se presenta en múltiples formas y concentraciones, garantizando su disponibilidad para diversas necesidades terapéuticas (19,29).

1.1.2. Tabletas de liberación inmediata

1.1.2.1. Biofarmacia y farmacocinética

La biofarmacia tiene como objetivo estudiar y garantizar la biodisponibilidad de las formas medicamentosas, teniendo en cuenta la compleja sinergia del fármaco, su formulación y las condiciones del organismo (30). Para lograrlo, es necesario comprender las propiedades fisicoquímicas del fármaco y la forma farmacéutica. La variabilidad biológica inherente a los procesos de distribución y eliminación (única para cada fármaco) señala que las diferencias medidas en los niveles sistémicos de diferentes preparaciones de un mismo fármaco en los estudios de bioequivalencia se deben principalmente a diferencias en la absorción. Por consiguiente, es fundamental determinar la biodisponibilidad, que se define como la fracción de la dosis de un fármaco que alcanza la circulación sistémica de forma inalterada y la velocidad con la que ocurre dicho proceso (30).

La farmacocinética, por su parte, se dedica al análisis cuantitativo del curso temporal de los fármacos y sus metabolitos en el cuerpo, incluyendo absorción, distribución, metabolismo y eliminación (ADME). Esto se realiza mediante el análisis cinético de las curvas de concentración-tiempo derivadas de fluidos biológicos. La evaluación farmacocinética de la biodisponibilidad tiene en cuenta estos procesos temporales cuando se calcula como el área bajo la curva de concentración (AUC), una medida de la extensión de la exposición sistémica, y la velocidad de absorción, que se define en constantes cinéticas (K_a) o parámetros como el tiempo hasta la concentración máxima ($t_{m\acute{a}x}$) y la concentración máxima ($C_{m\acute{a}x}$) (30).

1.1.2.2. Liberación del fármaco en tabletas

La cinética y el perfil de liberación dependen de las propiedades fisicoquímicas del fármaco, las características del medio biológico, y fundamentalmente, del diseño y composición de la forma farmacéutica. El diseño del sistema de liberación define los procesos implicados, tales como la desintegración (en sólidos), la disolución (si

el fármaco no está ya disuelto), la difusión (desde el estado disuelto o suspendido), y la potencial degradación del fármaco dentro del sistema (31,32).

En las formas farmacéuticas sólidas, la diversidad de diseño permite distintos perfiles de liberación: liberación inmediata, caracterizada por una rápida liberación del fármaco; y liberación modificada, orientada a alterar la velocidad o el sitio de liberación. Dentro de la liberación modificada se incluyen la liberación retardada (liberación pospuesta tras la administración, a menudo influenciada por el pH, como en recubrimientos entéricos) y la liberación prolongada (diseñada para una liberación extendida que reduce la frecuencia de dosificación). La cinética de liberación puede ajustarse a modelos de orden cero, primer orden, o exhibir comportamientos complejos, pudiendo presentar un retraso (*lag time*) inicial (32,33).

1.1.2.3. Absorción

Los medicamentos deben alcanzar la circulación sanguínea sistémica para ejercer su efecto clínico. La vía para lograr esto varía según la ruta de administración elegida; que son la administración intravenosa (IV), oral, sublingual, nasal, ocular, pulmonar/inhalada, rectal y percutánea (30).

Los mecanismos de absorción a través de membranas biológicas se clasifican en cuatro categorías principales: Difusión pasiva, que no requiere transportadores ni energía, siguiendo un gradiente a través de la bicapa lipídica (transcelular) o poros acuosos (paracelular); Transporte mediado, que implica proteínas transportadoras y puede ser activo (con energía, contra gradiente) o por difusión facilitada (sin energía, a favor de gradiente); Transporte por pares iónicos, donde fármacos ionizados forman complejos neutros liposolubles para difundir pasivamente; y Pinocitosis, un proceso vesicular para moléculas grandes (30).

1.1.3. Estudios de biodisponibilidad (BD) y bioequivalencia (BE)

La biodisponibilidad se refiere a la cantidad y la velocidad a la que el principio activo de un medicamento se logra absorber a partir de una forma farmacéutica y se encuentra disponible en el lugar de acción del fármaco (34,35). De acuerdo a la definición de la OMS de 1996, la BD se entiende como la cantidad y velocidad en la que el principio activo de una forma farmacéutica logra llegar a la circulación sistémica, calculadas a partir de la curva concentración/tiempo o la excreción urinaria (36).

Por otro lado, la bioequivalencia se refiere a la similitud de biodisponibilidades de dos formulaciones farmacéuticas de un mismo principio activo, las cuales serán equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas, y que después de su administración en la misma dosis molar se espera que proporcionen el mismo efecto terapéutico o que son terapéuticamente equivalentes, el cual se demuestra por medio de ensayos clínicos (35).

Los parámetros farmacocinéticos que se utilizan en los estudios de bioequivalencia están clasificados en primarios, los cuales incluyen al área bajo la curva (AUC) y concentración máxima ($C_{m\acute{a}x}$) (**Figura 7**); y secundarios que incluyen el tiempo máximo ($t_{m\acute{a}x}$) y constante de eliminación (K_e) (37,38).

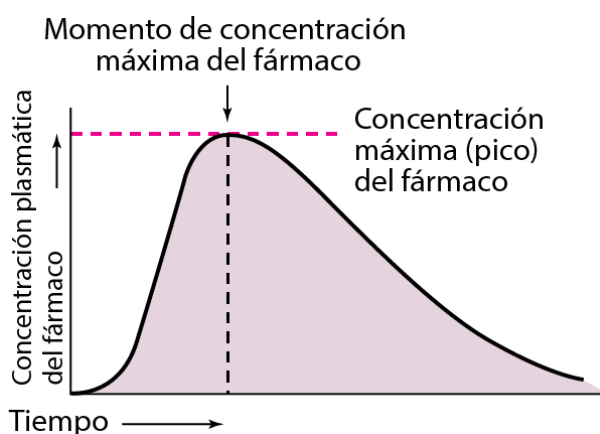


Figura 7. Gráfico de área bajo la curva (AUC) [38]

1.1.4. Estudios de bioequivalencia “*in vitro*”

En el caso de la evaluación de la bioequivalencia *in vivo* e *in vitro*, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) designó un criterio único. Para los estudios *in vivo*, un producto farmacéutico de prueba es bioequivalente a un producto farmacéutico de referencia si el intervalo de confianza del 90 % estimado para la relación de las medias geométricas de los parámetros farmacocinéticos primarios (AUC y $C_{m\acute{a}x}$) se encuentra en el rango límites bioequivalencia de 80% a 125%, mientras que en el caso del *in vitro* es de 90% a 111% (35).

Una de las principales ventajas de los estudios *in vitro* reside en su capacidad para generar ahorros significativos en la investigación farmacéutica debido que la biodisponibilidad de medicamentos clasificados como Clase I dentro del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB) pueden demostrar bioequivalencia sin la necesidad de recurrir a costosos y laboriosos estudios *in vivo*.

Aunque, más allá de la reducción directa de los costos asociados a la realización de estudios en humanos o animales, los estudios *in vitro* también generan beneficios económicos indirectos al agilizar el proceso de presentación de la documentación a las autoridades regulatorias. Esta eficiencia puede evitar retrasos en la aprobación de medicamentos y prevenir pérdidas económicas derivadas de la postergación en el lanzamiento al mercado (39).

Una ventaja fundamental de los estudios *in vitro* en comparación con los estudios *in vivo* convencionales es su capacidad para evaluar de manera más directa y específica el rendimiento biofarmacéutico de un producto. Mientras que las pruebas *in vivo* pueden verse influenciadas por una compleja interacción de procesos fisiológicos posteriores a la absorción, tales como el metabolismo hepático de primer paso y la recirculación enterohepática, los estudios *in vitro* se centran en dos aspectos primordiales que determinan la absorción del fármaco: la velocidad y la extensión de la disolución del fármaco a partir de su forma farmacéutica y su capacidad para permear a través de las barreras del tracto gastrointestinal. Aunque es importante reconocer que ninguna prueba de disolución o permeabilidad puede replicar completamente la dinámica y la complejidad del entorno *in vivo*, el diseño de estudios *in vitro* que incorporan múltiples niveles de pH y simulan diversos escenarios fisiológicos contribuye significativamente a mejorar la representatividad de los resultados obtenidos. Este enfoque metodológico permite comparar productos farmacéuticos de manera más precisa y eficiente, proporcionando datos relevantes y significativos para la determinación de la bioequivalencia y la predicción de la absorción *in vivo* (39).

1.1.5. Sistema de clasificación biofarmacéutica (SCB) de la dexametasona

El Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB), propuesto por Gordon A *et al.* en 1995 (37,40), clasifica los fármacos según su solubilidad acuosa y permeabilidad intestinal. Estas propiedades son cruciales para la absorción oral y la biodisponibilidad del fármaco. Conjuntamente con la disolución, la solubilidad y la permeabilidad son factores fundamentales que determinan la cantidad y velocidad de absorción de un ingrediente farmacéutico activo (IFA). En la **Tabla 1** se resumen las cuatro clases en las que el SCB clasifica los fármacos: Clase I, Clase II, Clase III y Clase IV (41).

Tabla 1. La clasificación de medicamentos según la SCB (41)

Clasificación	Características
Clase I	Alta solubilidad y alta permeabilidad
Clase II	Baja solubilidad y alta permeabilidad
Clase III	Alta solubilidad y baja permeabilidad
Clase IV	Baja solubilidad y baja permeabilidad

La clasificación de la dexametasona dentro del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB) no es unívoca, dado que existen discrepancias en las clasificaciones reportadas por diversas fuentes. Algunas fuentes, incluida la Revisión de Calidad del Producto de la FDA para tabletas de 20 mg, sugieren una clasificación como Clase II (baja solubilidad, alta permeabilidad) (42).

Esta clasificación implica que, a dosis más altas o en condiciones donde la solubilidad en el tracto gastrointestinal no es suficiente, la velocidad de disolución podría ser el factor limitante para la absorción, a pesar de su alta permeabilidad inherente. Por otra parte, la misma revisión de la FDA también menciona la posibilidad de clasificaciones como Clase I o III del SCB (alta solubilidad)(42). En consonancia, el Proyecto de Estudio de Biowaiver de la OMS concluyó que la dexametasona es un IFA altamente soluble, consistente con la definición de un compuesto de Clase I/III del SCB, basándose en una dosis terapéutica de 6 mg (43).

Las discrepancias en la clasificación SCB de la dexametasona pueden atribuirse a diversos factores, tales como variaciones en los métodos de determinación de la solubilidad (incluyendo los valores de pH específicos probados, la duración de los experimentos y la forma física del fármaco) y la definición de la 'dosis terapéutica única más alta' según las directrices del SCB, que puede variar según la indicación y constituye un factor crucial. Asimismo, es posible que la literatura más antigua se haya basado en técnicas analíticas menos sensibles o en criterios de aceptación diferentes para la solubilidad (44).

En 2018, Ploger *et al.*(45) llevaron a cabo un estudio para evaluar el SCB de IFAs relevantes para la Lista de Medicamentos Esenciales (LME) de la OMS, particularmente aquellos con clasificaciones cambiantes o contradictorias. Respecto a la dexametasona, se destacó la necesidad de verificar el criterio de "alta solubilidad" para la dosis de 4 mg, dado que clasificaciones previas se basaban en una dosis inferior de 0.5 mg. En sus conclusiones, señalaron que, tras realizar experimentos y analizar la

literatura disponible, la dexametasona en presentaciones de 4 mg se clasifica como Clase I. Finalmente, un estudio realizado por Zhao *et al.*(2021) (46) explica una de las razones principales de las discrepancias observadas. Los autores demostraron que la clasificación de solubilidad del SCB es intrínsecamente dependiente de la dosis utilizada. Esto se debe a que dicha clasificación se fundamenta en la disolución de la dosis más alta en 250 ml, un factor que influye directamente en el resultado final.

1.1.6. Bioexención y normatividad

La bioexención (*biowaiver*) es un concepto que permite eximirse de la realización de estudios *in vivo* de bioequivalencia para demostrar la equivalencia terapéutica de dos o más productos farmacéuticos (12). Este concepto se fundamenta en el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB) y en la proporcionalidad de dosis (47).

Las bioexenciones basadas en el SCB son utilizadas para productos farmacéuticos cuyo principio activo pertenece a la Clase I o Clase III del SCB. Además, su concesión requiere que los fármacos posean un amplio margen de seguridad y que se presenten en formas farmacéuticas sólidas de liberación inmediata para uso oral, elaboradas con excipientes aprobados (12).

Asimismo, la bioexención puede considerarse incluso si los productos de ensayo y de referencia contienen sales, ésteres o complejos diferentes del mismo principio activo, para lo cual el principio activo en ambos productos debe pertenecer a la Clase I del SCB (48). No obstante, la bioexención no es aplicable en los siguientes casos (42):

- Margen terapéutico estrecho
- Diseñados para tener absorción en la cavidad oral (comprimidos sublinguales)
- Que presentan IFAs que pertenezcan a la Clase II y Clase IV en base al SCB.
- De liberación modificada

En todas las situaciones, los excipientes presentes en la formulación deben demostrar que son estables y que no provocarán que el producto de prueba y referencia tengan diferencias en relación a la biodisponibilidad del producto farmacéutico (12).

Los criterios establecidos por la FDA para las pruebas de bioexención, incluye que el principio activo del medicamento tiene que cumplir con los requisitos de solubilidad y permeabilidad establecidos y que tanto la forma farmacéutica como la concentración del producto farmacéutico sean iguales a las del referente. Se cumple con lo antes mencionado, si el fármaco pertenece a la Clase I o pertenece a la Clase III del SCB, cumplen con los criterios de disolución a 37 ± 0.5 °C en los tres medios de disolución

a pH 1.2; 4.5 y 6.8 con disolución de liberación rápida o muy rápida; que sus excipientes no influyan en la absorción del medicamento, el producto farmacéutico no tenga un índice terapéutico estrecho y su absorción no ocurra en la cavidad oral (comprimidos sublinguales o bucales), por lo que solo es aplicado en los casos que se acompaña con agua, la administración del fármaco (12).

La OMS también se basa en el SCB como criterio para las pruebas de bioexención de sólidos orales de liberación inmediata. Esta autoridad reguladora y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), adicionalmente de incluir a los fármacos pertenecientes a la Clase I (alta solubilidad y alta permeabilidad) y Clase III (alta solubilidad y baja permeabilidad), consideran como candidatos a fármacos que pertenecen a la Clase II del SCB, específicamente los ácidos carboxílicos con pKa en el rango de 4 a 5, los cuales son insolubles en pH gástricos en ayunas, si bien solubles en pH intestinales (38,49).

La Unidad de Precalificación de Medicamentos de la OMS (PQT/MED) toma en consideración para las pruebas de bioexención basadas en el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB), la Guía Armonizada del Consejo Internacional para la Armonización de Requisitos Técnicos para Productos Farmacéuticos para Uso Humano (ICH). Esta guía, titulada M9 de Bioexenciones (2019), establece los lineamientos para evaluar y conceder la bioexención basado en SCB, siendo aplicable solo a medicamentos pertenecientes a las Clase I y III. Asimismo, para que un fármaco sea admitido para una bioexención según el SCB, deben cumplirse con los siguientes requisitos en relación con la composición (excipientes) y el comportamiento de la disolución *in vitro* del medicamento (50,51).

Los medicamentos de Clase I (SCB) permiten variaciones en los excipientes, siempre que no afecten la absorción, debiendo ser cualitativamente idénticos y similares cuantitativamente en un rango de $\pm 10\%$ respecto al producto de referencia. En contraste, los medicamentos de Clase III (SCB) son más sensibles a los excipientes, requiriendo que estos sean también idénticos cualitativa y cuantitativamente en el mismo rango. Al aplicar la prueba de bioexención, se deben realizar pruebas comparativas de disolución *in vitro* entre el producto de prueba y el de referencia, utilizando un lote representativo del proceso de fabricación.

Estas pruebas son cruciales para caracterizar el perfil de disolución del medicamento y se deben cumplir las siguientes condiciones en los estudios comparativos de disolución (51):

- Utilizar como mínimo 12 unidades de producto de referencia y de prueba para cada perfil de disolución.
- Se deben emplear tres tampones a pH 1.2, pH 4.5 y pH 6.8, utilizando tampones farmacopeicos.
- La agitación debe realizarse a 50 rpm para el aparato de paleta y a 100 rpm para el aparato de canasta.
- No se permiten solventes orgánicos, y tampoco la adición de surfactantes en el proceso.

La similitud entre dos perfiles de disolución se establece cuando el valor f_2 es igual o mayor a 50. Mientras que cuando el producto de prueba como el de referencia demuestran que un valor igual o mayor del 85% de la cantidad etiquetada del fármaco se disuelve en 15 minutos, no es necesario realizar la prueba f_2 , porque se considera que los perfiles de disolución son semejantes (50,51).

La EMA, también se basa en el SCB y los requisitos que debe cumplirse para que pueda aplicarse la prueba de bioexención es que el medicamento de liberación inmediata presente una solubilidad alta y una absorción completa (Clase I), posea una disolución *in vitro* muy rápida (> 85% en 15 minutos) o rápida (85% en 30 minutos) tanto del medicamento de prueba como el de referencia. Asimismo, también es aplicable si el medicamento de liberación inmediata presente una solubilidad alta y una absorción limitada (Clase III), posea una disolución *in vitro* muy rápida (> 85 % en 15 minutos) del medicamento de prueba como el de referencia (50,52).

En ambos casos, los excipientes sean cualitativa y cuantitativamente similares y se encuentren en las mismas cantidades tanto en el medicamento de prueba y de referencia. Cabe mencionar que, si ambos medicamentos presentan diferentes sales, también pueden aplicar a esta prueba, siempre y cuando ambos pertenezcan a la Clase I del SCB. Finalmente, los productos farmacéuticos pertenecientes a la clase IV del SCB no son considerados aptos para las pruebas de bioexención, por ninguna autoridad regulatoria (52).

En Perú, de acuerdo al artículo 22 del reglamento que regula la intercambiabilidad de medicamentos DS N.º 024-2018-SA, las pruebas de bioexención se basan de acuerdo

al SCB y a la proporcionalidad de dosis. En el presente artículo menciona que en el caso de las bioexenciones según el SCB, se realizan estudios de solubilidad, perfil de disolución y en ciertos casos, pruebas de permeabilidad, como lo menciona la OMS (47). Por otra parte, el artículo 24 del presente reglamento, los medicamentos que son admisibles para esta prueba, son los sólidos orales de liberación inmediata y de disolución rápida (disolución mayor del 85% liberados en 30 minutos) o los que tienen una disolución muy rápida (disolución mayor del 85% liberados en 15 minutos), pertenecer a la Clase I del SCB, y no contener excipientes que puedan afectar la absorción del medicamento. También son admisibles, los medicamentos sólidos orales de liberación inmediata de disolución muy rápida, pertenecientes a la Clase III del SCB y que esté compuesto por excipientes iguales y en similares cantidades que el medicamento de referencia (12).

Por último, en el artículo 25 del presente reglamento, los medicamentos que pueden optar por esta prueba son los que presentan diferentes dosis con ingredientes farmacéuticos activos (IFA) que van a ser absorbidos mediante distribución sistémica, que previamente hayan sido fabricadas por un mismo laboratorio, con el mismo procedimiento, en el mismo establecimiento de manufactura y que tengan una farmacocinética lineal, dentro del parámetro de dosis terapéutica. También, las distintas dosificaciones deben presentar similar composición cualitativa, así como una proporción semejante entre el IFA y el excipiente para las diversas dosificaciones. Sin embargo, si el contenido de IFA es muy reducido, la proporción de los excipientes debe ser igual. Por último, haberse realizado pruebas *in vivo* para establecer equivalencia terapéutica, mínimo en una de las dosificaciones del fármaco (12).

1.1.7. Medicamentos multifuente en el Perú

De acuerdo a cada país latinoamericano, el concepto de medicamento genérico cambia e incluso en algunos países, no está definido este término en sus documentos regulatorios, lo que podría ser una dificultad debido que generaría incongruencias. La OMS, con el fin de unificar la definición, se propone utilizar el término “producto farmacéutico multifuente” en lugar del término “medicamento genérico”, definido como un equivalente o alternativa farmacéutica que puede o no ser equivalente terapéutico, teniendo en consideración que son intercambiables aquellos medicamentos que son equivalentes terapéuticos (53).

En nuestro país, el término “medicamento genérico” según el DS N.º 010-97-SA, se le

confiere al producto farmacéutico cuyo nombre corresponde a la DCI del principio activo, recomendada por la OMS, y no es identificado con nombre de marca (54).

En Perú, a través de los años, se ha estado desarrollando políticas para diseñar y ejecutar estudios de bioequivalencia, se han dictado varios decretos que aún no han sido implementados, siendo uno de ellos el artículo 10 de la Ley N° 29459, promulgada en 2009, que establece que la inscripción y reinscripción de medicamentos en el Registro Sanitario requiere estudios de intercambiabilidad, tal como lo recomienda la OMS. Asimismo, menciona que se requiere estudios de bioequivalencia *in vivo* para productos con alto riesgo para la salud y considera excepciones basadas en el sistema de clasificación biofarmacéutica (55).

Adicionalmente, de acuerdo al Decreto Supremo N° 016-2011 SA, en el artículo 40 se establece que para la inscripción y reinscripción en el Registro Sanitario de las especialidades farmacéuticas tanto de la Categoría 1, cuyos productos farmacéuticos se encuentran en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNEMU) o de la categoría 2, cuyos productos farmacéuticos no se encuentran en el PNEMU, se requiere estudios de equivalencia terapéutica para demostrar intercambiabilidad (56). Posteriormente, en el Decreto N°708- 2015, se promulgaron los criterios para la regulación de la intercambiabilidad de medicamentos (57).

En el Decreto Supremo N.º 024-2018-SA, artículo 5 del reglamento que regula la intercambiabilidad de medicamentos, se determinó que la Autoridad Nacional de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios (ANM) en función al riesgo sanitario del IFA se establezca la entrega de las pruebas de equivalencia terapéutica realizadas tanto *in vivo* como *in vitro*, con el propósito de validar la intercambiabilidad, considerando los estándares detallados en el artículo mencionado. De igual forma, en su artículo 12, se establece que la Autoridad Nacional de Salud (ANS), mediante una Resolución Ministerial y basándose en la recomendación de la ANM, especifica los productos de referencia que se emplearán como medios de comparación en la ejecución de las pruebas de equivalencia terapéutica (47).

Finalmente, en el 2021, se publica la Resolución Ministerial N.º 404-2021-MINSA, mediante la cual se aprueba la lista que contiene solo 19 fármacos (no está incluido la dexametasona) requeridos para cumplir con la exigencia de presentar estudios de equivalencia terapéutica, con el objetivo de demostrar la intercambiabilidad, conforme

a lo establecido en la Séptima Disposición Complementaria Final del Reglamento que supervisa la intercambiabilidad de medicamentos, aprobado mediante el Decreto Supremo N° 024-2018-SA (58). Recientemente (agosto, 2025), se publicó una Resolución Ministerial N° 517-2025/MINSA con un segundo listado para cumplir con la exigencia de presentar estudios de equivalencia terapéutica, esta lista contiene 41 fármacos, sin embargo, no se encuentra la dexametasona incluida en ella (59).

Dado que el Seguro Social es uno de los principales compradores de medicamentos en el país, se encuentra en una posición estratégica para establecer normativas que garanticen la intercambiabilidad de los fármacos. La falta de regulación estricta en estos sectores expone a la población a riesgos innecesarios y perpetúa la desigualdad en el acceso a tratamientos efectivos (11).

1.1.8. Estudios de bioexención o bioequivalencia de la Dexametasona

En el Perú, la evidencia primaria sobre la intercambiabilidad de formulaciones de dexametasona en tableta es notablemente limitada, consistiendo principalmente en revisiones sistemáticas. En el ámbito global, aunque existen estudios originales, estos presentan marcada heterogeneidad en objetivos, concentraciones y formas farmacéuticas evaluadas.

Un estudio realizado en Indonesia, por Harahap *et al.* (60) evaluó la biodisponibilidad de dos formulaciones de comprimidos de dexametasona, demostrando que ambas presentan una bioequivalencia comparable. Los investigadores encontraron que el intervalo de confianza (IC) del 90 % para AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$ y $C_{m\acute{a}x}$ se encontraba dentro del rango aceptable de 80 %-125 % para la bioequivalencia. Además, los parámetros farmacocinéticos, como AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$, $C_{m\acute{a}x}$, $t_{m\acute{a}x}$ y $t_{1/2}$, fueron consistentes con los valores reportados en la literatura. En general, los valores farmacocinéticos obtenidos en este estudio coincidieron con los previamente informados por el equipo de John *et al.*, el cual, tras la administración oral de 8 mg de dexametasona en dos comprimidos de 4 mg en voluntarios caucásicos, reportó valores de $C_{m\acute{a}x}$ de 88 ± 23 ng/ml, AUC_0 de 400 ± 87 ng·h/ml, $t_{m\acute{a}x}$ de 0.5–3.5 h y $t_{1/2}$ de 3.7 ± 1.0 h. Estos resultados sugieren que no existe una variación significativa en las velocidades de absorción y eliminación de la dexametasona entre diferentes grupos étnicos. En conclusión, este estudio confirmó la bioequivalencia de ambas formulaciones de dexametasona en términos de velocidad

y grado de absorción en voluntarios indonesios, lo que respalda su equivalencia terapéutica y su intercambiabilidad en la práctica clínica (60).

Por otra parte, un estudio realizado en Alemania, por Queckenberg *et al.*(61), evaluó la farmacocinética, farmacodinamia y biodisponibilidad comparativa de una formulación oral líquida de dexametasona, destinada al uso pediátrico, frente a su versión en comprimidos. Se llevó a cabo un ensayo cruzado, controlado y aleatorio en 24 voluntarios adultos sanos, a quienes se administraron dosis únicas de 2 mg de dexametasona en ambas presentaciones. La cuantificación del fármaco se realizó mediante cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC) con detector UV, un método validado, específico y sensible. Posteriormente, los parámetros farmacocinéticos fueron comparados entre ambas formulaciones siguiendo las directrices de bioequivalencia de la EMA. Los resultados mostraron que los valores medios del área bajo la curva (AUC_{0-t} y $AUC_{0-\infty}$) y $C_{m\acute{a}x}$ fueron similares entre ambas formulaciones, con estimaciones puntuales y un intervalo de confianza del 90 % dentro del rango de bioequivalencia establecido (80 %-125 %). El tiempo máximo de concentración ($t_{m\acute{a}x}$) también fue comparable entre la formulación líquida (0.89 h) y en comprimidos (0.97 h). Estos hallazgos indican que ambas presentaciones cumplen con los criterios regulatorios de bioequivalencia en voluntarios sanos en ayunas, lo que sugiere que pueden utilizarse indistintamente en la práctica clínica (61).

Un estudio realizado en China por Wang *et al.*(62) comparó la bioequivalencia y el perfil de seguridad de dos formulaciones inyectables intramuscular de palmitato de dexametasona (1 ml, con 4 mg) en voluntarios chinos sanos en ayunas. Se utilizó un diseño cruzado, aleatorizado, abierto y de dosis única, con dos formulaciones, dos secuencias y dos períodos. Participaron 24 voluntarios, quienes recibieron una inyección intramuscular de la formulación de prueba (genérica) o de referencia (original) en cada período del estudio, con un período de lavado de 7 días. Los resultados indicaron que, en condiciones de ayuno, los parámetros farmacocinéticos de ambas formulaciones estaban dentro del rango de bioequivalencia aceptado (80 %-125 %). No se registraron eventos adversos graves ni retiros de participantes, y todos los parámetros de seguridad se mantuvieron dentro de los valores normales. Estos hallazgos confirman que la formulación genérica es bioequivalente a la original cuando se administra como una única inyección intramuscular, lo que respalda su intercambiabilidad y su potencial como alternativa en la práctica clínica (62).

Un estudio de fase I realizado por Diamante *et al.*(2022) (63) empleó un diseño aleatorizado, abierto, bidireccional y cruzado para evaluar la seguridad, tolerabilidad y farmacocinética (PK) de Dexa ODF en comparación con los comprimidos de Fortecortin en sujetos sanos. La investigación incluyó una visita de selección para determinar la elegibilidad de los participantes, seguida de dos visitas de tratamiento, separadas por un período de lavado de 5 a 10 días. Se administró la misma dosis a todos los sujetos en cada tratamiento, y se registraron 45 eventos adversos en 17 participantes, de los cuales aproximadamente el 50 % fueron considerados "posiblemente relacionados con el tratamiento" (14 con Dexa ODF y 12 con Fortecortin), sin diferencias significativas entre ambos tratamientos. Los resultados mostraron que los intervalos de confianza del 90 % para los tres parámetros de bioequivalencia ($C_{m\acute{a}x}$, AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$) se mantuvieron dentro del rango aceptado para la relación de medias geométricas (0.80 – 1.25), confirmando la buena tolerabilidad y bioequivalencia de Dexa ODF (8 mg de dexametasona) en comparación con los comprimidos de Fortecortin (2 × 4 mg de dexametasona). Estos hallazgos respaldan el desarrollo de Dexa ODF como una opción terapéutica innovadora para el tratamiento de afecciones respiratorias y alérgicas, incluidas situaciones de emergencia (63).

Un estudio realizado por Xiao *et al.*(64) evaluó la bioequivalencia de los comprimidos orales de acetato de dexametasona entre una formulación de prueba y una de referencia en adultos chinos sanos, tanto en ayunas como en condiciones posprandiales. Se utilizó un diseño aleatorizado, abierto, de dosis única y cruzado en dos periodos, evaluado bajo condiciones de ayuno y posprandiales. Participaron 24 sujetos en la condición de ayuno y 32 en la condición posprandial, quienes recibieron la misma dosis de las formulaciones evaluadas. La concentración plasmática del fármaco se determinó mediante LC-MS/MS y los parámetros farmacocinéticos fueron analizados utilizando el software WinNonlin 8.0. Los resultados indicaron que los parámetros farmacocinéticos obtenidos en ambas condiciones (ayuno y posprandial) se encontraban dentro del rango aceptado de bioequivalencia (80 %-125 %). Tanto en ayunas como después de la ingesta de alimentos, las formulaciones de prueba y referencia presentaron perfiles farmacocinéticos comparables, lo que confirma su bioequivalencia bajo ambas condiciones. Estos hallazgos respaldan la intercambiabilidad de ambas formulaciones en la práctica clínica (64).

1.2. Pregunta de investigación

¿Son comparables los perfiles de disolución de los medicamentos multifuente de dexametasona 4 mg comercializados en Lima-Perú frente al medicamento de referencia?

1.3. Hipótesis

Los perfiles de disolución de los medicamentos multifuente de dexametasona 4 mg comercializados en Lima, Perú son comparables con el perfil de disolución del medicamento de referencia.

1.4. Objetivos

1.4.1. Objetivo General

Comparar los perfiles de disolución del medicamento de referencia con los medicamentos multifuente nacionales e importado de tabletas de dexametasona 4 mg comercializados en Lima, Perú.

1.4.2. Objetivos Específicos

- Realizar el control de calidad del medicamento de referencia (Fortecortin 4 mg) y de los medicamentos multifuente, conforme a los métodos establecidos en la USP.
- Validar la metodología analítica a emplear en la determinación de los perfiles de disolución.
- Evaluar los perfiles de disolución del medicamento de referencia (Fortecortin 4 mg) y de los medicamentos multifuente en los tres medios de disolución (pH 1.2, 4.5 y 6.8)
- Calcular los factores de diferencia (f_1) y de similitud (f_2), así como los parámetros amodelísticos, para la comparación de los perfiles de disolución de los medicamentos multifuente con el medicamento de referencia (Fortecortin 4 mg).
- Determinar el modelo de cinética de disolución para los medicamentos multifuente y el medicamento de referencia (Fortecortin 4 mg).
- Determinar si los medicamentos multifuente de dexametasona 4 mg son elegibles para el proceso de bioexención.

II. MATERIALES Y MÉTODOS

El presente estudio se basó en un diseño no experimental, transversal y descriptivo, centrado en el desarrollo y la comparación de los perfiles de disolución de tabletas de dexametasona 4 mg de liberación inmediata, comercializadas en Perú. La investigación se estructuró en dos etapas principales.

- (I) Control de calidad de los medicamentos multifuente y de referencia
- (II) Desarrollo y comparación de los medicamentos multifuente versus el medicamento referente

Todos los procedimientos analíticos se adhirieron a las especificaciones de la monografía correspondiente de USP y guías regulatorias de FDA, EMA, OMS, DIGEMID e ICH (39,41,48,65,66).

2.1. Materiales

2.1.1. Medicamentos evaluados

Se seleccionaron cinco medicamentos multifuente (denominados A, B, C, D y E) de dexametasona 4 mg en tabletas de liberación inmediata, comercializados en el mercado peruano.

La selección se realizó mediante un muestreo por conveniencia a partir de la base de datos del Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID). Los criterios de inclusión para los medicamentos multifuente fueron (48):

- a) Contenido de dexametasona 4 mg como único principio activo en forma de tableta de liberación inmediata, de origen nacional o extranjero
- b) Fabricado por un laboratorio con certificación vigente en Buenas Prácticas de Manufactura (BPM)
- c) Comercialización bajo denominación genérica o de marca
- d) Vigencia mínima de un año antes de la fecha de caducidad al momento de la adquisición.

Los Registros Sanitarios de los productos multifuente fueron: EN-08132 (A), EN-05307 (B), EN-02976 (C), EN-04152 (D) y EE-10132 (E).

Como medicamento de referencia se utilizó Fortecortin® 4 mg tabletas de liberación inmediata (Merck, Alemania; Lote: 3404A), designado según la Resolución Directoral N° 3720-2022/DIGEMID/DPF-EEYS/MINSA (67).

Se adquirieron 100 unidades de cada producto (multifuentes y referencia) provenientes de un mismo lote, en establecimientos farmacéuticos privados (boticas o farmacias) durante enero de 2024.

2.1.2. Estándar de Referencia

Se utilizó un estándar de referencia de dexametasona (Grado USP) con Lote: R123C0. El valor de la potencia del estándar fue del 99.3 % (0.993 mg de dexametasona por mg de material), según se detalla en el **Anexo 1**.

2.1.3. Reactivos

Se utilizaron reactivos de grado analítico: fosfato monobásico de potasio (CDH, India), ácido clorhídrico 36.5-38% (J.T. Baker, USA), cloruro de potasio (TM Media, India), ácido acético glacial (CDH, India), hidróxido de sodio (J.T. Baker, USA), cloroformo ACS (J.T. Baker, USA), acetato de sodio trihidrato (TM Media, India), metanol grado HPLC (J.T. Baker, USA), etanol (J.T. Baker, USA), acetonitrilo grado HPLC (J.T. Baker, USA), diclorometano (Merck, Perú), cloruro de azul de tetrazolio (Sigma-Aldrich, USA) e hidróxido de tetrabutilamonio (Sigma-Aldrich, USA). El agua purificada se obtuvo de un sistema Milli-Q® Reference (Merck, Billerica, USA).

2.1.4. Equipos e Instrumentos

Los análisis se realizaron con equipos e instrumentos calibrados y certificados: disolutor de paletas y canastillas (Aparato 1 y 2 USP) (Distek 2100 C, USA), pH-metro (Mettler Toledo S220-K, Suiza), sistema de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) con detector UV-Vis (Agilent Technologies 1200, Alemania), espectrofotómetro UV-Vis (Agilent Technologies 8453, USA), lámpara UV (CAMAG, Suiza), campana de extracción de gases (Labconco, España), baño María (Taisite, EEUU), balanza analítica (Mettler Toledo AB54, Suiza) y baño ultrasónico (Branson, México).

El material de vidrio, incluyendo peras de extracción, cámara cromatográfica, viales de HPLC, beakers, fiolas, matraces, embudos, pipetas y probetas, fue limpiado y verificado antes de su uso.

Otros materiales incluyeron calibrador Vernier, jeringas descartables (10 ml), placas para cromatografía en capa delgada (gel de sílice), cubetas de cuarzo para espectrofotometría (0.5 cm y 1.0 cm de paso óptico), papel de filtro (Whatman Grado

41, 20 μm), filtros de jeringa (PVDF, 0.45 μm , 25 mm), membranas filtrantes (0.45 μm x 47 mm), jeringa para cromatografía, algodón, Parafilm® y material de oficina.

2.2. Localización de los Ensayos

Todas las pruebas fisicoquímicas y los estudios de perfiles de disolución se llevaron a cabo en el Laboratorio de Control de Calidad de la Universidad Peruana Cayetano Heredia (UPCH), Lima, Perú.

2.3. Métodos

2.3.1. Primera etapa: Control de calidad de los medicamentos multifuente y de referencia

Se evaluaron los aspectos técnicos y se realizaron pruebas físicas y químicas para verificar la calidad de los medicamentos multifuente y medicamento de referencia, conforme a la monografía " Dexametasona, Tabletas de Liberación Inmediata " de la USP-NF y DIGEMID (39,48).

2.3.1.1. Inspección y aspectos técnicos

De todas las muestras, se verificó el registro sanitario, número de lote y fecha de vencimiento. Adicionalmente, se realizó una inspección visual de las características físicas y de la información del etiquetado, incluyendo la verificación de los excipientes.

2.3.1.2. Pruebas físicas

Se determinó el peso promedio de 10 tabletas seleccionadas al azar de cada producto, pesándolas individualmente. Las dimensiones (diámetro y espesor) se midieron en 10 tabletas utilizando un vernier. Se calcularon los valores promedio y la Desviación Estándar Relativa (RSD%).

2.3.1.3. Pruebas químicas

2.3.1.3.1. Identificación

La dexametasona se analizó mediante cromatografía en capa fina (TLC), siguiendo los procedimientos establecidos en la USP (39,65). La fase estacionaria consistió en una placa TLC compuesta de gel de sílice, mientras que la fase móvil fue una mezcla de diclorometano y metanol en una proporción de 180:16 (v/v). La prueba se llevó a cabo en una cámara cromatográfica, la cual estaba compuesta por una cubeta de fondo plano herméticamente cerrado con

una tapa. Las muestras fueron visualizadas y detectadas utilizando una lámpara UV de 254 nm (39,65).

Se pesaron 5.0 mg de dexametasona USP, que fueron transferidos a un matraz volumétrico de 10 ml y diluidos con cloroformo hasta la marca de aforo. Luego, se realizó una segunda dilución en otro matraz volumétrico de 10 ml con cloroformo, generando así una solución estándar de 0.5 mg/ml (65).

Para la preparación de la solución de muestra, se evaporaron 10 ml de la solución de *Valoración* en un baño de agua. El sedimento resultante se disolvió en 1 ml de cloroformo, obteniendo una concentración de 1 mg/ml (65).

A continuación, se inició el proceso de TLC. Se aplicaron 10 μ l de la solución de muestra y 20 μ l de la solución estándar en el extremo inferior de la placa utilizando un capilar (39,65).

Los cromatogramas se visualizaron bajo luz UV a 254 nm (39). Se identificó un punto con una ubicación media en la solución de muestra, y se calculó su valor R_f . La identificación se consideró aceptada cuando el valor R_f del punto principal de la muestra coincidía con el de la solución estándar (65). Este valor de referencia se determinó como un promedio de diez análisis independientes, todos realizados de acuerdo con el método previamente descrito.

2.3.1.3.2. Valoración

La cuantificación se llevó a cabo mediante HPLC-UV/Vis a 254 nm. Las condiciones cromatográficas establecidas fueron las siguientes: el sistema analítico incluía un depósito de fase móvil, una bomba de alta presión, un inyector automático, una columna cromatográfica, un detector UV y un sistema de adquisición de datos (65). La fase estacionaria utilizada fue gel de sílice modificado (tipo L1), empaquetado en una columna de acero inoxidable con una longitud de 30 cm y un diámetro interno de 4.6 mm. La fase móvil consistió en una mezcla de acetonitrilo y agua en una proporción de 33:66 (v/v), la cual fue prefiltrada a través de un filtro de membrana de 0.45 μ m x 47 mm. Para acondicionar el sistema cromatográfico, se inyectaron varias alícuotas de la solución estándar, aplicando el procedimiento de inyección cinco veces. Se consideraron aceptables los criterios si el porcentaje de desviación estándar relativa (RSD) de las áreas de los picos era inferior al 3 % (ver **Anexo 2**) (39).

La solución estándar se preparó pesando aproximadamente 5 mg de dexametasona USP. Esta cantidad se transfirió a un matraz aforado de 50 ml, ajustando el volumen con un diluyente compuesto por etanol y agua en una proporción de 50:50 (v/v), lo que resultó en una concentración final de 0.1 mg/ml. Posteriormente, muestras de esta solución se colocaron en viales de HPLC utilizando jeringas de 10 ml y filtros de 25 mm con un tamaño de poro de 0.45 μm (39).

Para la preparación de las soluciones de muestra, se pulverizaron al menos diez tabletas de dexametasona en un mortero. Se pesaron 5 mg del polvo equivalente a dexametasona y se transfirieron a un matraz aforado de 50 ml. A continuación, se añadieron 30 ml de solvente, seguido de sonicación durante 2 minutos y agitación mecánica durante 30 minutos en el matraz. El matraz se completó hasta el volumen con el mismo diluyente. Una parte de la mezcla se filtró utilizando un filtro de celulosa (Grado 41, tamaño de poro: 20 μm) para obtener un filtrado claro. Las soluciones líquidas se filtraron en viales de HPLC mediante jeringas de 10 ml y filtros de 25 mm con poros de 0.45 μm (39). El experimento se realizó por duplicado para cada muestra.

Durante la preparación de las soluciones, se acondicionó tanto la columna como el detector con la fase móvil a un flujo de 1 ml/min. Se utilizaron volúmenes de inyección de 20 μL para cada solución (39). El contenido de dexametasona ($\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{FO}_5$) en las tabletas se calculó como un porcentaje utilizando la fórmula especificada en la USP (39,65), que se basa en la comparación de las áreas de los picos en las muestras y en las soluciones estándar. El límite se estableció entre el 90% y el 110% de la cantidad declarada de dexametasona (39). Además, se determinó el %RSD para evaluar el criterio definido en el Anexo 7 del Informe Técnico 992 de la OMS, que establece que el IFA en el medicamento de múltiples fuentes no debe variar más de +/- 5 % con respecto a la preparación de referencia (68).

2.3.1.3.3. Ensayo de Uniformidad de Unidades de Dosificación

Dado que las tabletas de 4 mg de dexametasona tienen características únicas debido que carece de recubrimiento, tiene una dosis inferior a 25 mg y el principio activo representa menos del 25 % del peso total de la tableta, se llevó

a cabo la uniformidad de contenido. En esta prueba, se definieron los requisitos y la cantidad de unidades (tabletas) fue de acuerdo a la USP del Capítulo General <905> Uniformidad de Unidades de Dosificación (39).

Se prepararon las siguientes soluciones de reactivos para esta prueba (65):

- Solución de cloruro azul de tetrazolio: Se pesó una cantidad equivalente a 500 mg de cloruro azul de tetrazolio, se transfirió a un matraz aforado de 100 ml, se disolvió en etanol y se completó el volumen, resultando en una solución con una concentración de 5 mg/ml.
- Solución stock de hidróxido de tetrametilamonio: Se midieron 25 ml de una solución acuosa al 40 % de hidróxido de tetrametilamonio (10 g de reactivo) y luego se transfirieron cuantitativamente a un matraz aforado de 100 ml, diluyendo hasta el volumen con agua, para obtener una concentración de aproximadamente 0.25 g/ml.
- Hidróxido de tetrametilamonio SR: Se preparó una solución de etanol (9:1) hecha de alcohol etílico y la solución stock de hidróxido de tetrametilamonio inmediatamente antes de su uso.

La solución estándar se preparó pesando aproximadamente 10 mg de dexametasona USP y disolviéndolos en 10 ml de etanol. Luego, 1 ml de esta solución se diluyó en 100 ml de etanol en una fiola de 100 ml para conseguir una concentración de 10 µg/ml. Finalmente, se vertieron 20 ml de la solución diluida en un matraz Erlenmeyer de 50 ml para la reacción colorimétrica (39).

En las soluciones muestras cada tableta de dexametasona se disolvió directamente en una pera de decantación. Se añadieron 15 ml de agua y se agitó en la pera de decantación hasta que la tableta se disolvió completamente. Se añadieron 10 ml de cloroformo y la mezcla se agitó enérgicamente para extraer la dexametasona en la fase orgánica. A una fiola de 50 ml, la fase orgánica fue filtrada pasando la fase orgánica sobre un embudo con algodón limpio con cloroformo (filtrando cada porción de la fase orgánica). Este procedimiento de extracción se repitió cuatro veces, la fase orgánica se recogió y transfirió a la fiola. Finalmente, se transfirió una porción de 5 ml de esta fase orgánica, se enrasó en una fiola de 50 ml y se evaporó por baño María hasta secar. El residuo seco se disolvió completamente en 20 ml de etanol (39).

Para la determinación colorimétrica, se tenían fiolas con solución estándar, de muestras y con 20 ml de etanol como blanco. A cada uno de estos frascos se añadieron 2 ml de solución de cloruro azul de tetrazolio y 2 ml de hidróxido de tetrametilamonio SR. Tras una agitación suave, los frascos se mantuvieron en la oscuridad durante 45 minutos para permitir el desarrollo del color (39).

Se midió la absorbancia a 525 nm de la solución estándar y de cada muestra contra el blanco. La concentración desconocida en miligramos de dexametasona ($C_{22}H_{29}FO_5$) disuelta en cada solución de muestra se determinó utilizando la absorbancia de la solución estándar y su concentración conocida con la fórmula proporcionada para la Uniformidad de Contenido en la USP (39).

2.3.1.3.4. Validación del método analítico espectrofotométrico para la cuantificación en el test de Disolución

La Norma Técnica de Salud N° 147-MINSA/2019/DIGEMID, aprobada por la Resolución Ministerial N° 234-2019/MINSA, se alinea con la ICH Q2(R1), al indicar que las técnicas analíticas de referencia farmacopeicas no requieren una validación completa, porque se asume que han sido validadas por la fuente original (69,70).

En el contexto de los perfiles de disolución, el objetivo principal no es la cuantificación absoluta, sino la comparación del desempeño del producto. Por ello, es crucial demostrar que el método es reproducible y discriminatorio (71). Este propósito se logra principalmente a través de la validación de parámetros como la linealidad, precisión y exactitud. Tanto la FDA y la EMA respaldan este enfoque, señalando que el objetivo de la disolución es evaluar el desempeño del producto y su calidad de lote a lote (42, 50). En este sentido, la evaluación de la linealidad, exactitud y precisión es fundamental para garantizar que el método es adecuado para su propósito comparativo.

El método desarrollado fue validado para linealidad a través de una curva de calibración. Se prepararon soluciones estándar mediante la pesada de aproximadamente 11 mg de dexametasona USP, que se disolvieron en 10 ml de etanol. Posteriormente, se transfirió 1 ml de esta solución a un matraz volumétrico de 25 ml y se completó con etanol hasta la marca, obteniendo así una solución estándar con una concentración de 44 $\mu\text{g/ml}$, considerada como el 100%. A partir de esta solución, se realizaron diluciones con etanol para obtener

soluciones estándar en diferentes niveles de concentración: 6.25%, 12.5%, 25%, 50%, 100% y 120%. Las absorbancias de las soluciones reaccionadas a diferentes concentraciones se determinaron por triplicado utilizando un espectrofotómetro de absorción visible a 525 nm.

La linealidad se determinó utilizando una curva de calibración de seis niveles en el rango de 2.76-53.00 µg/ml. La linealidad se evaluó en función de la relación absorbancia-concentración, estableciendo la ecuación de la línea de calibración ($y = a + bx$) y el coeficiente de determinación (R^2). Se llevó a cabo una prueba de bondad de ajuste, y los criterios de aceptación para la linealidad fueron: un coeficiente de determinación ($R^2 \geq 0.98$), un error relativo de la regresión $\leq 2.0\%$, un RSD de factores de respuesta $\leq 2.0\%$ y conformidad con la prueba de Cochran ($G_{\text{exp}} \leq G_{\text{tabla}}$) (72).

La exactitud del método se analizó utilizando el método de adición estándar, en el que se prepararon muestras en tres niveles de concentración 2.76, 26.50 y 53.00 µg/ml. La concentración de estas muestras se determinó por interpolación en las curvas de calibración y se calcularon por triplicado los porcentajes de recuperación para cada concentración. Se aplicó la fórmula de recuperación de preparación en las tres concentraciones diferentes, con criterios de aceptación establecidos entre 97.0% y 103.0%. La significancia del porcentaje de recuperación se comparó con la recuperación teórica del 100% ($t_{\text{exp}} \leq t_{\text{tabla}}$) mediante la prueba t de Student, y se verificó la conformidad del porcentaje de recuperación con la prueba de Cochran ($G_{\text{exp}} \leq G_{\text{tabla}}$) (72).

La precisión del método fue validada considerando tanto la repetibilidad como la precisión intermedia. La repetibilidad se evaluó mediante el %CV de las concentraciones encontradas tras realizar el análisis cinco veces de las soluciones preparadas en los puntos bajo, medio y alto de 2.76, 26.50 y 53.00 µg/ml dentro del rango lineal. Por otro lado, la precisión intermedia se estimó determinando la reproducibilidad entre días y analistas. Para ello, dos analistas llevaron a cabo el método en tres días diferentes, cada uno con tres réplicas a un nivel de concentración nominal de dexametasona de 25.1 µg/ml. Los criterios de aceptación predeterminados fueron: RSD (%) $\leq 3.0\%$ para la repetibilidad y RSD (%) $\leq 6.0\%$ para la precisión intermedia (72).

2.3.1.3.5. Prueba de disolución

La evaluación de la disolución de tabletas de dexametasona se llevó a cabo utilizando el Aparato 1 (Aparato con Canastilla). Este equipo está compuesto por un recipiente cilíndrico con tapa, un motor, un eje motriz y una cesta cilíndrica de alambre. El recipiente tiene un volumen de 1.0 litro y se mantuvo a una temperatura de 37.0 ± 0.5 °C. Se aseguró un movimiento adecuado y uniforme del baño termostático para mantener la temperatura del medio de disolución constante (65). Luego, se introdujo en el recipiente un volumen específico del medio utilizado, en este caso, 500 ml de una solución de ácido clorhídrico y agua. El medio de disolución consistió en una solución de ácido clorhídrico, que se preparó diluyendo 5 ml de ácido clorhídrico con agua hasta 500 ml (39).

Para la preparación de la solución estándar, se pesó 10 mg de Dexametasona USP, se colocó en una fiola y se disolvió con etanol hasta 10 ml. Luego, se tomó 1 ml y se transfirió a un fiola de 100 ml y se enrasó con etanol para obtener una concentración de 10 µg/ml. Posteriormente, se transfirió 20 ml de la solución a un matraz Erlenmeyer de 50 ml (39).

En las muestras, se disolvió cada unidad de dosis, se introdujeron primero 500 ml del medio de disolución previamente termostatado en el recipiente del Aparato 1. A continuación, se colocó cuidadosamente una tableta en la cesta para que se disolviera con el medio de disolución. El aparato se agitó a una velocidad de 100 rpm durante 45 minutos. Al finalizar el tiempo, se retiró una muestra de 25 ml del medio de disolución, tomada de una porción intermedia entre la superficie del medio y la parte superior de la cesta, asegurándose de que estuviera a más de 1 cm de la pared del recipiente. Esta alícuota se transfirió a una pera de decantación de 100 ml. Se añadió 15 ml de cloroformo y la mezcla se agitó vigorosamente para extraer la dexametasona en la fase orgánica. La fase de cloroformo se transfirió a un matraz Erlenmeyer, evitando la fase acuosa. La extracción con cloroformo se repitió tres veces sobre la fase acuosa restante en la pera de decantación, agrupándose todos los extractos de cloroformo en el mismo matraz Erlenmeyer. El extracto se evaporó hasta sequedad utilizando un baño de vapor, y el residuo seco se disolvió completamente en 20 ml de etanol (39). La determinación de la dexametasona disuelta se llevó a cabo mediante un

método colorimétrico y se utilizó un espectrofotómetro de absorción visible a 525 nm (39).

La concentración de dexametasona disuelta ($C_{22}H_{29}FO_5$) en el medio se calculó comparando la absorbancia de las soluciones con la de la solución estándar. Se determinó el porcentaje de dexametasona disuelta en relación con el contenido declarado (Q) para cada formulación (39). Los criterios de aceptación se establecieron según el USP, Capítulo General <711> Disolución. Las unidades se consideran conformes si al menos el 75 por ciento de la dexametasona se ha disuelto en 45 minutos y no más del 90 por ciento en 90 minutos. Si no se cumple con los criterios en la primera etapa (S_1), se aplicarán etapas posteriores del proceso de la USP (65).

Tabla 2. Criterio de aceptación para la disolución (65)

Etapa	Nº de unidades analizadas	Criterio
S_1	6	Ninguna unidad es menor que $Q + 5\%$ siendo Q igual al 70%.
S_2	6	El promedio de 12 unidades (S_1+S_2) es igual o mayor que Q y ninguna unidad es menor a $Q - 15\%$.
S_3	12	El promedio de 24 unidades ($S_1+S_2+S_3$) es igual o mayor que Q, no más de 2 unidades son menores que $Q-15\%$ y ninguna unidad es menor que $Q - 25\%$.

2.3.2. Segunda parte: Desarrollo y comparación de los medicamentos multifuente versus el medicamento referente

El estudio de bioexención (Biowaiver) se fundamentó en las directrices establecidas por la guía de la EMA titulada “Guideline on the Investigation of Bioequivalence” (50), guía ICH titulada “Bioequivalence for immediate release solid oral dosage forms M13A” (53), el Capítulo General <1090> de la USP "Assessment of Drug Product Performance, Bioavailability, Bioequivalence, and Dissolution" (65) y la guía FDA titulada "Waiver of *In Vivo* Bioavailability and Bioequivalence Studies for

Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System" (66).

2.3.2.1. Desarrollo de Perfiles de Disolución Comparativos

La disolución de los medicamentos de prueba y de referencia se comparó utilizando el método de disolución según la USP-NF y la guía de la EMA, ICH y FDA (50,53,65,66). La prueba se realizó en el aparato 1 de la USP (aparato de canasta) y el volumen del medio de disolución fue de 900 ml en cada vaso a $37,0 \pm 0,5^\circ\text{C}$, y la velocidad de rotación fue de 100 rpm (39).

Para estudiar el efecto del pH, se seleccionaron tres medios de disolución separados: solución de ácido clorhídrico a pH 1.2, buffer de acetato de sodio a pH 4.5 y buffer de fosfato de potasio a pH 6.8. La preparación de los medios siguió los procedimientos generales de la USP para reactivos, donde los reactivos cristalinos se secaron a $110^\circ\text{--}120^\circ\text{C}$ (excepto el acetato de sodio trihidratado). Las soluciones y los medios se almacenaron en botellas de vidrio resistentes a la luz, impermeables y químicamente resistentes para mantener la estabilidad de las soluciones (65).

Los buffers se prepararon según la USP-NF (65):

- **Buffer de pH 1.2:** Se preparó un volumen de 200 ml. Se diluyó la solución de cloruro de potasio 0.2 M (14.91 g/L) con 85 ml de HCl 0.2 M y agua hasta enrasarlo. Finalmente, se leyó el pH utilizando un medidor de pH y, cuando fue necesario, se añadió KOH 0.1 N para ajustar al pH deseado cuando fue necesario (65).
- **Buffer de pH 4.5:** Se preparó un volumen de 1000 ml. Se pesaron 2.99 g de acetato de sodio trihidratado, que se transfirieron a un matraz volumétrico de 1000 ml. Se agregaron 14 ml de ácido acético glacial, se disolvieron los reactivos, se añadió agua hasta volumen y se mezcló. Finalmente, se midió el pH y, cuando fue necesario, se corrigió con NaOH 0.2 M utilizando el potenciómetro (65).
- **Buffer de pH 6.8:** Se preparó un volumen de 200 ml. Se colocaron 50 ml de fosfato monobásico de potasio 0.2 M (27.22 g/L) en un matraz volumétrico de 200 ml. Luego, se añadieron 22.4 ml de NaOH 0.2 M y se enrasó con agua. Finalmente, se midió el pH y, cuando fue necesario, se ajustó con solución de ácido fosfórico al 20% (65).

Para la preparación de la solución estándar, se pesaron 44 mg de dexametasona USP y se disolvió en 100 ml de etanol. Posteriormente, se tomó 1 ml de la solución inicial y se transfirió una fiola de 100 ml para enrasarlo con etanol hasta alcanzar una concentración final de 4.4 µg/ml. Después, se tomó una cantidad de 10 ml de la solución obtenida y se trasladó a un matraz Erlenmeyer de 50 ml.

Para el procedimiento de disolución, se utilizaron doce tabletas de cada lote del medicamento de referencia y multifuente. Una tableta individual se colocó aleatoriamente en cada vaso de disolución conteniendo 900 ml del medio correspondiente previamente termostatzado y estuvo a una velocidad de 100 rpm. Se tomaron alícuotas de 10 ml de cada vaso en los siguientes puntos de tiempo: 5, 10, 15, 30, 45 y 60 minutos. Las muestras se tomaron desde una zona intermedia entre la superficie del medio y la parte superior de la canastilla, no más cerca de 1 cm de la pared del vaso (39). Se realizó sin reposición en el volumen de medio debido que el volumen retirado representaba menos del 10% del volumen total del medio (65).

La preparación de las soluciones muestra para el análisis cuantitativo (extracción, evaporación y redisolución del residuo) se realizó sobre cada alícuota muestreada de acuerdo con el procedimiento detallado en la sección de *Prueba de disolución* (39). El análisis cuantitativo de dexametasona en cada solución muestra se realizó mediante el método colorimétrico validado, siguiendo el procedimiento descrito en la sección de *Validación del Método Analítico* a 525 nm.

A partir de las concentraciones de dexametasona determinadas, se calcularon los porcentajes de principio activo disuelto en cada punto de tiempo para cada vaso, obteniendo así los perfiles de disolución individuales. Se calcularon los perfiles de disolución promedio para cada lote y medio, junto con la desviación estándar y el % CV en cada punto de tiempo (66).

2.3.2.2. Comparación de Perfiles de Disolución: Enfoques Estadísticos

Para determinar la similitud o diferencia entre los perfiles de disolución de los medicamentos multifuente frente al medicamento de referencia, se emplearon los enfoques modelo independiente y modelo dependiente recomendados por las agencias regulatorias internacionales como FDA y EMA (66,73).

2.3.2.2.1. Modelo independiente

a) Evaluación de f_1 y f_2

Se estableció la equivalencia *in vitro* entre medicamentos multifuente y medicamento de referencia mediante la comparación de sus perfiles de disolución, conforme a las recomendaciones de la FDA y la EMA (66,73), se utilizó el método basado en el cálculo de los factores de diferencia (f_1) y de similitud (f_2). En las ecuaciones, R_t representa el valor de disolución promedio del lote de referencia en el tiempo t , mientras que T_t corresponde al valor de disolución promedio del lote de prueba en el tiempo t y n indica el número de puntos de muestreo.

- **El factor de diferencia (f_1)**

El factor de diferencia (f_1) se utiliza para calcular la diferencia porcentual entre las curvas de disolución en cada punto de tiempo. Constituye una medida del error relativo promedio entre las curvas (48). La ecuación para su cálculo se presenta en la **Figura 8**.

$$f_1 = \left\{ \frac{\sum_{t=1}^n |R_t - T_t|}{\sum_{t=1}^n R_t} \right\} 100$$

Figura 8. Ecuación de f_1 (73)

- **El factor de similitud (f_2)**

El factor de similitud (f_2) se utiliza para medir la similitud entre los perfiles de disolución porcentual de las curvas (73). Su cálculo implica una transformación logarítmica de la suma de los cuadrados de las diferencias, según se muestra en la **Figura 9**.

$$f_2 = 50 \cdot \log \left(\frac{1}{\sqrt{1 + \frac{\sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2}{n}}} \cdot 100 \right)$$

Figura 9. Ecuación de f_2 (73)

Los resultados de f_1 y f_2 obtenidos para cada producto (muestra y referencia) y medio de disolución se evalúan de acuerdo con los criterios de aceptación detallados en la **Tabla 3**.

Si existe una incongruencia entre los resultados de f_1 y f_2 , el factor f_2 es el que prevalece para determinar la similitud. Se considera que un medicamento multifuente es aceptable como intercambiable si los valores de f_1 y f_2 se encuentran dentro del rango aceptable en los tres medios de disolución evaluados (pH 1.2, 4.5 y 6.8) (66,73).

Tabla 3. Criterio de aceptación de f_1 y f_2 (66)

Parámetro	Valor	Resultado
f_1	0-15	Conforme
f_2	50-100	Conforme

b) Parámetros Amodelísticos complementarios

Se calcularon parámetros amodelísticos como la Eficiencia de Disolución (ED) y el Tiempo Medio de Disolución (TMD) para cada formulación (medicamento multifuente y referencia) en cada medio de disolución. Estos parámetros se utilizaron posteriormente para una comparación estadística con el fin de determinar si existían diferencias significativas entre las formulaciones (73).

- **La eficiencia de disolución (ED)**

La Eficiencia de Disolución (ED) cuantifica la extensión de la disolución del fármaco dentro de un intervalo de tiempo definido. Refleja la eficiencia de la formulación para disolverse; un valor alto de ED generalmente indica una liberación y disolución inicial rápida del principio activo.

La ED se calcula utilizando el método trapezoidal para determinar el Área Bajo la Curva (AUC) del perfil de porcentaje disuelto acumulado versus tiempo (73). Como se muestra en la **Figura 10**, la fórmula para el cálculo de la eficiencia de disolución (ED) está basada en dos parámetros clave como AUC_0^T que representa el área bajo la curva de disolución hasta el tiempo T, mientras que $Q_{100} \cdot T$ corresponde al área del rectángulo que indica el 100% de disolución en el mismo punto temporal.

$$\%ED = \frac{AUC_0^T}{Q_{100} \cdot T} \cdot 100$$

Figura 10. Ecuación de ED% (73)

- **El tiempo medio de disolución (TMD)**

El Tiempo Medio de Disolución (TMD) es un parámetro que refleja la velocidad a la que el fármaco se disuelve. Un valor menor de TMD indica una velocidad de liberación más rápida del principio activo. Su cálculo se basa en las curvas de porcentaje disuelto acumulado en función del tiempo (73).

La **Figura 11** muestra la ecuación para el cálculo del tiempo medio de disolución (TMD). En esta fórmula, ΔQ_i es la cantidad de fármaco que se disuelve en cada intervalo, mientras que t_i representa el punto medio de los tiempos de muestreo. Finalmente, Q_∞ se define como la cantidad máxima de fármaco disuelto.

$$TMD = \frac{\sum[t_i \cdot \Delta Q_i]}{Q_\infty}$$

Figura 11. Ecuación de TMD (73)

Una vez obtenidos los valores de ED y TMD, se realizó el análisis estadístico correspondiente para la comparación entre formulaciones.

2.3.2.2.2. Modelo Dependiente

Para examinar si los comportamientos de disolución de los medicamentos multifuente y medicamento referente son similares, se aplica un enfoque modelo dependiente. Este enfoque implica el ajuste de modelos cinéticos matemáticos a los datos experimentales de disolución (73).

Para determinar la forma de la curva y el comportamiento cinético de la liberación del fármaco, se emplearon modelos comúnmente utilizados en perfiles de disolución, tales como el de orden cero, primer orden, Higuchi, Hixson-Crowell y la función de Weibull. Estos modelos, cuyas ecuaciones se presentan en la **Tabla 4**, no solo permiten comprender el mecanismo de liberación, sino que sus parámetros son fundamentales para predecir el comportamiento *in vivo* del fármaco, lo que facilita la evaluación de la equivalencia terapéutica entre formulaciones.

La selección del modelo más adecuado se realizó inicialmente para el medicamento de referencia. Para ello, se utilizaron el Criterio de Información de Akaike (AIC), un parámetro para la discriminación de modelos, y el coeficiente de determinación (R^2). Un ajuste al modelo se consideró más adecuado si el valor de AIC era menor y el valor de R^2 era más cercano a la unidad. Además, se compararon los parámetros

cinéticos obtenidos de los medicamentos multifuente con el medicamento de referencia que compartían el mismo modelo cinético (73).

Tabla 4. Ecuaciones de modelos matemáticos (73)

Modelo	Ecuación
Orden cero	$Q = K_o (t - t_o)$
Orden uno	$\ln(Q_\infty - Q) = \ln Q_\infty - K_d (t - t_o)$
Higuchi	$Q = Kd (t - t_o)^{1/2}$
Hixson-Crowell	$Q = Q_\infty - [Q_\infty^{\frac{1}{3}} - Kd.t]^3$
Función de Weibull (sin base fisicoquímica)	$Q = Q_\infty [1 - e^{-((\frac{t-t_o}{t_d})^\beta)}]$
Criterio de Información de Akaike (AIC).	$AIC = n \times \ln(SSQ) + 2p$

Q: es la cantidad de fármaco disuelto a cada tiempo, **Q_∞:** es la cantidad de fármaco disuelto a tiempo infinito, **(Q_∞ - Q):** es la cantidad de fármaco remanente en el lugar de disolución, **K_d:** es la constante de disolución, **t_o:** es el período de latencia o tiempo que tarda en iniciarse el proceso de disolución, **t_d:** es el tiempo que tarda en disolverse el 63.2% de la dosis, **β:** es un parámetro de forma, adimensional, **n:** es el número de pares de datos experimentales empleados en el ajuste, **SSQ:** es la suma de los cuadrados de los residuales, **p:** es el número de parámetros de la función de ajuste.

2.4. Procesamiento de Datos y Análisis Estadístico

Los datos registrados se capturaron en cuadernos de laboratorio, se transfirieron y organizaron en hojas de cálculo electrónicas (Microsoft Excel, 2019). Esto se utilizó para realizar estadísticas descriptivas simples (media, desviación estándar, %RSD y %CV), resumen de resultados y generación inicial de gráficos.

Todo el análisis estadístico inferencial se realizó utilizando el software estadístico R (versión 2024.12.1) con la interfaz de RStudio. Este software permitió el uso de las medidas correctas de estadística (diferencias de medias y ANOVA), necesarias para respaldar la conclusión de este estudio.

Se evaluaron los supuestos de las pruebas paramétricas mediante normalidad (Shapiro-Wilk) y homogeneidad de varianzas (Levene). En caso de desviaciones de estos supuestos, se aplicaron transformaciones de datos relevantes o pruebas no paramétricas apropiadas. Un valor $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo para todas las pruebas de hipótesis.

III. RESULTADOS

3.1. Primera etapa: Control de calidad de los medicamentos multifuente y de referencia: Aspectos técnicos, físicos y químicos

Los medicamentos en estudio fueron identificados mediante letras. El medicamento R representó el medicamento de referencia, los medicamentos multifuente nacionales estuvieron rotulados con las letras A, B, C y D y el medicamento importado con la letra E. Posteriormente, se procedió a la revisión del número de lote, la fecha de caducidad y el registro sanitario correspondientes a cada medicamento. Tal como se evidencia en la **Tabla 5**, todos los medicamentos cumplieron con los criterios establecidos por DIGEMID.

Tabla 5. Aspectos técnicos de los medicamentos multifuente y referencia

Medicamento	Registro Sanitario	Lote	Fecha de vencimiento
R	48670*	3404 ^a (Alemania)	06/2026
A	EN-08132	2083703 (Perú)	08/2026
B	EN-05307	20575493 (Perú)	05/2026
C	EN-02976	2061693 (Perú)	06/2026
D	EN-04152	2080393 (Perú)	08/2026
E	EE-10132	NT20261 (India)	06/2025

*Registro sanitario de la Agencia Suiza de Productos Terapéuticos (Swissmedic).

La **Tabla 6** presenta una descripción detallada de las propiedades físicas y los excipientes de los medicamentos multifuente y de referencia. En cuanto a las propiedades físicas, se constató que todos los medicamentos tenían la forma circular. Respecto al color, el medicamento referente (R) e importado (E) mostraron una coloración blanca, mientras que los medicamentos multifuente nacionales exhibieron una variedad de tonos. Se observó la presencia de una ranura en una de las caras en los medicamentos A, B, E y R; y un grabado en el medicamento referente (R).

El análisis cualitativo de los excipientes reveló similitudes y diferencias entre las formulaciones. La lactosa monohidrato y el estearato de magnesio fueron excipientes comunes para todos los medicamentos evaluados. La celulosa microcristalina fue un excipiente predominante y estuvo presente en todos los productos, excepto en D; mientras que el almidón de maíz estuvo presente en los medicamentos A, E y R. El talco estuvo presente solo en el medicamento importado (E).

Tabla 6. Descripción de las características físicas y excipientes

Medicamento	Características físicas	Excipientes
R	Comprimido de color blanco, redondo, con una ranura y presenta un grabado “EM28” en una cara y liso por la otra cara.	Lactosa monohidrato, almidón de maíz, celulosa microcristalina, crospovidona y estearato de magnesio.
A	Comprimido de color anaranjado pálido, redondo, con una ranura en una de sus caras.	Lactosa monohidrato modificada, almidón glicolato de sodio (tipo A), almidón de maíz, celulosa microcristalina, dióxido de silicio coloidal, colorante laca amarillo FD&C N° 6 CI15985, estearato de magnesio
B	Comprimido de color menta, redondo, con una ranura en una de sus caras.	Lactosa monohidrato (modificada), almidón glicolato de sodio (Tipo A), celulosa microcristalina (Tipo 200), color D&C amarillo N ^a 10 laca aluminica C.I. 47005, color FD&C Azul N ^a 1 laca aluminica C.I. 42090, lauril sulfato de sodio, estearato de magnesio.
C	Comprimido de color melón, redondo.	Lactosa monohidrato (modificado), almidón glicolato de sodio (Tipo A), estearato de magnesio, colorante laca amarilla FD&C N ^a 6 CI 15985, celulosa microcristalina.
D	Comprimido de color azul, redondo.	Lactosa monohidrato (modificado), almidón glicolato de sodio (Tipo A), estearato de magnesio, colorante laca aluminica azul FD&C N ^a 2 (CI 73015).
E	Comprimido de color blanco, redondo, con una ranura en una de sus caras.	Lactosa monohidrato (modificado), almidón de maíz, talco purificado, estearato de magnesio, sílice coloidal anhidra, almidón glicolato de sodio (Tipo A), celulosa microcristalina y agua purificada.

En las pruebas físicas, se analizó diez tabletas por cada tipo de medicamento y los datos individuales se detallan en el **Anexo 3**. Posteriormente, para cada análisis, se determinó el promedio y la desviación estándar relativa (RSD %) del peso y las dimensiones, cuyos valores se presentan en la **Tabla 7**. El peso de las tabletas para los medicamentos multifuente y medicamento de referencia estuvo entre 100.67 mg y 308.22 mg. En cuanto a las dimensiones, el diámetro varió entre los valores de 4.12 mm a 7.94 mm y el grosor estuvo dentro los rangos de 1.49 mm a 3.62 mm.

Los datos mostraron baja variabilidad en el peso y dimensiones entre las tabletas producidas por un laboratorio determinada. Esto se reflejaba en un $RSD \leq 0.90\%$, lo que indicaba buena uniformidad entre las tabletas del mismo lote. Sin embargo, el análisis ANOVA mostró una diferencia significativa ($p < 0.05$) en peso y dimensiones cuando se compararon los lotes de los diferentes medicamentos. Estos resultados son relevantes porque demuestran la diferencia en las características físicas de las tabletas entre laboratorios y nos sugirieron una posible diferencia entre formulaciones.

Tabla 7. Resultados de las pruebas físicas: peso promedio y dimensiones

Medicamento	Peso promedio (mg) (RSD) ^a	Dimensiones (mm) (RSD) ^a	
		Diámetro	Espesor
R	200.93 (0.58%)	7.09 (0.16%)	1.59 (0.16%)
A	308.22** (0.86%)	7.11 (0.17%)	3.62** (0.30%)
B	100.67** (0.82%)	4.12** (0.42%)	1.69 (0.64%)
C	283.39** (0.79%)	7.09 (0.16%)	2.19** (0.54%)
D	282.74** (0.36%)	7.94** (0.15%)	2.42** (0.62%)
E	106.96** (0.82%)	5.65** (0.44%)	1.49 (0.79%)

^a Dimensiones expresadas como media (n=10), RSD (n=10)

** $p < 0.05$ indica una diferencia significativa en el parámetro entre el producto de referencia (R) y el medicamento multifuente.

La prueba de Identificación se llevó a cabo mediante cromatografía de capa fina (TLC), con la visualización de las manchas bajo la onda corta de una lámpara UV a 254 nm, tal como se ilustra en la **Figura 12**. Además, se presentaron los datos de la distancia en cm desde la línea de referencia hasta el extremo superior de la mancha y el valor de R_f para cada medicamento en la **Tabla 8**. Los datos de la distancia para cada repetición de siembra se detallan en el **Anexo 4**.

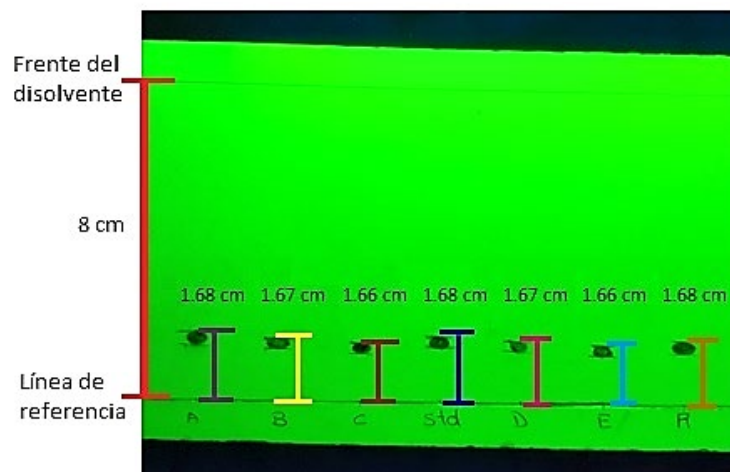


Figura 12. Cromatoplaqa de dexametasona vista en lampara ultravioleta a 254 nm. Para la evaluación de la identificación, se analizaron los valores de distancia del punto del estándar USP y se verificó la distribución de estos valores mediante la prueba de Shapiro-Wilk. Con las distancias del punto de todos los medicamentos, se calculó R_f del medicamento referente para compararlo con los valores de R_f de los medicamentos multifuente evaluados.

La totalidad de las muestras de medicamentos analizados fueron conformes según las especificaciones de identificación por TLC en la USP-NF. Este cumplimiento resultó esencial para confirmar la autenticidad y la composición correcta del principio activo, asegurando de este modo la calidad e identidad de las tabletas.

Tabla 8. Valores de R_f de las muestras y estándar de dexametasona

Muestra	Distancia del punto (cm)	Valor de R_f^b	Cumple*
Estándar USP	1.66 ± 0.037^a	0.21	-
R	1.68 cm	0.21	Sí
A	1.68 cm	0.21	Sí
B	1.67 cm	0.21	Sí
C	1.66 cm	0.21	Sí
D	1.67 cm	0.21	Sí
E	1.66 cm	0.21	Sí

*Especificación USP-NF, el valor R_f de la mancha principal de la solución muestra corresponde al de la solución estándar.

^a Los datos se representan como media ($n=10$) \pm DE.

^b La distancia recorrida por el disolvente es de 8 cm.

Los resultados de la prueba de valoración fueron determinados mediante HPLC. La preparación y lectura de muestras fue por duplicado para cada medicamento y los detalles en el **Anexo 5**. La estimación promedio de dexametasona por tableta se presenta en la **Tabla 9**. Los resultados obtuvieron una desviación estándar relativa (RSD) \leq 1.00%, lo que indicó una distribución homogénea en la concentración del ingrediente activo en las tabletas de un mismo lote.

El contenido de dexametasona en todas las muestras de medicamentos probados estuvo dentro de las especificaciones (90.0% a 110.0%) de la USP-NF. El medicamento de referencia (R) y los medicamentos multifuente nacionales (A, B, C, D) presentaron un porcentaje de cantidad declarada entre 96.4% y 97.8% de dexametasona; en cambio, el medicamento importado (E) presentó un valor de 93.3% de la cantidad declarada. Además, se confirmó que ningún medicamento multifuente presente una diferencia mayor del 5% frente al medicamento referente según el criterio definido en el Anexo 7 del Informe Técnico 992 de la OMS.

El análisis estadístico mediante ANOVA reveló una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$) para el medicamento E al compararlo con el medicamento de referencia (R), lo que podría implicar en una dosis subterapéutica del primero.

Tabla 9. Valoración del contenido de dexametasona 4 mg en tabletas

Medicamento	Cantidad	Resultados		
	declarada (mg/tab)	Cantidad (mg/tab)	Cantidad declarada de dexametasona(%) ^b	Cumple*
R	4 mg	3.88 (0.36%)	97.0	Sí
A	4 mg	3.91 (0.20%)	97.8	Sí
B	4 mg	3.86 (0.88%)	96.4	Sí
C	4 mg	3.90 (0.50%)	97.4	Sí
D	4 mg	3.88 (0.86%)	97.3	Sí
E	4 mg	3.73 (0.54%)	93.3**	Sí

*Especificación USP-NF, el criterio de aceptación está entre los valores de 90.0%–110.0%.

^a Valores expresados como media de cantidad de dexametasona disuelto (RSD, n = 4).

^b Cantidad declarada de dexametasona (%) con respecto a la concentración teórica.

** $p < 0.05$ indica una diferencia significativa en el parámetro entre el producto de referencia (R) y el medicamento multifuente.

Para la prueba de uniformidad, se empleó diez unidades posológicas por muestra para todos los medicamentos y los datos individuales se detallan en el **Anexo 6**.

La **Tabla 10** presenta los Valores de Aceptación (AV) obtenidos. Los valores de AV para todos los medicamentos analizados fueron aprobados, comprendidos en un rango entre 0.33 y 2.54. También, se realizó un análisis de varianza (ANOVA) con los promedios de cada medicamento y no hubo una diferencia estadística significativa entre el medicamento de referencia y los medicamentos multifuente ($p \geq 0.05$).

Por lo tanto, el AV bajo confirmó la eficacia del proceso de manufactura en la distribución homogénea del principio activo, a pesar de un porcentaje de cantidad de dexametasona bajo en el lote del medicamento importado (E).

Tabla 10. Uniformidad de dosis por contenido para dexametasona de 4 mg

Medicamento	\bar{X} (RSD) ^a	AV	Cumple ($AV \leq L1$) [*]
R	99.28 (0.138 %)	0.33	Sí
A	98.70 (1.071%)	2.54	Sí
B	98.44 (0.960%)	2.27	Sí
C	98.94 (0.877 %)	2.08	Sí
D	98.62 (0.973%)	2.30	Sí
E	98.29 (0.953%)	2.25	Sí

* Especificación USP-NF, siendo AV menor o igual a L1.

^a Valor expresado por la media, RSD (%) (n=10).

** $p < 0.05$ indica una diferencia significativa en el parámetro entre el producto de referencia (R) y el medicamento multifuente.

La validación del método analítico de cuantificación empleado para el test de disolución comprendió la determinación de linealidad, precisión y exactitud. Este proceso involucró preparar una solución madre estándar a una concentración teórica del 100% (44 µg/ml). Según esto, se realizaron diluciones para producir soluciones estándar al 6.25%, 12.5%, 25%, 50%, 100% y 120%, con un intervalo de 2.76 a 53.00 µg/ml. Los datos de linealidad, se presentan en la **Tabla 12**, indicaron que este parámetro se cumplió en el rango investigado (2.76-53.00 µg/ml). La curva de calibración está representada gráficamente en la **Figura 13** y los datos de validación detallado en el **Anexo 7**.

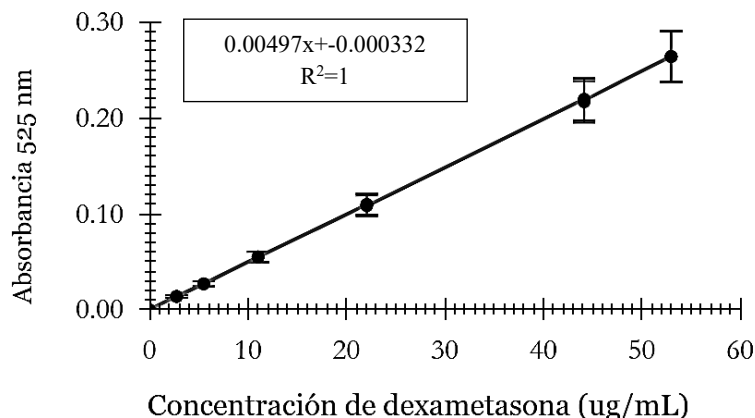


Figura 13. Gráfica de correlación de la concentración de dexametasona (ug/ml) vs absorbancia a 525 nm

El análisis estadístico de la regresión lineal demostró indicadores de alta calidad, incluyendo un coeficiente de determinación (R^2) superior a 0.999, un error relativo por regresión inferior al 2%, y %CV de los factores de respuesta también menor al 2%. Adicionalmente, la prueba G de Cochran resultó aceptable ($G_{exp} \leq G_{tabla}$), lo que confirmó la homogeneidad de las varianzas y respaldó la linealidad del modelo. En conjunto, estos hallazgos demostraron una excelente correlación lineal entre la respuesta instrumental y la concentración del analito en el intervalo evaluado.

Tabla 11. Linealidad del método analítico

Muestra	Rango(ug/ml)	r^2	Error relativo debido a regresión (%)	Factores de respuesta CV (%)	Prueba de Cochran ^a
Estándar	2.76 - 53.00	1.000	0.852	0.897	0.458

^a Valor de G en la tabla es 0.616.

La precisión de este método demostró que estaba de acuerdo con los criterios. Los resultados se muestran en la **Tabla 12** y con más detalle en el **Anexo 7**. La recuperación promedio fue del 99.9%, que se encontró dentro del rango de aceptación (90.0% - 110.0%); y la dispersión de los resultados fue por debajo del límite establecido del 3.0%. Además, la prueba t de Student no reveló diferencias estadísticamente significativas entre la recuperación promedio y el valor teórico ($t_{exp} \leq t_{tabla}$), confirmando la ausencia de sesgo sistemático. Asimismo, la prueba G de Cochran ($G_{exp} \leq G_{tabla}$) verificó la homogeneidad de las varianzas, lo cual respaldó la validez de la evaluación de la exactitud del método.

Respecto a la precisión del método, se evaluó la repetibilidad y precisión intermedia, se obtuvieron resultados satisfactorios que se detallan en la **Tabla 12** y los datos individuales de ambas evaluaciones se presentan en el **Anexo 7**. Los resultados de repetibilidad mostraron un %CV consistentemente inferior al límite del 3.0%. La precisión intermedia se evaluó analizando una solución a 25.1 µg/ml durante tres días por dos analistas diferentes y el resultado fue un valor menor al límite establecido del 6.0% (%CV= 0.395%). Estos hallazgos, confirmaron la alta reproducibilidad del método analítico bajo diversas condiciones operativas.

Tabla 12. Exactitud y precisión del método analítico para dexametasona 4 mg

Nivel de concentración (ug/ml)	Exactitud			Precisión	
	Recuperación (%), CV (%) ^a	t _{exp} ^b	Prueba de Cochran ^c	Repetibilidad, CV (%) ^d	Precisión intermedia CV (%) ^e
2.76				2.776 (1.133%)	
26.50	99.873 (0.928%)	0.410	0.4963	26.682 (0.659%)	0.395
53.00				53.338 (0.731%)	

^a Recuperación (%) respecto a la concentración teórica, %CV (n=3).

^b Valor de t en la tabla es 4.303.

^c Valor de G en la tabla es 0.8709

^d Repetibilidad, % CV (n=3).

^e Nivel de concentración es 25.1 ug, %CV para tres días diferentes y dos analistas.

Dado que no presenta una especificación de prueba de rendimiento USP en su etiqueta, todos los medicamentos fueron sometidos a la prueba de disolución 1. Los resultados de porcentaje de liberación promedio se reportan en la **Tabla 13** y con más detalles en el **Anexo 8**. Los resultados demostraron que los medicamentos A, B, C, D y R pasaron los criterios de aceptación para la etapa S₁ de la prueba de disolución. Mientras tanto, el medicamento importado (E) cumplió las condiciones para la etapa S₂.

Con respecto a la variabilidad, aquellos medicamentos que recibieron aprobación en la etapa S₁ (R, A, B, C y D) presentaron valores de % RSD inferiores al 1% (< 1%) en el

muestreo final, por lo que se observó una baja variabilidad entre unidades de cada lote. En comparación, el medicamento E mostró una distribución más dispersa entre unidades, con un valor % RSD mayor al 3% (>3%).

Se realizó un análisis estadístico comparativo para evaluar las diferencias entre los perfiles de disolución de los medicamentos. Este análisis reveló diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$) entre los porcentajes de disolución de los medicamentos multifuente A, B, C y E frente al medicamento de referencia (R).

Al concluir el ensayo, se detectaron diferencias en los porcentajes de disolución del principio activo. Los medicamentos multifuente A, B y C mostraron una liberación aproximadamente un 1% mayor al medicamento referente (R), mientras que el medicamento importado (E) liberó alrededor de un 26% menos en comparación con el medicamento referente (R).

Tabla 13. Prueba de disolución de tabletas de dexametasona 4 mg

Medicamento	% Disolución a los 45 minutos						\bar{X} (%) (RSD) ^a	Cumple*	
	N° de tabletas								
	1	2	3	4	5	6			
R	98.76	99.40	98.13	99.53	98.16	98.33	98.72 (0.629%)	S ₁ = Sí	
A	99.22	99.70	99.37	100.05	99.54	99.86	99.63 ^{***} (0.331%)	S ₁ = Sí	
B	98.83	99.22	100.07	99.61	99.84	100.12	99.63 ^{***} (0.501%)	S ₁ = Sí	
C	99.16	99.98	100.23	99.84	100.15	99.43	99.80 ^{***} (0.429%)	S ₁ = Sí	
D	99.26	98.57	99.17	99.10	99.76	98.79	99.11 (0.496%)	S ₁ = Sí	
E	S ₁	72.47	73.24	73.83	71.53	74.14	71.87	72.86 ^{***}	S ₁ + S ₂ = S ₁ **
	S ₂	70.90	72.79	73.51	73.51	74.43	72.13	(2.164%)	

* Especificación USP-NF, En la etapa S₁ el % disolución no menor a Q+5%, siendo Q igual a 70% y en S₂, el promedio de 12 unidades (S₁+S₂) es igual o mayor que Q y ninguna unidad es menor a Q -15%.

^a Valores expresados como media de % de disolución (RSD, n = 6), excepto la muestra E (RSD, n=12).

*** $p < 0.05$ indica una diferencia significativa en el parámetro entre el producto de referencia (R) y el medicamento multifuente

3.2. Segunda etapa: Desarrollo y comparación de los medicamentos multifuente versus el medicamento referente

Se realizaron los perfiles de disolución en pH 1.2, 4.5 y 6.8. El comienzo del desarrollo de los perfiles fue en pH 1.2, simulando condiciones gástricas en ayuno. Antes de realizar los perfiles, se confirmó que el %CV de 12 unidades analizadas por medicamentos no excedía el 20% a los 5 y 10 minutos, o el 10% a los 15-60 minutos (Anexo 9).

La **Tabla 14** presenta el promedio de disolución en el medio de pH 1.2. El medicamento multifuente C fue muy rápida disolución, alcanzando hasta un 85% en 15 minutos. Los medicamentos R, A, B, D y E necesitaron al menos 30 minutos para superar el 85% (>85%). Los medicamentos A y B, superaron el 90% en 30 minutos, pero no lograron alcanzar el 85% en 15 minutos. El medicamento E superó el 85% en el período de 30 minutos. Por lo tanto, la formulación C se clasificó como de “disolución muy rápida” (>85% en 15 min). Las formulaciones R, A, B, D y E se consideraron de “disolución rápida” (>85% en 30 minutos).

Tabla 14. Promedio del porcentaje de disolución de dexametasona 4 mg en pH 1.2.

Medicamento	% Disolución de dexametasona (%CV) ^a				
	5 min	10 min	15 min	30 min	45 min
R	49.68 (3.151%)	57.56 (2.866%)	66.45 (2.726%)	87.00 (2.046%)	96.49 (1.261%)
A	67.28 (2.738%)	73.05 (3.400%)	84.53 (3.897%)	92.89 (2.468%)	95.31 (2.862%)
B	67.65 (4.141%)	71.12 (3.626%)	79.64 (3.106%)	90.69 (3.733%)	97.32 (1.968%)
C	69.49 (3.440%)	84.523 (3.962%)	88.94 (3.076%)	92.61 (3.139%)	96.84 (1.548%)
D	63.91 (5.353%)	76.13 (2.922%)	80.45 (3.084%)	86.68 (3.342%)	94.78 (2.263%)
E	32.10 (10.778%)	39.27 (5.115%)	41.96 (4.587%)	85.17 (1.791%)	90.06 (1.708%)

^aValores expresados como media de % de disolución de dexametasona de 4 mg (%CV, n = 12)

Los perfiles de disolución del medicamento de referencia (R) y medicamentos multifuente se muestran en la **Figura 14**. El medicamento R presentó una liberación

lenta con alrededor del 50%, 58% y 67% del principio activo tras 5, 10 y 15 minutos, respectivamente, superando el 90% a los 30 minutos y concluyendo en aproximadamente el 96% a los 45 minutos.

Con respecto a los medicamentos multifuente A, B y D, mostraron una similitud en perfiles de liberación entre sí, logrando un 63-68% de disolución a los 5 minutos, un 79-85% a los 15 minutos y finalizaron sus disoluciones con un rango entre 94-98% en 45 minutos. El medicamento C presentó un ascenso rápido a los 10 min superando el 84%. Por otro lado, el medicamento multifuente importado (E) se diferenció de los demás al presentar el perfil de liberación más bajo, registrando solo un 28% de disolución a los 5 minutos y su porcentaje final alcanzó alrededor del 90% a los 45 minutos.

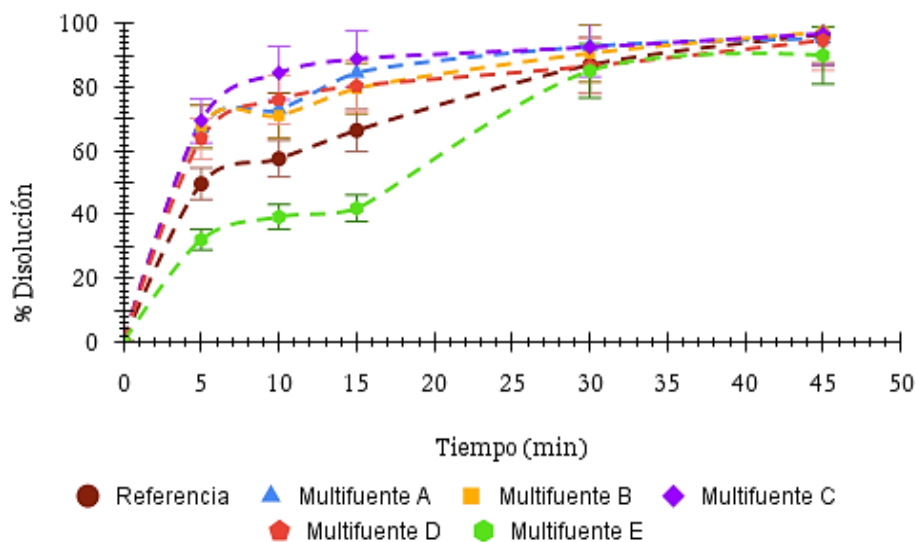


Figura 14. Perfil de disolución de los medicamentos dexametasona en pH 1.2

Los estudios de liberación se realizaron en un medio de pH 4.5, simulando la condición *in vivo* en el tracto gastrointestinal (segmentos del estómago postprandial o intestinal). Como paso previo, se verificó que todos los medicamentos cumplieron los criterios establecidos para el %CV entre las 12 unidades analizadas, detallado en el **Anexo 10**.

La **Tabla 15** resume los porcentajes promedio de disolución en este medio. Los medicamentos A, B y D superaron el 85% de principio activo disuelto a los 10 minutos. El medicamento C alcanzó un porcentaje superior a 85% a los 15 minutos, mientras que los medicamentos R y E requirieron 30 minutos para exceder el 85% de disolución. Por lo tanto, los medicamentos nacionales A, B, C y D se clasifican como de “muy rápida disolución” (> 85% en 15 minutos) y los medicamentos R y E corresponden a la categoría de “rápida disolución” (> 85% en 30 minutos).

Tabla 15. Promedio del porcentaje de disolución de dexametasona 4 mg en pH 4.5

Medicamento	% Disolución de dexametasona (%CV) ^a				
	5 min	10 min	15 min	30 min	45 min
R	53.99 (3.564%)	61.48 (2.760%)	69.38 (2.354%)	87.55 (1.451%)	96.72 (1.979%)
A	77.17 (4.640%)	85.01 (2.918%)	90.82 (3.197%)	93.41 (2.117%)	96.79 (1.745%)
B	67.42 (2.243%)	85.59 (3.570%)	91.15 (2.537%)	94.07 (2.231%)	97.42 (2.022%)
C	72.11 (2.919%)	83.73 (2.188%)	87.51 (3.380%)	90.17 (3.074%)	95.78 (2.194%)
D	71.80 (6.080%)	85.74 (2.692%)	91.08 (3.496%)	94.08 (2.591%)	96.28 (1.289%)
E	26.32 (11.713%)	33.26 (7.710%)	40.72 (6.505%)	85.61 (1.982%)	89.78 (2.275%)

^a Valores expresados como media de % de disolución de dexametasona de 4 mg (%CV, n = 12)

La **Figura 14** muestra la comparación de los perfiles de disolución a pH 4.5 de todos los medicamentos multifuente con el medicamento de referencia (R). El medicamento R mostró una velocidad de disolución gradual debido que liberó aproximadamente 54% del medicamento a los 5 minutos, 61% en 10 minutos, 69% a los 15 minutos, superando el 90% a los 30 minutos y alcanzando el 96% a los 45 minutos.

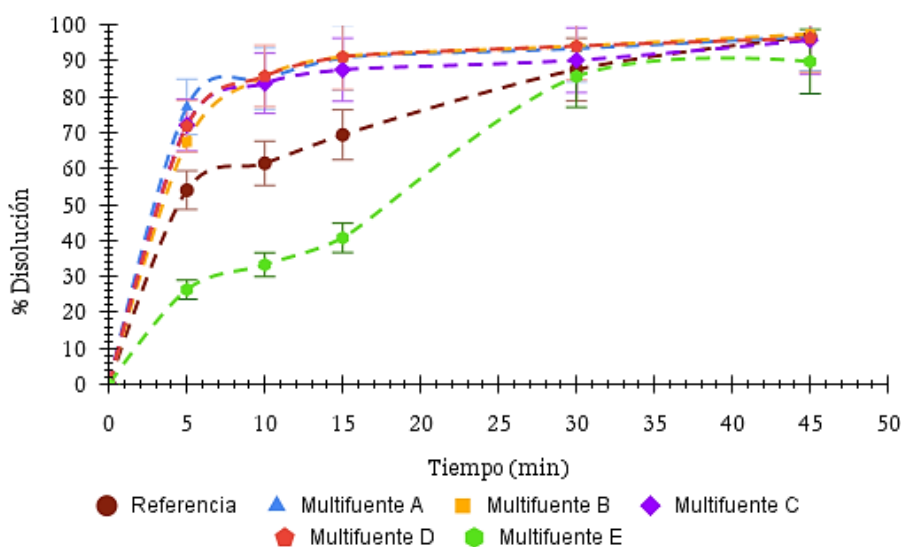


Figura 15. Perfil de disolución de los medicamentos dexametasona en pH 4.5

Por otro lado, en los medicamentos multifuente, los medicamentos C y D evidenciaron perfiles similares, con un elevado porcentaje (70-73%) de disolución a los 5 minutos. El medicamento A destacó por su mayor porcentaje de disolución a los primero 5 minutos (77%) y el medicamento B presentó el mayor porcentaje a los 45 minutos (97%). Mientras que el medicamento E demostró una liberación lenta y gradual, con solo 27% disuelto a los 5 minutos, el 41% en 15 minutos y 91% a los 45 minutos.

El último paso de la evaluación de la disolución se llevó a cabo en un medio con pH 6.8, lo cual simula las condiciones fisiológicas del íleon. El porcentaje promedio de disolución de las tabletas y %CV para cada medicamento, se muestra en el **Anexo 11**.

Los porcentajes promedio de principio activo disuelto en este medio se observa en la **Tabla 16**. Los resultados indican que los medicamentos B y D alcanzaron más del 85% de liberación a los 15 minutos. Por el contrario, los medicamentos A y C lograron una disolución inferior al 85% a los 15 minutos y superaron el 90% a los 30 minutos. Por el contrario, el medicamento R y el medicamento E mostraron más del 85% de disolución a los 30 minutos. Según estos resultados, los medicamentos B y D se clasifican de “disolución muy rápida” (>85% en 15 min) y los medicamentos A, C, E y R pertenecen a la categoría de “liberación rápida” (>85% en 30 min).

Tabla 16. Promedio del porcentaje de disolución de dexametasona 4 mg en pH 6.8

Medicamento	% Disolución de dexametasona (%CV) ^a				
	5 min	10 min	15 min	30 min	45 min
R	40.16 (4.708%)	53.23 (4.487%)	66.21 (3.445%)	86.65 (1.659%)	96.34 (2.891%)
A	54.23 (6.204%)	72.46 (3.607%)	83.87 (3.602%)	92.53 (2.090%)	95.87 (2.084%)
B	62.38 (4.564%)	72.78 (3.499%)	87.85 (3.564%)	91.41 (2.663%)	95.99 (1.894%)
C	66.48 (5.522%)	72.76 (4.323%)	83.89 (2.426%)	90.67 (4.592%)	95.81 (1.528%)
D	59.18 (4.227%)	74.12 (5.083%)	87.28 (3.716%)	91.74 (1.156%)	95.48 (2.348%)
E	26.32 (11.713%)	33.26 (7.709%)	40.72 (6.506%)	85.77 (2.212%)	89.61 (2.461%)

^a Valores expresados como media de % de disolución de dexametasona de 4 mg (%CV, n = 12)

En la **Figura 16** se presentan los perfiles de disolución comparativos obtenidos a pH 6.8 del medicamento de referencia y cinco medicamentos multifuente. Se observó que el medicamento de referencia tiene un perfil de disolución moderadamente rápida; alrededor del 50% del principio activo en 5 minutos, a los 15 minutos superó el 65% y formo una meseta cerca del 100% a los 45 minutos.

Por otro lado, los medicamentos multifuente nacionales (A, B, C, D) mostraron perfiles de disolución mucho más rápidos debido que liberaron entre 72% y 75% en los primeros 10 minutos. Los medicamentos B y D tuvieron una notable similitud en sus perfiles de liberación obteniendo disoluciones mayores al 90% a los 30 minutos. No obstante, el medicamento multifuente E mostró una liberación marcadamente más lenta puesto que apenas había liberado el 40%, a los 15 minutos y superaron el 85% a los 30 minutos.

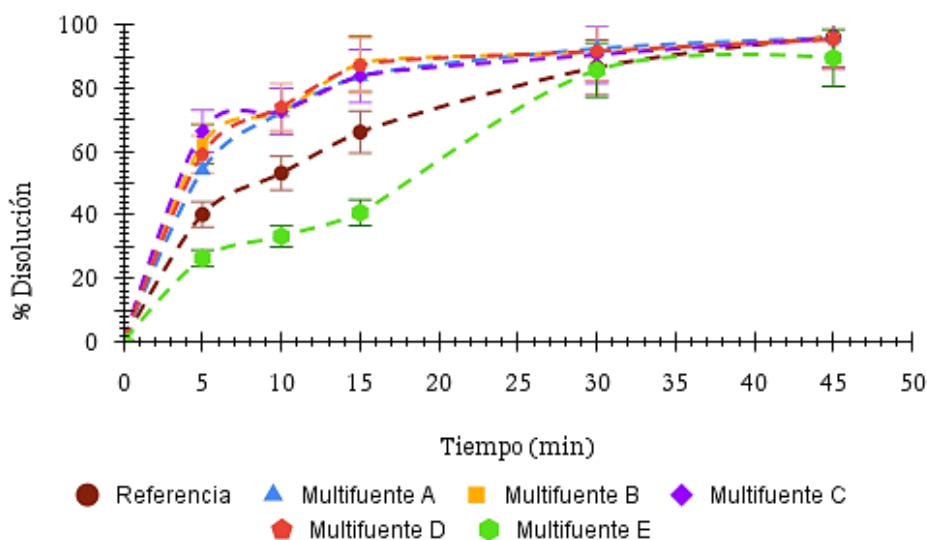


Figura 16. Perfil de disolución de los medicamentos dexametasona en pH 6.8

El análisis combinado de los resultados de control de calidad y del desarrollo de los perfiles demostró que, si bien los medicamentos multifuente y medicamento de referencia cumplieron con las especificaciones de control de calidad de la USP, esto no asegura que la liberación de los medicamentos multifuente resulten similares frente al medicamento de referencia.

La comparación de los perfiles de disolución se realizó mediante el uso del factor de diferencia (f_1) y del factor de similitud (f_2). Este método se fundamenta en las guías biofarmacéuticas de la FDA, EMA y la OMS. Los cálculos detallados se presentan en el **Anexo 12**.

En la **Tabla 17** se presenta los valores obtenidos para f_1 (factor de diferencia) y f_2 (factor de similitud) de los medicamentos en los tres medios de disolución. En pH 1.2, solo los medicamentos nacionales B y D cumplieron con el criterio para f_1 (<15) y ninguno de los medicamentos cumplieron el criterio de f_2 (>50) lo que indica una falta de similitud. En los medios con pH 4.5 y 6.8, ningún medicamento cumplió con la especificación de f_1 (<15), ni con la de f_2 (>50).

Por ende, los resultados de f_1 y f_2 evidencian que ninguno de los medicamentos multifuente satisface los criterios de bioexención al compararlos con el medicamento de referencia, fundamentado en la disimilitud de los perfiles de disolución observada en los tres medios de disolución.

Tabla 17. Valores del factor f_1 y f_2 de los medicamentos a pH 1.2, 4.5 y 6.8

Medicament o	Medio de disolución								
	pH 1.2			pH 4.5			pH 6.8		
	f_1	f_2	Cumple*	f_1	f_2	Cumple*	f_1	f_2	Cumple*
A	16.3	43.4	No/No	20.1	37.4	No/No	16.7	43.4	No/No
B	13.8	46.4	Sí/No	18.0	39.8	No/No	20.0	39.0	No/No
C	21.0	37.0	No/No	16.8	40.8	No/No	19.9	38.8	No/No
D	13.7	45.6	Sí/No	19.0	38.6	No/No	19.5	39.8	No/No
E	19.2	39.7	No/No	25.3	32.8	No/No	19.5	39.7	No/No

f_1 : Factor de diferencia ; f_2 : Factor de similitud

* f_1 < 15 ; f_2 >50

Asimismo, se calcularon los parámetros amodelísticos de Eficiencia de Disolución (ED) y Tiempo Medio de Disolución (TMD) a partir de los datos de disolución para analizar la caracterización y comparación de los perfiles. Los **Anexo 14** y **Anexo 15** presentan los detalles del cálculo.

La **Tabla 18** resume los resultados de ED y el TMD de los medicamentos evaluados en los tres medios de disolución. Los resultados revelaron una ED superior para los medicamentos nacionales A, B, C y D en comparación con el medicamento de referencia en los tres medios de disolución, lo que indica una mayor eficiencia de disolución para los medicamentos multifuente nacionales.

En relación al TMD, el medicamento importado (E) presentó la cinética de disolución más lenta en los tres medios obteniendo un valor superior que los demás medicamentos,

mientras que los medicamentos nacionales A, B, C y D presentaron una disolución más rápida que el medicamento de referencia en los tres medios, sugiriendo una mayor velocidad de liberación del principio activo. Cabe resaltar que, si bien una disolución *in vitro* más rápida y eficiente de los medicamentos multifuente nacionales podría interpretarse superficialmente como favorable, es crucial destacar que el objetivo principal es demostrar equivalencia terapéutica con el medicamento de referencia porque el perfil de liberación del referente constituye el estándar que ha demostrado seguridad y eficacia en estudios clínicos, fundamentando la terapia establecida.

La evaluación estadística mediante ANOVA reveló que los medicamentos multifuente presentaron valores de ED y TMD tuvieron diferencia significativa ($p < 0.05$) respecto al medicamento de referencia en todos los medios de disolución evaluados. La diferencia entre eficiencia y tiempo de disolución nos sugiere que las formulaciones diferentes pueden influir en una absorción *in vivo* más rápida o lenta afectando la seguridad o eficacia del medicamento multifuente.

Tabla 18. Parámetros ED y TMD en función de las variaciones de pH

Medicamento	ED (%) ^a			TMD (min) ^a		
	pH 1.2	pH 4.5	pH 6.8	pH 1.2	pH 4.5	pH 6.8
R	78.3±0.67	79.7±0.72	76.6±0.79	12.7±0.65	12.0±0.60	13.7±0.98
A	85.3±1.43*	88.6±1.02*	84.0±1.18*	8.4±1.08*	6.7±0.72*	8.9±0.72*
B	85.1±2.05*	88.2±1.01*	85.2±1.07*	8.9±0.62*	7.0±0.56*	8.6±0.74*
C	87.0±1.17*	87.4±1.18*	84.8±1.33*	7.3±0.87*	8.0±0.68*	8.9±0.89*
D	84.8±1.09*	88.3±1.05*	84.9±1.03*	8.6±0.72*	6.8±0.77*	8.5±0.72*
E	69.5±0.84*	75.5±0.85*	68.0±0.81*	17.9±0.74*	14.5±0.75*	18.6±0.77*

ED: Eficiencia de disolución; **TMD:** Tiempo medio de disolución

* $p < 0.05$ indica una diferencia significativa en el parámetro entre el medicamento de referencia (R) y el medicamento multifuente.

^aLos datos están representados con su promedio \pm DS

Por último, se realizó un análisis cinético a los perfiles de disolución (pH 1.2) para determinar su modelo de liberación (**Tabla 19**). Aunque el coeficiente R^2 sugirió el modelo de Hixson-Crowell para la mayoría de los fármacos, la selección final se basó en el Criterio de Información de Akaike (AIC). Según el AIC, el modelo de Weibull se

ajustó mejor a los medicamentos R, A, B, C y D, mientras que el modelo de Higuchi fue el mejor para el medicamento E.

Tabla 19. Análisis cinético del perfil de disolución de dexametasona 4 mg a pH 1.2

Modelo	Parámetro	Medicamento					
		R	A	B	C	D	E
Orden cero	R ²	0.922	0.849	0.919	0.743	0.906	0.904
	kd (mg/min)	0.038	0.028	0.024	0.017	0.023	0.053
	AIC	12.473	15.721	15.993	17.523	15.998	6.069
Primer orden	R ²	0.947	0.941	0.988	0.845	0.917	0.913
	kd (min ⁻¹)	0.089	0.067	0.052	0.051	0.037	0.064
	AIC	-0.740	12.509	14.811	17.287	17.976	2.471
Hixson- Crowell	R ²	0.999	0.968	0.998	0.947	0.971	0.970
	kd (mg ^{1/3} /min)	0.019	0.014	0.015	0.013	0.018	0.019
	AIC	12.148	20.212	19.067	21.906	17.755	1.482
Higuchi	R ²	0.975	0.926	0.972	0.841	0.994	0.939
	kd (mg/min ^{1/2})	0.390	0.232	0.250	0.186	0.188	0.541
	AIC	13.416	24.698	23.980	26.429	25.418	-0.762
Función Weibull	R ²	0.933	0.940	0.921	0.928	0.982	0.812
	β	0.82±0.06	0.54±0.10*	0.61±0.07*	0.51±0.06*	0.61±0.05*	1.04±0.07
	td (min)	10.55±0.35	4.75±0.58*	5.65±0.70*	3.36±0.73*	5.68±0.56*	17.39±1.04
	AIC	-2.010	-10.106	-4.529	-15.747	-8.226	2.264

kd: constante de disolución; **β:** indica la forma de la curva (promedio ± DS); **td:** tiempo en minutos necesario para que se disuelva el 63.2% de la dosis.

* p<0.05 indica una diferencia significativa en el parámetro entre el producto de referencia (R) y el medicamento multifuente.

Asimismo, se utilizó un análisis ANOVA para comparar los parámetros β y td del modelo de Weibull entre los medicamentos multifuente (A, B, C, D) y el de referencia (R). Los resultados mostraron diferencias estadísticamente significativas (p < 0.05)

para ambos parámetros, lo que indica que tanto la forma de liberación como el tiempo de disolución del principio activo difieren entre los productos evaluados.

La **Tabla 20** presenta los resultados de la selección de modelos cinéticos a pH 4.5. Los medicamentos B, C, E y R mostraron un mejor ajuste al modelo de Hixson-Crowell según R^2 , a diferencia de los medicamentos A y D se ajustaron al modelo de función Weibull. Por otro lado, el AIC se alienaban mejor al modelo de función Weibull para los medicamentos A, B, C, D y R, y el medicamento E al modelo Hixson-Crowell. La selección final del modelo cinético se basó en el criterio AIC. De forma consistente, los medicamentos A y D se ajustaron al modelo de Función de Weibull, y el medicamento E al modelo de Hixson-Crowell. Para los medicamentos multifuente R, B y C, donde hubo divergencia entre R^2 y AIC, se seleccionó el modelo de Función de Weibull, acorde al criterio AIC.

El análisis estadístico mediante ANOVA (**Anexo 16** y **Anexo 17**) evaluó las diferencias significativas en los parámetros β y t_d del modelo de Weibull entre los medicamentos multifuente nacionales (A, B, C, D) y el medicamento de referencia (R) sugiriendo diferencias en la forma de liberación del principio activo y tiempo distintos para alcanzar un porcentaje de disolución determinado.

La **Tabla 21** presenta los resultados de los modelos cinéticos a pH 6.8. Para los valores de R^2 , se observó un buen ajuste al modelo de Hixson-Crowell para los medicamentos multifuente nacionales B, C y E, el modelo de Primer Orden para el medicamento referente (R) y al modelo de Función de Weibull para los medicamentos multifuente nacionales A y D. Según el análisis de AIC, los medicamentos A, B, C, D y R fueron mejor descritos por el modelo de Función de Weibull, mientras que el medicamento importado (E) se ajustó mejor al modelo de Hixson-Crowell. Finalmente, se eligió el modelo de Weibull para los medicamentos multifuente nacionales A, B, C y D según el AIC.

El análisis ANOVA (**Anexo 16** y **Anexo 17**) reveló las diferencias significativas en los parámetros β y t_d del modelo de Weibull entre los medicamentos multifuente nacionales (A, B, C, D) y el medicamento de referencia (R). Se encontraron diferencias significativas en ($p < 0.05$), lo que indica que la forma de liberación del principio activo a lo largo del tiempo difiere entre estos grupos. Asimismo, se demostró diferencia significativa en t_d ($p < 0.05$), sugiriendo un tiempo diferente para alcanzar un porcentaje específico de disolución.

Tabla 20. Análisis cinético del perfil de disolución de dexametasona 4 mg a pH 4.5

Modelo	Parámetro	Medicamento					
		R	A	B	C	D	E
Orden cero	R ²	0.927	0.824	0.654	0.835	0.703	0.898
	kd (mg/min)	0.034	0.014	0.018	0.017	0.016	0.057
	AIC	13.430	18.130	17.553	17.487	17.851	4.135
Primer orden	R ²	0.990	0.873	0.817	0.797	0.849	0.928
	kd (min ⁻¹)	0.054	0.047	0.061	0.037	0.057	0.069
	AIC	9.794	18.834	15.618	19.813	16.793	5.951
Hixson- Crowell	R ²	0.998	0.946	0.922	0.937	0.895	0.969
	kd (mg ^{1/3} /min)	0.019	0.013	0.014	0.013	0.015	0.020
	AIC	13.616	22.592	21.566	21.828	21.398	-2.542
Higuchi	R ²	0.979	0.907	0.765	0.905	0.910	0.941
	kd (mg/min ^{1/2})	0.355	0.148	0.193	0.173	0.139	0.587
	AIC	18.809	27.534	26.396	26.614	27.610	5.450
Función Weibull	R ²	0.911	0.965	0.921	0.927	0.911	0.862
	β	0.73±0.08	0.44±0.06*	0.57±0.09*	0.46±0.05*	0.471±0.07*	0.95±0.07
	td (min)	9.25±0.38	2.04±0.65*	3.58±0.51*	2.76±0.75*	2.75±0.63*	19.12±1.00
	AIC	-1.385	-18.261	-12.466	-11.520	-15.970	0.821

kd: constante de disolución; **β:** indica la forma de la curva (promedio ± DS); **td:** tiempo en minutos necesario para que se disuelva el 63.2% de la dosis.

*p<0.05 indica una diferencia significativa en el parámetro entre el producto de referencia (R) y el medicamento multifuente.

Tabla 21. Análisis cinético del perfil de disolución de dexametasona 4 mg a pH 6.8

Modelo	Parámetro	Medicamento					
		R	A	B	C	D	E
Orden cero	R ²	0.888	0.762	0.765	0.871	0.734	0.896
	kd (mg/min)	0.042	0.036	0.023	0.023	0.024	0.057
	AIC	11.107	14.262	16.222	16.267	16.068	4.144
Primer orden	R ²	0.999	0.963	0.851	0.956	0.879	0.927
	kd (min ⁻¹)	0.061	0.070	0.059	0.052	0.062	0.069
	AIC	-0.133	9.061	13.643	15.180	12.576	6.122
Hixson- Crowell	R ²	0.997	0.927	0.940	0.983	0.928	0.967
	kd (mg ^{1/3} /min)	0.019	0.014	0.014	0.014	0.014	0.020
	AIC	9.604	19.354	20.091	20.067	20.155	-2.432
Higuchi	R ²	0.961	0.848	0.862	0.944	0.840	0.940
	kd (mg/min ^{1/2})	0.445	0.292	0.250	0.237	0.259	0.587
	AIC	12.079	22.516	24.158	24.440	23.823	5.484
Función Weibull	R ²	0.976	0.989	0.926	0.959	0.953	0.861
	β	0.89±0.10	0.66±0.06*	0.62±0.10*	0.58±0.08*	0.63±0.06*	1.13±0.07
	td (min)	12.54±0.56	6.83±0.70*	5.50±0.66*	5.22±0.93*	5.79±0.70*	19.04±1.01
	AIC	-8.174	-19.781	-11.110	-12.094	-13.455	0.893

kd: constante de disolución; **β:** indica la forma de la curva (promedio ± DS); **td:** tiempo en minutos necesario para que se disuelva el 63.2% de la dosis.

* p<0.05 indica una diferencia significativa en el parámetro entre el producto de referencia (R) y el medicamento multifuente.

Los resultados de los modelos cinéticos y el análisis estadístico de los parámetros de disolución demuestran diferencias consistentes en la liberación entre los medicamentos multifuente y el referente a través de los tres medios evaluados. Esta divergencia subraya diferencias fundamentales en el mecanismo de liberación del fármaco.

IV. DISCUSIÓN

El objetivo del presente estudio fue comparar los perfiles de disolución del referente con los medicamentos multifuente nacionales e importado de tabletas de dexametasona 4 mg comercializados en Lima, Perú. Para ello, se implementó un diseño metodológico secuencial que constó de un control de calidad hasta la determinación y comparación de los perfiles de disolución, un paso crucial para determinar si son elegibles para la bioequivalencia.

La primera etapa, el control de calidad, resultó fundamental para verificar la calidad intrínseca de los medicamentos antes de proceder a los perfiles de disolución. Desde una perspectiva regulatoria para estudios de intercambiabilidad, todos los medicamentos cumplieron con los requisitos de la DIGEMID, presentando el número de lote y teniendo más de un año de vigencia antes de la fecha de vencimiento (**Tabla 5**) (48). Este cumplimiento normativo concuerda con lo observado en estudios de intercambiabilidad previos, como los realizados con paracetamol (74), metformina (75), amoxicilina (76), biperideno (77), cetirizina (78) y lamivudina (79).

Sin embargo, el análisis cualitativo de los excipientes reveló una notable heterogeneidad en las estrategias de formulación entre el medicamento referente y los medicamentos multifuente (**Tabla 6**). Una divergencia clave fue el uso exclusivo de crospovidona como superdisgregante en el medicamento de referencia, en contraste con el empleo generalizado de almidón glicolato de sodio en las formulaciones multifuente. Se identificaron, además, variaciones significativas en diluyentes y aglutinantes, como la omisión de celulosa microcristalina (MCC) en el medicamento D o la inclusión de talco en el medicamento importado (E). Estas decisiones de formulación suelen obedecer a una combinación de factores como la optimización de costos, mejora del proceso de fabricación, compatibilidad, disponibilidad y propiedades deseadas del producto final (80–84).

La variabilidad en la formulación, particularmente en la composición de los excipientes, es un factor crítico que puede influir en el desempeño biofarmacéutico de un medicamento. Esta premisa se sustenta en diversos estudios previos. Por ejemplo, en su análisis *in vitro* de tabletas de metformina, Ruiz (75) sugirió que las variaciones en los excipientes eran determinantes para la velocidad de liberación del principio activo. De manera similar, Alcántara (77) evaluó la equivalencia *in vitro* de tabletas de biperideno, revelando diferencias en los perfiles de disolución que apuntaban a la influencia de la

composición de la formulación. Finalmente, Cruzado y Ugaz (85) reforzaron esta conclusión al comparar perfiles de disolución de cápsulas de gabapentina, destacando que la selección de los excipientes es un elemento crucial para la intercambiabilidad de los medicamentos multifuente.

Las pruebas físicas (**Tabla 7**) evidenciaron una excelente consistencia intra-lote para todos los medicamentos ($RSD \leq 0.90\%$), indicando procesos de manufactura controlados. No obstante, se demostró variabilidad inter-producto que es un reflejo directo de las diferencias en el diseño de formulación y en los parámetros de compresión, con implicaciones directas en la cinética de liberación. Específicamente, puede modificar la porosidad y la superficie de contacto del fármaco con el medio de disolución, impactando la velocidad de desintegración y la liberación del principio activo (86). La relevancia de estas características físicas ha sido previamente señalada, como en el estudio De la Cruz *et al.* (87), quienes también enfatizaron su importancia en el análisis comparativo de perfiles de disolución de tabletas de ciprofloxacino.

En la prueba química, la prueba de identificación (**Tabla 8**) confirmó la presencia de dexametasona en todas las muestras, un pilar de las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) y un requisito regulatorio ineludible (88–90). La importancia de esta verificación es un hallazgo recurrente en la literatura científica, siendo consistente con los estudios realizados por Abad y Quispe (76), Cruzado y Ugaz (85), Alcántara (77) y Castañeda *et al.* (79).

La prueba de valoración (ensayo de contenido), un indicador crítico de la robustez del desarrollo farmacéutico, reveló un hallazgo de gran relevancia. Aunque todos los medicamentos cumplieron con los criterios farmacopeicos, el medicamento importado (E) presentó un contenido de fármaco (93.31%) estadísticamente inferior al medicamento de referencia (97.01%) y al resto de los medicamentos multifuente (96.41% - 97.81%) (**Tabla 9**). Desde la perspectiva de agencias como la FDA y la EMA, una diferencia tan marcada en el contenido de activo, como la observada en el medicamento importado (E), es un factor crítico que podría traducirse en una menor exposición sistémica y comprometer la equivalencia terapéutica (91,92). Por ello, nuestro hallazgo sobre el medicamento multifuente importado (E) es relevante, ya que, a pesar de que su contenido de IFA se encuentra dentro de los rangos aceptables por la normativa presenta diferencia estadísticamente significativa. Este resultado justifica la investigación con perfiles de disolución en tres medios para comprender las causas subyacentes de esta discrepancia.

Diversas investigaciones previas han reportado la conformidad de medicamentos multifuente con los criterios de calidad de la USP y la OMS. Por ejemplo, el estudio De la Cruz A. *et al.* (87) aplicó un análisis estadístico y no encontró diferencias significativas en el contenido de principio activo (IFA) entre el medicamento de referencia y el multifuente de Clase III.

La evaluación de uniformidad de contenido obtuvo valores de aceptación (AV) conformes para todos los medicamentos, observado en la **Tabla 10**, y sin diferencias significativas entre ellos. Este resultado es consistente con investigaciones previas sobre medicamentos de Clase I o III en Perú que, de manera similar, cumplieron con los criterios regulatorios ($AV < 15$) (75, 85). En particular, los trabajos de Ruiz (75) con tabletas de metformina y de Cruzado y Ugaz (85) con cápsulas de gabapentina también confirmaron que los productos evaluados pasaron satisfactoriamente esta prueba.

Un prerequisite indispensable para evaluar la liberación del fármaco fue la validación del procedimiento analítico (**Tabla 11-12**), la cual garantizó la veracidad y fiabilidad de los datos obtenidos durante los perfiles de disolución (66,73). Este enfoque metódico fue indispensable para Abad y Quispe (76) en su estudio sobre amoxicilina, Castañeda *et al.* (79) en la evaluación de lamivudina, De la Cruz *et al.* (87) al comparar tabletas de ciprofloxacino, y Ancasi y Lipa (93) en su investigación sobre fluoxetina.

En la prueba de disolución (**Tabla 13**), los medicamentos R, A, B, C y D cumplieron en la primera etapa (S_1). Sin embargo, los medicamentos nacionales A, B, C y D exhibieron una disolución significativamente más rápida que el medicamento referente. En marcado contraste, el medicamento multifuente importado (E) requirió la etapa S_2 para cumplir, mostrando una liberación más lenta y una mayor variabilidad ($RSD > 2\%$). Alcanzar la conformidad en S_2 es una clara señal de que la formulación del medicamento importado (E) muestra una mayor variabilidad en su desempeño de disolución y opera cerca de los límites de aceptabilidad (94). Estos hallazgos concuerdan con investigaciones previas sobre la disolución de metformina (75), amoxicilina (76), biperideno (77), lamivudina (79) y fluoxetina (93), que también reportaron el cumplimiento de la etapa S_1 . Además, un estudio De la Cruz *et al.* (87) es particularmente relevante, realizaron un análisis estadístico y reveló una diferencia significativa en la disolución a los 30 minutos entre un medicamento de referencia y uno multifuente, una variabilidad que los autores atribuyeron a cambios en la formulación.

El análisis de los perfiles de disolución en tres medios (pH 1.2, 4.5 y 6.8) mostró diferencias entre el medicamento de referencia y medicamentos multifuente (**Tabla 14-16, Figura 15-17**). Los medicamentos multifuente nacionales (A, B, C y D) mostraron perfiles más rápidos que el medicamento de referencia, mientras que el medicamento multifuente importado (E) exhibió una velocidad de disolución significativamente menor en todos los medios.

Adicionalmente, se observó que los medicamentos multifuente y el medicamento de referencia presentaron un mayor porcentaje de disolución a pH 4.5 y el menor a pH 6.8. Este comportamiento es característico de las tabletas de dexametasona, que contienen la sal fosfato sódico. La disolución de esta sal es dependiente del pH y de sus pKa ($pK_{a1} \approx 1.8$ y $pK_{a2} \approx 6.4$) (95). A pH 4.5, se alcanza la máxima disolución porque el fármaco se ioniza predominantemente a una forma aniónica, aumentando su solubilidad en el medio acuoso (95). En el medio de pH 1.2, la disolución disminuye significativamente porque el ambiente altamente ácido suprime la ionización, manteniendo la molécula en su forma neutra y reduciendo la solubilidad (95). Finalmente, la disolución más baja a pH 6.8 es un claro ejemplo del efecto del ion común. A pesar de que la ionización del fármaco debería ser alta a este pH, los tampones de fosfato utilizados para mantener el medio introducen un exceso de iones fosfato que desplazan el equilibrio y suprimen la disolución de la sal farmacéutica (95,96).

En tres investigaciones de la UNAM, llevadas a cabo de forma independiente por García (97), Sánchez (98) y Jiménez (99), se compararon los perfiles de disolución de dexametasona de 0.5 mg del medicamento de referencia y del multifuente en medios con pH 1.2, 4.5 y 6.8. Estos estudios concluyeron que los medicamentos eran intercambiables, porque ambos alcanzaron una disolución superior al 85% en solo 15 minutos en los tres medios. Sin embargo, los hallazgos de Alkilani *et al.* (96) presentan como objetivo el desarrollo de una formulación de dispersión sólida de dexametasona con liberación dirigida al colon debido a la baja solubilidad que encontraron a pH 6.8. Por ende, se subraya la importancia de los estudios de perfiles de disolución a distintos pH como una herramienta fundamental para evaluar el comportamiento biofarmacéutico de la dexametasona y determinar la equivalencia terapéutica de los medicamentos multifuente.

Esta diferencia en el comportamiento *in vitro* en las dos diferentes concentraciones de dexametasona evidencia que cada formulación se ha optimizado por cada dosis de forma independiente y pudo haber utilizado la estrategia de ajustar la composición de excipientes para modular la velocidad de liberación del fármaco con objetivos clínicos específicos para cada concentración (100). Además, la OMS no calificarían a las tabletas de dexametasona para bioexenciones basadas en la proporcionalidad de la dosis de las formulaciones porque existen diferencias de perfiles en diferentes concentraciones (101). El cálculo del factor diferencia (f_1) y factor de similitud (f_2) fueron inequívoco: ningún medicamento multifuente cumplió con los criterios de aceptación en ninguno de los tres medios (**Tabla 17**). Esta incapacidad para demostrar similitud, de acuerdo con las directrices de la FDA y la OMS (41,94), constituye una prueba sólida de que los perfiles son disímiles e invalida una posible bioexención (49). Investigaciones que han comparado medicamentos multifuente peruanos y extranjeros han reportado hallazgos similares. Un ejemplo es el estudio de Abad y Quispe (76) de 2018, que solo dos de los tres medicamentos multifuente lograron cumplir con los criterios de similitud del factor f_2 al compararse con el medicamento de referencia. Asimismo, un estudio de Peláez (78) de 2019 reveló que de seis productos multifuente, solo dos alcanzaron los criterios de aceptación para el factor f_2 . La recurrencia de estos resultados en la literatura subraya la necesidad de implementar controles de calidad más estrictos para los medicamentos multifuente en el mercado.

El análisis con parámetros modelo-independientes (**Tabla 18**) confirmó estas divergencias de los medicamentos multifuente. El menor Tiempo Medio de Disolución (TMD) y la mayor Eficiencia de Disolución (ED) de los medicamentos nacionales (A, B, C y D) apuntan a un riesgo de $C_{máx}$ elevada y provocando una inseguridad al paciente (102,103). Inversamente, el mayor TMD y menor ED del medicamento importado (E) sugieren un riesgo de niveles plasmáticos subterapéuticos y causando un fracaso terapéutico (102,103). Este hallazgo ha sido documentado en diversas investigaciones como Alcántara (77) y Peláez (78), quienes encontraron que los medicamentos multifuente presentaban una mayor ED y menor TMD en comparación con el medicamento de referencia. De forma similar, Lorenzo (104), Polanco (105) y Zoungrana (106) observaron que el TMD de los medicamentos multifuente era menor al medicamento de referencia, lo que indica una disolución más rápida. Estos hallazgos

demuestran la necesidad de un análisis exhaustivo de la disolución, ya que tienen implicaciones en la biodisponibilidad y en la eficacia clínica de los productos multifuente. Las diferencias observadas en los perfiles de disolución de los medicamentos multifuente podría ser atribuida a diversos factores, como problemas en el diseño de formulación, proceso de manufactura o condiciones de almacenamiento de los productos multifuente. El diseño de la formulación es la base para lograr un perfil de disolución deseado y es donde se toman las decisiones más críticas (107). Las propiedades fisicoquímicas del principio activo, tales como el polimorfismo, el tamaño de partícula y la solubilidad, constituyen el punto de partida fundamental para la estrategia de formulación (108). No obstante, la principal causa de problemas en la liberación del fármaco reside en los excipientes y en sus interacciones con el principio activo (IFA) (95).

Los excipientes confieren atributos fisicoquímicos y tecnológicos específicos a la forma farmacéutica final. Por ejemplo, la elección del diluyente impacta la dureza y la friabilidad; los aglutinantes modulan la cohesión mecánica y el tiempo de desintegración; los desintegrantes influyen en la cinética de disolución; y los lubricantes, aunque esenciales, pueden retardar la liberación del fármaco si se usan en exceso (109). De esta manera, una disolución rápida se asocia a excipientes como desintegrantes muy eficientes o diluyentes altamente solubles, mientras que un desempeño lento podría ser el resultado del uso excesivo de lubricantes hidrofóbicos o de aglutinantes que impidan la penetración del medio (84, 110-115). Estos hallazgos son consistentes con otros estudios de intercambiabilidad como Grande-Ortiz *et al.* (6), en su estudio sobre amoxicilina, doxiciclina y fluconazol, determinaron que las diferencias en los excipientes impactan directamente el desempeño biofarmacéutico. De manera similar, Alcántara (77), al evaluar la equivalencia *in vitro* de tabletas de clorhidrato de biperideno, sugirió que las variaciones en la formulación de los excipientes eran la causa principal de las diferencias en los perfiles de disolución. Finalmente, Lorenzo (104), en su tesis sobre la bioequivalencia *in vitro* de losartán potásico, también concluyó que las diferencias en los excipientes de los productos multifuente eran un factor determinante en la disparidad de sus perfiles. La convergencia de estos hallazgos refuerza la idea de que, más allá del principio activo, la selección y composición de los excipientes son variables críticas para garantizar la intercambiabilidad de los medicamentos multifuente.

Las variaciones en el contenido de principio activo durante el proceso de manufactura pueden deberse a errores de pesaje, un mezclado inadecuado que impida la distribución homogénea del principio activo (IFA), o a la pérdida de material durante las diversas etapas de producción, como la transferencia, granulación, secado o compresión (68, 116–119). El control riguroso de estos parámetros es crucial, como lo subraya el enfoque de Calidad por Diseño (QbD), que identifica y controla los Parámetros Críticos del Proceso (CPP) para asegurar los Atributos Críticos de Calidad (CQA), incluyendo el perfil de disolución (120, 116). Por ejemplo, la elección del método de granulación es determinante, porque una granulación húmeda deficiente puede generar gránulos excesivamente duros que ralentizan la disolución (117), mientras que la compresión directa es sensible a las propiedades de los excipientes (118). Otros CPP fundamentales, como la fuerza de compresión, influyen directamente en la dureza y porosidad de la tableta, afectando la desintegración y liberación del fármaco (121, 122). Asimismo, un mezclado prolongado del lubricante puede tener un impacto negativo y clínicamente relevante en la disolución del producto (122, 123). A pesar de ello, nuestro estudio no lo considera como el principal causante debido que todos los medicamentos multifuente cumplieron satisfactoriamente con la prueba de uniformidad de contenido, lo cual certifica una distribución homogénea del principio activo en cada unidad de dosis.

Las condiciones de almacenamiento son un factor crítico que afecta directamente el desempeño biofarmacéutico de los medicamentos. Un estudio de Aldosari BN *et al.* (124) demostró que las condiciones de almacenamiento acelerado (40 °C y 75% de humedad relativa) provocan alteraciones leves pero progresivas en los perfiles de disolución. Estos hallazgos resaltan la necesidad de mantener condiciones óptimas de almacenamiento a lo largo de toda la cadena de distribución, especialmente en climas cálidos y húmedos, para preservar la calidad y la eficacia terapéutica del principio activo durante su vida útil.

Por lo tanto, a pesar de que los laboratorios fabricantes cumplen con las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM), la situación en las oficinas farmacéuticas es un desafío. Por ejemplo, Vega (125) evidenció que el almacenamiento prolongado de medicamentos en condiciones cercanas o superiores a los límites recomendados puede generar variaciones en el dosaje y alterar parámetros fisicoquímicos. En consecuencia, estos hallazgos refuerzan la necesidad imperante de implementar y supervisar estrictamente las Buenas Prácticas de Almacenamiento (BPA) como medida fundamental para preservar la eficacia y seguridad de los medicamentos a lo largo de su vida útil.

Finalmente, el análisis cinético modelo-dependiente (**Tabla 19-21**) reveló diferencias mecanicistas. Mientras los medicamentos nacionales se ajustaron al modelo de Weibull, indicativo de un proceso de liberación complejo, el medicamento importado (E) se ajustó hacia modelos como Higuchi o Hixson-Crowell. Más importante aún, los parámetros del modelo de Weibull (β y t_d) fueron estadísticamente diferentes entre los medicamentos multifuente nacionales y el medicamento referente. Esto confirma que los medicamentos multifuente no solo liberan el fármaco a velocidades distintas del medicamento referente, sino que el mecanismo y el patrón de liberación a lo largo del tiempo también son fundamentalmente diferentes (126).

Los estudios con modelos de disolución similares, que compararon medicamentos multifuente con el medicamento innovador, han revelado hallazgos importantes sobre la cinética de liberación. Las investigaciones sobre clorhidrato de biperideno (77) y prednisona (127) concluyeron que, si bien la mayoría de los medicamentos multifuente y de referencia seguían un modelo cinético de Función de Weibull, al evaluar los parámetros cinéticos se encontraron diferencias significativas entre ellos en los tres medios de disolución. Por otro lado, un estudio similar al comportamiento del medicamento importado (E) se observa en la investigación de Lorenzo (104) sobre losartán potásico, donde un medicamento multifuente presentó un modelo cinético de Hixson-Crowell en los medios de disolución de pH 1.2 y 6.8, mientras que el modelo de Función de Weibull solo se ajustó en el pH 4.5. Estos resultados demuestran la variabilidad en la cinética de disolución entre los medicamentos multifuente, lo que subraya la necesidad de una evaluación de bioequivalencia para determinar su intercambiabilidad.

Las implicaciones de estos hallazgos para el sistema de salud peruano son críticas. Desde una perspectiva regulatoria, ninguno de los medicamentos multifuente serían candidatos a una bioexención. Clínicamente, la inequivalencia *in vitro* sugiere un riesgo tangible porque la liberación acelerada de los medicamentos multifuente nacionales afectaría en la seguridad del medicamento, mientras que la liberación lenta del medicamento importado podría comprometer la eficacia terapéutica (3,50).

V. CONCLUSIONES

1. Los resultados evidenciaron que los medicamentos multifuente nacionales (A, B, C, D), importado (E) y el medicamento de referencia (R) cumplen con las especificaciones de control de calidad. Desde el punto de vista técnico, se verificó que todos los medicamentos analizados contaban con lote, registro sanitario y fecha de vencimiento vigente. Las evaluaciones físicas revelaron una baja variabilidad en el peso ($RSD \leq 0.75\%$) y una alta homogeneidad en dimensiones ($RSD \leq 1.00\%$), lo cual sugiere consistencia en la fabricación de los medicamentos analizados. La prueba de identificación confirmó la presencia de dexametasona en todas las formulaciones evaluadas. Asimismo, los ensayos de valoración del principio activo ($R= 97.0\%$, $A= 97.8 \%$, $B= 96.4 \%$, $C= 97.4\%$, $D= 97.3\%$ y $E= 93.3\%$) y la uniformidad de dosis ($R= 0.70$, $A= 2.54$, $B= 2.27$, $C= 3.80$, $D= 2.30$ y $E= 2.25$) mostraron valores dentro de rangos aceptables. La prueba de disolución mostró que todos los medicamentos superaron los criterios exigidos: los medicamentos A, B, C, D y R cumplieron en la etapa S_1 , mientras que el medicamento importado (E) requirió la etapa S_2 , satisfaciendo también los requisitos correspondientes.
2. La metodología analítica empleada para desarrollar los perfiles de disolución cumplió con los parámetros requeridos para su aplicación en estudios comparativos. La linealidad demostró una excelente correlación lineal ($R^2 > 0.999$), un error relativo por regresión inferior al 2%, y %CV de los factores de respuesta menor al 2%, la prueba G de Cochran resultó aceptable ($G_{exp} \leq G_{tabla}$). La recuperación promedio fue del 99.9%, la dispersión de los resultados fue por debajo del límite establecido del 3.0%, la prueba t de Student no reveló diferencias estadísticamente significativas ($t_{exp} \leq t_{tabla}$) y la prueba G de Cochran aceptable ($G_{exp} \leq G_{tabla}$), lo cual respalda la validez de la evaluación. Respecto a la precisión del método, resultó en valores de %CV consistentemente inferiores al límite del 3.0% y la precisión intermedia %CV= 0.395% lo que confirma la alta reproducibilidad del método analítico bajo diversas condiciones operativas.
3. El análisis de los perfiles de disolución a pH 1.2, 4.5 y 6.8 permitió clasificar los medicamentos según su velocidad de disolución. A pH 1.2, el medicamento C presentó una disolución muy rápida, mientras que los demás (A, B, D, E y R) se consideraron de disolución rápida. A pH 4.5, los medicamentos A, B, C y D fueron clasificados como de muy rápida disolución, mientras que los medicamentos R y E

mantuvieron un perfil de disolución rápida. Finalmente, a pH 6.8, los medicamentos B y D destacaron por su disolución muy rápida, mientras que los otros (A, C, E y R) exhibieron una disolución rápida.

4. El análisis de diferencia y similitud, utilizando los factores f_1 y f_2 , junto con los parámetros amodelísticos de Eficiencia de Disolución (ED) y Tiempo Medio de Disolución (TMD), determinó la existencia de discrepancias significativas entre los perfiles de disolución de los medicamentos multifuente y el medicamento de referencia (Fortecortin® 4 mg). Al analizar f_1 , en pH 1.2, solo los medicamentos B y D cumplieron, mientras que a pH 4.5, únicamente el medicamento E lo hizo y en pH 6.8, ningún medicamento cumplió. Además, ninguno de los medicamentos multifuente cumplió con los criterios de aceptación para el factor de similitud (f_2) en los tres medios de disolución evaluados. Estas variaciones se complementaron con divergencias significativas en los parámetros amodelísticos (ED y TMD), los medicamentos nacionales mostraron mayor eficiencia y menor tiempo de disolución, a diferencia del importado, que mostró la tendencia opuesta. Estos hallazgos confirman que los perfiles de disolución de los medicamentos multifuente no son similares con el medicamento de referencia, lo cual impide que sean considerados candidatos para un proceso de bioexención.
5. El análisis cinético modelo-dependiente reveló diferencias significativas en la disolución. Por un lado, los medicamentos multifuente nacionales y el medicamento de referencia (Fortecortin® 4 mg) se ajustaron al modelo de Función de Weibull. Sin embargo, al evaluar los parámetros β y t_d del modelo, se determinó que todos los medicamentos nacionales presentaban diferencias estadísticamente significativas con el de referencia. Por otro lado, el medicamento importado (E) se ajustó a modelos cinéticos diferentes, como Higuchi o Hixson-Crowell. Esta divergencia mecanicista confirma que el patrón y la cinética de liberación son fundamentalmente distintos entre los medicamentos multifuente y el medicamento de referencia.
6. Considerando los resultados globales del estudio, se concluye que los medicamentos multifuente nacionales e importado de dexametasona 4 mg, (A, B, C, D y E) no son elegibles para el proceso de bioexención.

VI. RECOMENDACIONES

- Realizar estudios de bioequivalencia en voluntarios sanos para establecer definitivamente la intercambiabilidad de los medicamentos multifuente de dexametasona 4 mg, utilizando el medicamento de referencia oficial designado por DIGEMID en Perú
- Estos hallazgos resaltan la necesidad de fortalecer los requisitos de registro y la vigilancia post-comercialización en el país, asegurando que los medicamentos multifuente demuestren su equivalencia terapéutica para la seguridad y eficacia en la población.
- La entidad reguladora no solo debe limitarse a promover la accesibilidad y el control de calidad de los medicamentos multifuente, sino que debe exigir y verificar activamente que estos demuestren una eficacia equivalente a la del medicamento de referencia. De esta forma, se asegura que el principio activo alcance las concentraciones plasmáticas necesarias para ejercer su acción farmacológica y contribuir eficazmente a la recuperación del paciente.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Boletín de precios de medicamentos. Dirección General de Medicamentos, insumos y drogas- DIGEMID [Internet].2024 [citado el 7 de agosto de 2024]; (32):1-9. Disponible en: <https://api-repositorio-digemid.minsa.gob.pe/server/api/core/bitstreams/169d4a63-11cc-4df3-9938-8745c8c30995/content>
2. La OMS acoge con satisfacción los resultados preliminares sobre el uso de dexametasona en el tratamiento de pacientes graves con COVID-19 [Internet]. 2020 [citado el 7 agosto de 2024]. Disponible en: <https://www.who.int/news/item/16-06-2020-who-welcomes-preliminary-results-about-dexamethasone-use-in-treating-critically-ill-covid-19-patients>
3. Johnson DB, Lopez MJ, Kelley B. Dexametasona. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 [citado el 8 de agosto de 2024]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482130/>
4. 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. Disponible en: <https://cybertesis.unmsm.edu.pe/item/66bdd39b-7ecd-4ec1-b25e-762b771a948a>
5. Amidon GL, Lenernas H, Shah VP, Crison JR. A theoretical basis for a biopharmaceutics drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. *Pharm Res.* 1995; 112, 1413-420.
6. Grande-Ortiz M, Taipei-Cadenillas S, Villodas-Saldaña C, Rodríguez-Calzado J, Moreno-Exebio L. Equivalencia terapéutica evaluada mediante estudios in vitro de productos farmacéuticos de múltiples fuentes: estudios de caso de amoxicilina, doxiciclina y fluconazol en Lima, Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Publica* [Internet]. 2019 [citado el 9 de agosto de 2024]; 36(1):74-80. Disponible en: <https://cybertesis.unmsm.edu.pe/backend/api/core/bitstreams/3cf5b85d-adfc-4fe2-9270-8996f628336d/content>
7. Del Carpio-Jiménez C, Gutiérrez-Chávez RG, Durán-Arancibia PC. Perfiles de disolución de cinco medicamentos de fluconazol 150 mg cápsulas. *Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar* [Internet]. 2021 [citado el 10 de agosto de 2024];5(5):8772-8784. Disponible en: <https://ciencialatina.org/index.php/cienciala/article/view/953/1293>
8. Alvarado AT, Muñoz AM, Miyasato JM, Alvarado EA, Loja B, Villanueva L, et al. In vitro therapeutic equivalence of two multisource (generic) formulations of sodium phenytoin (100 mg) available in Peru. *Dissolution Technol* [Internet]. 2020 [citado el 11 de agosto de 2025];27(4):33–40. Disponible en: https://dissolutiontech.com/issues/202011/DT202011_A04.pdf

9. Alvarado AT, Muñoz AM, Bendezú M, García JA, Palomino-Jhong JJ, Ochoa-Pachas G, et al. In vitro biopharmaceutical equivalence of 5-mg glibenclamide tablets in simulated intestinal fluid without enzymes. *Dissolution Technol* [Internet]. 2021; 28(1). Disponible en: <https://dissolutiontech.com/issues/202102/20-00022Glibenclamide.pdf>
10. Rajkumar SV. Multiple Myeloma: 2022 update on Diagnosis, Risk-stratification and Management. *Am J Hematol* [Internet]. 2022 [citado el 11 de agosto de 2024];97(8):1086-1107. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9387011/>
11. Vera C. Medicamentos en Perú: solo 2% de ‘genéricos’ puede garantizar efectividad en paciente. *Gestión* [Internet]. 2025 [citado el 11 de agosto de 2024]. Disponible en: https://gestion.pe/economia/medicamentos-en-peru-solo-2-de-genericos-puede-garantizar-efectividad-en-paciente-digemid-anacab-videnza-noticia/#google_vignette
12. Perez E, Gomes H. Intercambiabilidad de medicamentos en el Perú: panorama actual y perspectivas futuras. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública* [Internet]. 2021 [citado el 11 de agosto de 2024];38(2). Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S172646342021000200337
13. Stapleton S. The story of dexamethasone. *ChemPartner* [Internet]. 2021 [citado el 11 de agosto de 2024]. Disponible en: <https://chempartner.com/the-story-of-dexamethasone/>
14. Cole J. Dexamethasone briefing – its chemistry and history. Cambridge Crystallographic Data Centre [Internet]. 2020 [citado el 12 de agosto de 2024]. Disponible en: <https://www.ccdc.cam.ac.uk/discover/blog/dexamethasone/>
15. Valsler B. Dexamethasone [Internet]. *Chemistry World*. 2020 [citado el 15 de agosto de 2024]. Disponible en: <https://www.chemistryworld.com/podcasts/dexamethasone/4012047.article>
16. PubChem. Dexamethasone [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information; [citado el 15 de agosto de 2024]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Dexamethasone>
17. American Chemical Society. Dexamethasone. Molecule of the Week [Internet]. 2020 [citado el 18 de agosto de 2024]. Disponible en: <https://www.acs.org/molecule-of-the-week/archive/d/dexamethasone.html>
18. Ferner R, DeVito N, Aronson J. Dexamethasone [Internet]. Oxford: Centre for Evidence-Based Medicine; [citado el 19 de agosto de 2024]. Disponible en: <https://www.cebm.net/covid-19/dexamethasone/>
19. DrugBank. Dexamethasone: uses, interactions, mechanism of action [Internet]. Ottawa (ON): DrugBank; 2022 [citado el 22 de agosto de 2024]. Disponible en: <https://go.drugbank.com/drugs/DB01234>

20. Aldea M, Orillard E, Mansi L, Scotte F, Lambotte O, Michot J-M, et al. How to manage patients with corticosteroids in oncology in the era of immunotherapy? [Internet]. *Eur J Cancer*. 2020 [citado el 25 de agosto de 2024]; 141(4):239–251. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0959804920310406>
21. Vecht CJ, Hovestadt A, Verbiest HB, van Vliet JJ, van Putten WL. QLT1-07. Dose-effect relationship of dexamethasone on outcomes of brain metastases [Internet]. *Neuro-Oncology*. 2023 [citado el 28 de agosto de 2024]; 25(5):246. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10639974/>
22. Centre for Neurological Surgeons. The Role of Steroids in the Treatment of Adults with Metastatic Brain Tumors [Internet]. Chicago (IL): Congress of Neurological Surgeons; [citado el 28 de agosto de 2024]. Disponible en: <https://www.cns.org/guidelines/treatment-adults-metastatic-brain-tumors/role-of-steroids-in-treatment-of-adults-with-metas>
23. Ryken T, McDermott M, Robinson P, Ammirati M, Andrews D, Asher A. The role of steroids in the management of brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. [Internet]. *J Neurooncol*. 2010 [citado el 04 de setiembre de 2024]; 96(1):103-14. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2808527/>
24. Global Initiative for Asthma. 2024 GINA Main Report: Global Strategy for Asthma Management and Prevention [Internet]. Fontana (WI): Global Initiative for Asthma; 2024 [citado el 05 de setiembre de 2024]. Disponible en: <https://ginasthma.org/2024-report/>
25. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Andersen J, Aringer M, Arnaud L, Bae SC, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update [Internet]. *Ann Rheum Dis*. 2024 [citado 05 de setiembre de 2024]; 83(1):15–29. Disponible en: <https://ard.bmj.com/content/83/1/15>
26. Rao KV, Faso A. Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting: optimizing prevention and management [Internet]. *Am Health Drug Benefits*. 2012 [citado el 06 de setiembre de 2024]; 5(4):232–240. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4046471/>
27. Patel P, Olteanu A, Cabral S, Santesso N, Robinson P, Dupuis L. Dexamethasone dosing for prevention of acute chemotherapy-induced vomiting in pediatric patients: A systematic review [Internet]. *Pediatr Blood Cancer*. 2020 [citado el 07 de setiembre de 2024]; 67(12):e28716. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32970373/>
28. Inaba H, Pui C. Glucocorticoid use in acute lymphoblastic leukemia: comparison of prednisone and dexamethasone [Internet]. *Lancet Oncol*. 2010 [citado el 10 de setiembre de 2024]; 11(11):1096-106. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3309707/>

29. Ministerio de Salud – Perú, Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID). Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos [Internet]. Lima: DIGEMID; [citado el 11 de setiembre de 2024]. Disponible en: <https://opm-digemid.minsa.gob.pe/#/consulta-producto>
30. Berrozpe J; Lanao J, Delfina J, editors. Biofarmacia y farmacocinética. Madrid: Editorial Síntesis, 2008.p.88-92.
31. Yao F, Kao WJ. Drug release kinetics and transport mechanisms of non-degradable and degradable polymeric delivery systems [Internet]. Expert Opin Drug Deliv. 2010 [citado el 13 de setiembre de 2024]; 7(4):429-44. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2846103/>
32. Talevi A, Ruiz ME. Drug Release. [Internet]. In: The ADME Encyclopedia 2021 [citado el 15 de setiembre de 2024]; 1–7. Disponible en: https://link.springer.com/rwe/10.1007/978-3-030-51519-5_32-1
33. Chandana N, Gopinath H, Bhowmik D, Williamkeri I. Modified release dosage forms [Internet]. J Chem Pharm Sci. 2013 [citado el 16 de setiembre de 2024]; 6:13-21. Disponible en: [https://jchps.com/issues/Volume%206_Issue%201/jchps%206\(1\)%203%20page%2013-21.pdf](https://jchps.com/issues/Volume%206_Issue%201/jchps%206(1)%203%20page%2013-21.pdf)
34. PAHO/PANDRH Bioequivalence Working Group. Science Based Criteria for Bioequivalence Testing (in vitro and in vivo), BioWaivers and Strategy for Implementation [Internet]. Pan American Network for Drug Regulatory Harmonization; 2019 [citado el 19 de setiembre de 2024]. Disponible en: <https://www3.paho.org/english/ad/th/s/ev/be-doct-draft-eng.pdf>
35. Chow S. Bioavailability and Bioequivalence in Drug Development [Internet]. Wiley Interdiscip Rev Comput Stat. 2014 [citado el 22 de setiembre de 2024]; 6(4):304-312. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4157693/>
36. Di R, Moreale J. Entendiendo los estudios de bioequivalencia [Internet]. Biomedicina. 2012 [citado el 22 de setiembre de 2024]; 7(2):6-14. Disponible en: https://cursa.ihmc.us/rid=1369519461911_950926083_46841/entendiendo_los_estudios.pdf
37. Saavedra I. Estudios de biodisponibilidad para establecer bioequivalencia de medicamentos [Internet]. Cuadernos Médico Sociales. 2010 [citado el 23 de setiembre de 2024];50(1):11-23. Disponible en: <https://cuadernosms.cl/index.php/cms/article/view/530/511>

38. Price G, Patel DA. Drug Bioavailability [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [citado el 25 de setiembre de 2024]; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557852/>
39. United States Pharmacopeial Convention. Dexametasona, tabletas. En: The United States Pharmacopeia and National Formulary (USP–NF). Rockville (MD): USP; 2024.
40. Miranda-Pérez de Alejo C, Fernández-Cervera M, Reyes-Naranjo MI, Cabrera-Pérez MA. Aplicación del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica al Cuadro Básico de Medicamentos de Cuba: ¿bioequivalencia in vivo o disolución in vitro? [Internet]. Rev OFIL·ILAPHAR. 2020 [citado el 03 de octubre de 2024]; 30(4):291–300. Disponible en: <https://www.ilaphar.org/aplicacion-del-sistema-de-clasificacion-biofarmaceutica-al-cuadro-basico-de-medicamentos-de-cuba-bioequivalencia-in-vivo-o-disolucion-in-vitro/>
41. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. WHO Technical Report Series 937 [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2006 [citado el 04 de octubre de 2024]. Disponible en: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/43443/WHO_TRS_937_eng.pdf;jsessionid=6DC9D64F0C9207B4A7118B77C32283F1?sequence=1
<https://www.fda.gov/media/148472/download>
42. U.S. Food and Drug Administration; International Council for Harmonisation. M9 Biopharmaceutics Classification System-Based Biowaivers: Guidance for Industry [Internet]. Silver Spring (MD): FDA; 2021 [citado el 11 de octubre de 2024]. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/148472/download>
43. WebMD. Dexamethasone (Decadron): uses, side effects, interactions, pictures, warnings & dosing [Internet]. WebMD; [citado el 11 de octubre de 2024]. Disponible en: <https://www.webmd.com/drugs/2/drug-1027-5021/dexamethasone-oral/dexamethasone-oral/details>
44. Vasvári G, Haimhoffer Á. Dosage Form Formulation Technologies for Improving Bioavailability. [Internet]. MDPI; 2024 [citado el 14 de octubre de 2024];161-77. Disponible en: https://mdpi-res.com/bookfiles/book/9481/Dosage_Form_Formulation_Technologies_for_Improving_Bioavailability.pdf?v=1740190117
45. Plöger G, Hofsäss M, Dressman J. Solubility Determination of Active Pharmaceutical Ingredients Which Have Been Recently Added to the List of Essential Medicines in the Context of the Biopharmaceutics Classification System-Biowaiver [Internet]. J Pharm Sci. 2018 [citado el 16 de octubre de 2024]; 107(6):1478-1488. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29421214/>

46. Zhao Y, Zhu L, Yin L-H, Xu M-Z. Doses-Based BCS Solubility Classification of Dexamethasone [Internet]. Chinese Pharmaceutical Journal. 2021 [citado el 16 de octubre de 2024]; 56(20):1690–1693 Disponible en: https://journal11.magtechjournal.com/Jwk_zgyxzz/EN/10.11669/cpj.2021.20.012
47. Baena Y, Ponce D'León LF. Importancia y fundamentación del sistema de clasificación biofarmacéutico, como base de la exención de estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia in vivo [Internet]. Rev Colomb Cienc Quím Farmacéuticas. 2008 [citado el 26 de octubre de 2024];37(1):18-32. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-74182008000100002
48. Ministerio de Salud del Perú. Decreto Supremo N.º 024-2018-SA – Aprueban Reglamento que regula la intercambiabilidad de medicamentos [Internet]. Lima: MINSA; 2018 [citado el 26 de octubre de 2024]. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/normas-legales/203819-024-2018-sa>
49. Instituto de Salud Pública de Chile, Departamento Agencia Nacional de Medicamentos. Guía técnica G-BIOF 02: Guía para optar a bioexención de estudios de biodisponibilidad comparativa [Internet]. Santiago: ISP; 2018 [citado el 27 de octubre de 2024]. Disponible en: <https://www.ispch.cl/sites/default/files/G-Biof%2002%20-%20Gu%C3%ADa%20para%20optar%20a%20bioexenci%C3%B3n%20de%20estudios%20de%20biodisponibilidad%20comparativa.pdf>
50. European Medicines Agency. Guideline on the Investigation of Bioequivalence [Internet]. London: EMA; 2010 [citado el 30 de octubre de 2024]; 98(1):25-7. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-bioequivalence-rev1_en.pdf
51. U.S. Food and Drug Administration, Centro para la Evaluación e Investigación de Fármacos (CDER). Guía para la Industria: Pruebas de disolución de formas de dosificación oral sólidas de liberación inmediata [Internet]. Rockville (MD): FDA; 1997 [citado el 03 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/guia-para-la-industria-pruebas-de-disolucion-de-formas-de-dosificacion-oral-solidas-de-liberacion>
52. Tsume Y, Mudie D, Langguth P, Amidon GE, Amidon GL. The Biopharmaceutics Classification System: subclasses for in vivo predictive dissolution (IPD) methodology and IVIVC [Internet]. J Pharm Sci. 2014 [citado el 07 de noviembre de 2024]; 57:152-163. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24486482/>

53. International Council for Harmonisation (ICH). Biopharmaceutics Classification System-Based Biowaivers (M9) [Internet]. Geneva: ICH; 2019 [citado el 07 de noviembre de 2024]. Disponible en: https://database.ich.org/sites/default/files/M9_Guideline_Step4_2019_1116.pdf
54. Vacca CP, Fitzgerald JF, Bermúdez J. Definición de medicamento genérico ¿un fin o un medio? Análisis de la regulación en 14 países de la Región de las Américas [Internet]. Rev Panam Salud Publica. 2006 [citado el 09 de noviembre de 2024]; 20(5):314-323. Disponible en: http://www.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1018-130X2006000400001
55. Ministerio de Salud del Perú. Decreto Supremo N.º 010-97-SA – Aprueban el Reglamento para el Registro, Control y Vigilancia Sanitaria de Productos Farmacéuticos y Afines [Internet]. Lima: MINSA; 1997 [citado el 12 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/normas-legales/256563-010-97-sa>
56. Congreso de la República del Perú. Ley N.º 29459 – Ley de medicamentos, productos farmacéuticos y dispositivos médicos [Internet]. Lima: Congreso de la República; 2009 [citado el 12 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/congreso-de-la-republica/normas-legales/2813441-29459>
57. Ministerio de Salud del Perú. Decreto Supremo N.º 016-2011-SA – Reglamento sobre Buenas Prácticas de Manufactura de Productos Farmacéuticos [Internet]. Lima: MINSA; 2011 [citado el 14 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/normas-legales/243290-016-2011-sa>
58. Ministerio de Salud del Perú. Resolución Ministerial N.º 404-2021-MINSA – Aprueban Listado de medicamentos para la exigencia de la presentación de estudios de equivalencia terapéutica para demostrar la intercambiabilidad, en el marco de lo dispuesto por la Séptima Disposición Complementaria Final del Reglamento que regula la intercambiabilidad de medicamentos, aprobado por Decreto Supremo N 024-2018-SA. [Internet]. Lima: MINSA; 2021 [citado el 15 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://www.digemid.minsa.gob.pe/webDigemid/normas-legales/2021/resolucion-ministerial-n-404-2021-minsa/>
59. Diario El Peruano. Resolución Ministerial N° 517-2025/MINSA - Aprueban segundo listado de medicamentos para la exigencia de la presentación de estudios de equivalencia terapéutica para demostrar la intercambiabilidad. [Internet]. Lima; 2025 [citado el 16 de noviembre de 2025]. Disponible en: <https://busquedas.elperuano.pe/dispositivo/NL/2426112-1>

60. Harahap Y, Sasongko L, Prasaja B, Indriati E, Lusthom W, Lipin. Comparative bioavailability of two dexamethasone tablet formulations in Indonesian healthy volunteers [Internet]. *Arzneimittelforschung*. 2009 [citado el 17 de noviembre de 2024]; 59(4):191–194. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19517895/>
61. Queckenberg C, Wachall B, Erlinghagen V, Di Gion P, Tomalik-Scharte D, Tawab M, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and comparative bioavailability of single, oral 2-mg doses of dexamethasone liquid and tablet formulations: a randomized, controlled, crossover study in healthy adult volunteers [Internet]. *Clin Ther*. 2011 [citado 17 de noviembre de 2024]; 33(11):1831–41. Disponible en: [https://www.clinicaltherapeutics.com/article/S0149-2918\(11\)00681-3/abstract](https://www.clinicaltherapeutics.com/article/S0149-2918(11)00681-3/abstract)
62. Wang B, Huang C, Xu L, Fu X, Ma X, You G, Su J. Bioequivalence evaluation of dexamethasone palmitate injections by intravenous injection in healthy Chinese volunteers: a 2-period crossover trial [Internet]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2024 [citado 20 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://colab.ws/articles/10.21203%2Frs.3.rs-4505796%2Fv1>
63. Diamant Z, Samuelsson G, Westrin B, Bjermer L. Phase I study evaluating the safety, tolerability and pharmacokinetics of a novel oral dissolvable film containing dexamethasone versus Fortecortin dexamethasone tablets. [Internet]. *Eur Clin Respir J*. 2017 [citado el 21 de noviembre de 2024]; 4(1):1353395. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/20018525.2017.1353395#abstract>
64. Lei X, Yuanyuan X, Xiaoqing H, Wen Z, Yang C. Study on bioequivalence evaluation of dexamethasone acetate tablets in Chinese healthy volunteers. [Internet]. *Chinese Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2023 [citado el 23 de de noviembre de 2024]; 28(12):1365-71. Disponible en: https://manu41.magtech.com.cn/Jweb_clyl/EN/10.12092/j.issn.1009-2501.2023.12.006
65. The United States Pharmacopeia and National Formulary [Internet]. 2024 [citado el 24 de de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://login.usp.org/cas/login?service=https%3A%2F%2Fonline.uspnf.com%2Fcas%2Flogin>
66. U.S. Food and Drug Administration. Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System [Internet]. Rockville (MD): FDA; 2015 [citado 29 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm070246.pdf>

67. Ministerio de Salud del Perú, Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID). Resolución Directoral N.º 3720-2022/DIGEMID/DPF-EEYS/MINSA [Internet]. Lima: DIGEMID; 2022 [citado el 05 de diciembre de 2024]. Disponible en: https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/Resoluciones/DPF/2022/RD_DPF_0003720_2022.pdf
68. World Health Organization. Annex 2: WHO Good Manufacturing Practices for Pharmaceutical Products: Main Principles [Internet]. Geneva: WHO; 2014 [citado el 06 de diciembre de 2024]. Disponible en: <http://academy.gmp-compliance.org/guidemgr/files/TRS986ANNEX2.PDF>
69. Ministerio de Salud del Perú, Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID). Resolución Ministerial N.º 234-2019-MINSA [Internet]. Lima: DIGEMID; 2019 [citado el 05 de diciembre de 2024]. Disponible en: <https://www.digemid.minsa.gob.pe/webDigemid/normas-legales/2019/resolucion-ministerial-n-234-2019-minsa/>
70. ICH Harmonised Tripartite Guideline. Validation of analytical procedures: text and methodology. Q2 (R1). Vol. 1. ICH; 2005.
71. Procesos Industriales De Transformación Farmacéutica. Procedimiento de disolución: desarrollo y validación [Internet]. Scribd; [citado 9 de diciembre de 2025]. Disponible en: <https://es.scribd.com/document/681962038/1092-PROCEDIMIENTO-DE-DISOLUCION-DESARROLLO-Y-VALIDACION>
72. Asociación Española de Farmacéuticos de la Industria (AEFI). Validación de métodos analíticos. Madrid: AEFI; 2001. p. 56–85.
73. Aguilar A. Biofarmacia y Farmacocinética: Ejercicios y problemas resueltos. 2008.p. 27-61.
74. Paredes A. Comparación de perfiles de disolución de paracetamol en tabletas de 500 mg multifuente e innovador comercializadas en el Perú [Internet]. Lima: Universidad Nacional de Trujillo; 2014 [citado el 10 de diciembre de 2024]. Disponible en: <https://dspace.unitru.edu.pe/items/3fc57a41-107c-4375-83c4-3e89cf026bc1>
75. Ruiz K. Estudio de bioequivalencia «in vitro» de tres productos genéricos (tabletas) de liberación inmediata que contienen Metformina Clorhidrato 850 mg con el medicamento innovador comercializados en Perú [Internet] [Tesis de Licenciatura]. Lima: Universidad Peruana Cayetano Heredia; 2017 [citado el 11 de diciembre de 2024]. Disponible en: <https://repositorio.upch.edu.pe/handle/20.500.12866/1023>

76. Abad V, Quispe G. Intercambiabilidad de tres medicamentos de amoxicilina 500 mg cápsulas de origen multifuente, comercializadas en la ciudad de Lima, 2018 [Internet] [Tesis de Licenciatura]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2018 [citado el 15 de diciembre de 2024]. Disponible en: https://alicia.concytec.gob.pe/vufind/Record/UNMS_42b6d5a4dac2dcb5b709f9c5b338da1b
77. Alcántara J. Equivalencia «in vitro» de dos tabletas multifuentes de clorhidrato de biperideno de 2 mg. frente al comparador [Internet] [Tesis de Licenciatura]. Lima: Universidad Peruana Cayetano Heredia; 2019 [citado el 15 de diciembre de 2024]. Disponible en: <https://repositorio.upch.edu.pe/handle/20.500.12866/5968>
78. Peláez A. Perfiles de disolución de comprimidos de cetirizina 10 mg comercializados en Perú y Brasil, Universidad de Sao Paulo, 2016 [Internet] [Tesis de Licenciatura]. Trujillo: Universidad Nacional de Trujillo; 2019 [citado el 18 de diciembre de 2024]. Disponible en: <https://dspace.unitru.edu.pe/items/7f36f638-e4b1-4f25-9283-e8a7da5ec62c>
79. Castañeda M, García E, Rodríguez J, Flores M, Grande M, Moreno L. Evaluación comparativa de perfiles de disolución del medicamento genérico lamivudina tableta 150 mg comercializado en Perú frente al innovador Epivir [Internet]. *Rev Peru Med Exp Salud Pública*. 2024 [citado el 18 de diciembre de 2024]; 41(1):69-75. Disponible en: <https://www.scielosp.org/article/rpmesp/2024.v41n1/69-75/>
doi:10.17843/rpmesp.2024.411.12821
80. Mohanachandran PS, Sindhumol PG, Kiran TS. Superdisintegrants: an overview [Internet]. *Int J Pharm Sci Rev Res*. 2011 [citado el 19 de diciembre de 2024]; 6(1):105-9. Disponible en: <https://globalresearchonline.net/journalcontents/volume6issue1/article-022.pdf>
81. Rowe R, Sheskey P, Quinn M. Handbook of Pharmaceutical Excipients – Ninth Edition | Pharmaceutical Press [Internet]. 2021 [citado el 22 de diciembre de 2024]. Disponible en: <https://www.pharmaceuticalpress.com/product/handbook-of-pharmaceutical-excipients-ninth-edition/>
82. Thoorens G, Krier F, Leclercq B, Carlin B, Evrard B. Microcrystalline cellulose, a direct compression binder in a quality by design environment--a review [Internet]. *Int J Pharm*. 2014 [citado el 23 de diciembre de 2024]; 473(1-2):64-72. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24993785/>
83. Hernández J, Melgoza L. Principales superdisgregantes sintéticos, mecanismos y factores que influyen en su actividad [Internet]. *Rev Colomb Cienc Quím Farm*. 2014 [citado el 27 de diciembre de 2024]; 43(2):234-47. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-74182014000200002

84. Li J, Wu Y. Lubricants in Pharmaceutical Solid Dosage Forms [Internet]. *Lubricants*. 2014 [citado el 27 de diciembre de 2024]; 2(1):21–43. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2075-4442/2/1/21>
85. Cruzado M, Ugaz C. Comparación de los perfiles de disolución de Gabapentina 300 mg cápsula de un producto multifuente vs innovador [Internet] [Tesis de Licenciatura]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2020 [citado el 04 de enero de 2025]. Disponible en: https://alicia.concytec.gob.pe/vufind/Record/UNMS_49974e73de92aa242378a71593278221
86. Taylor K, Aulton M. *Aulton's Pharmaceutics. The Design and Manufacture of Medicines* [Internet]. 6th ed. Elsevier; 2021 [citado el 05 de enero de 2025]. Disponible en: <https://shop.elsevier.com/books/aultons-pharmaceutics/taylor/978-0-7020-8154-5>
87. De la Cruz A, Ramos R, Ruiz T, Pájaro I, Domínguez G. Comparison between the dissolution profiles of prolonged-release ciprofloxacin tablets available in the Colombian market [Internet]. *J Appl Pharm Sci*. 2022 [citado el 06 de enero de 2025]; 12(3):209-217. Disponible en: https://japsonline.com/abstract.php?article_id=3596&sts=2
88. U.S. Food and Drug Administration. Questions and Answers on Current Good Manufacturing Practice Requirements: Control of Components and Drug Product Containers and Closures [Internet]. Rockville (MD): FDA; 2015 [citado el 09 de enero de 2025]. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/guidances-drugs/questions-and-answers-current-good-manufacturing-practice-requirements-control-components-and-drug#4>
89. International Council for Harmonisation (ICH) /European Medicines Agency (EMA). Guideline on the chemistry of active substances [Internet]. London (UK): EMA; 2016 [citado el 12 de enero de 2025]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-chemistry-active-substances-first-version_en.pdf
90. Ministerio de Salud del Perú, Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID). Resolución Ministerial N.º 055-99 SA/DM [Internet]. Lima: DIGEMID; 1999 [citado el 12 de enero de 2025]. Disponible en: <https://bvcenadim.digemid.minsa.gob.pe/lildbi/textcomp/pubdigemid0007.pdf>
91. Levin M. *Pharmaceutical Process Scale-Up* [Internet]. GMPUA. [s.l.]: GMP University; 2002 [citado el 16 de enero de 2025]. Disponible en: <https://gmpua.com/Process/ProcessScale-Up.pdf>

92. Hasan MI, Shimu SA, Akther A, Jahan I, Hamiduzzaman M, Hasan AN. Development of Generic Drug Products by Pharmaceutical Industries Considering Regulatory Aspects: A Review [Internet]. *J Biosci Med*. 2021 [citado el 23 de enero de 2025];9(10):23-39. Disponible en: <https://www.scirp.org/journal/paperinformation?paperid=112370>
93. Ancasi R, Lipa G. Intercambiabilidad del producto farmacéutico multifuente Fluoxetina 20 mg tabletas comercializado en la ciudad de Lima - 2019 [Internet] [Tesis de Licenciatura]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2022 [citado el 28 de enero de 2025]. Disponible en: <https://cybertesis.unmsm.edu.pe/item/c91985f5-32ad-4eea-aadb-efb428802e33>
94. U.S. Food and Drug Administration. Guidance for Industry [Internet]. Silver Spring (MD): FDA; 2023 [citado el 09 de febrero de 2025]. Disponible en: <https://www.fda.gov/animal-veterinary/guidance-regulations/guidance-industry>
95. Al-Dhubiab BE. Quantitative determination of dexamethasone sodium phosphate in bulk and pharmaceuticals at suitable pH values using the spectrophotometric method. *BioMed Research International*. 2021; 2021:1323385. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8588914/>
96. Alkilani AZ, Omar S, Nasereddin J, Hamed R, Obaidat R. Design of colon-targeted drug delivery of dexamethasone: Formulation and in vitro characterization of solid dispersions. *Heliyon* [Internet]. 2024 [citado el 14 de febrero de 2025]; 10(14):e34212. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2405844024102435>
97. García L. Estudio de perfiles de disolución a pH 1.2 de dos productos comerciales conteniendo dexametasona cuantificados por HPLC [Internet] [Tesis de Licenciatura]. México,D.F.: Universidad Nacional Autónoma de México; 2008 [citado 16 de febrero de 2025]. Disponible en: <https://ru.dgb.unam.mx/handle/20.500.14330/TES01000629080>
98. Sánchez P. Estudio de perfiles de disolución a pH 4.5 cuantificados por HPLC de dos productos comerciales conteniendo dexametasona [Internet] [Tesis de Licenciatura]. Ciudad Universitaria (CDMX): Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Química; 2008 [citado el 19 de febrero de 2025]. Disponible en: <https://ru.dgb.unam.mx/handle/20.500.14330/TES01000629417>
99. Jiménez Y. Estudio de perfiles de disolución a pH=6.8 de dos productos comerciales conteniendo dexametasona cuantificados por HPLC [Internet] [Tesis de Licenciatura]. Ciudad Universitaria (CDMX): Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Química; 2010 [citado el 23 de febrero de 2025]. Disponible en: <https://ru.dgb.unam.mx/handle/20.500.14330/TES01000661407>

- 100.**International Pharmaceutical Excipients Council (IPEC). Overview of pharmaceutical excipients used in tablets and capsules. En: Excipients for Tablets [Internet]. IPEC; 2008 [citado el 23 de febrero de 2025]. Disponible en: <https://www.pharmaexcipients.com/wpcontent/uploads/attachments/Excipients+for+Tablets+2008.pdf?t=1454966695>
- 101.**World Health Organization. Annex 6 Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability. En: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations [Internet]. Geneva: WHO; 2016 [citado el 27 de febrero de 2025]. Disponible en: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/medicines/norms-and-standards/guidelines/regulatory-standards/trs1003-annex6-who-multisource-pharmaceutical-products-interchangeability.pdf?sfvrsn=f2cea87a_2&download=true
- 102.**Sakore S, Chakraborty B. In Vitro–In Vivo Correlation (IVIVC): A Strategic Tool in Drug Development [Internet]. J Bioequiv Availab. 2011 [citado el 04 de marzo de 2025];8(4):1-12. Disponible en: <https://www.walshmedicalmedia.com/open-access/in-vitro-in-vivo-correlation-ivivc-a-strategic-tool-in-drug-development-jbb.S3-001.pdf>
- 103.**Czock D, Keller F, Rasche F, Häußler U. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of systemically administered glucocorticoids [Internet]. Clin Pharmacokinet. 2005 [citado el 05 de marzo de 2025]; 44(1). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15634032/>
- 104.**Lorenzo F. Bioequivalencia in vitro de Losartán Potásico contenido en tabletas de 50 mg multifuente comercializados en Perú [Internet] [Tesis de maestría]. Trujillo: Universidad Nacional de Trujillo; 2022 [citado el 06 de marzo de 2025]. Disponible en: <https://dspace.unitru.edu.pe/items/a72045c7-4447-4c32-aa55-e5d58a1f9068>
- 105.**Polanco J. Comparación de los perfiles de disolución de valproato de sodio 500mg tableta recubierta de liberación retardada genérico e innovador [Internet] [Tesis de Licenciatura]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2024 [citado el 10 de marzo de 2025]. Disponible en: https://alicia.concytec.gob.pe/vufind/Record/UNMS_3c48a3e642324658d11153c54ad2f8a4/Details
- 106.**Zoungrana W. Évaluation in vitro de la bioéquivalence des différentes marques d’amoxicilline gélules commercialisées au Burkina Faso [Internet] [Tesis de Maestría]. Universidad Joseph Ki-Zerbo; 2021[citado el 10 de marzo de 2025]. Disponible en: <https://orbi.uliege.be/bitstream/2268/265571/1/m%C3%A9moire%20de%20recherche%20et%20professionnel%20en%20AQCQ.pdf>

- 107.** PQRI. Quality by Design Specifications for Solid Oral Dosage Forms: Multivariate Product and Process Monitoring for Managing Drug Quality Attributes [Internet]. Silver Spring (MD): Product Quality Research Institute (PQRI); 2015 [citado el 15 de marzo de 2025]. Disponible en: <https://pqri.org/wp-content/uploads/2015/08/pdf/PQRIQbDSpecsConceptPaper.pdf>(<https://pqri.org/wp-content/uploads/2015/08/pdf/PQRIQbDSpecsConceptPaper.pdf>)
- 108.** Crystal engineering of active pharmaceutical ingredients to improve solubility and dissolution rates [Internet]. [citado el 15 de marzo de 2025]. Disponible en: <https://veteransaffairshealthcare.iqpc.com/media/5122/1571.pdf>
- 109.** Augsburger LL, Hoag SW. Pharmaceutical Dosage Forms - Tablets [Internet]. 3rd ed. Boca Raton, FL: CRC Press/Taylor & Francis; 2008 [citado el 16 de marzo de 2025]; 1552. Disponible en: <https://www.taylorfrancis.com/books/edit/10.1201/b15115/pharmaceutical-dosage-forms-tablets-larry-augsburger-stephen-hoag>
- 110.** Shargel L, Yu A (eds). Applied Biopharmaceutics & Pharmacokinetics, 7e [Internet]. 7th ed. [s.l.]: MDPI; 2005 [citado el 16 de marzo de 2025]; 678-683. Disponible en: <https://accesspharmacy.mhmedical.com/book.aspx?bookid=1592>
- 111.** Brittain H. Polymorphism in Pharmaceutical Solids [Internet]. 2nd ed. New York: Informa Healthcare (Tor & Francis); 2009 [citado el 17 de marzo de 2025]. 510-516. Disponible en: https://www.routledge.com/Polymorphism-in-Pharmaceutical-Solids/Brittain/p/book/9781420073218?srsIid=AfmBOoq4gZ7aAJUZHx9Rn9FZymEzZbtg4n_PKaaipddC-g6qTC2GKLne
- 112.** Martinez M, Amidon G. A mechanistic approach to understanding the factors affecting drug absorption: a review of fundamentals [Internet]. J Clin Pharmacol. 2002 [citado el 18 de marzo de 2025]; 42(6):620–43. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12043951/>
- 113.** Manzoor A. Sodium Starch Glycolate as a Superdisintegrant [Internet]. Pharma Excipients. 2021 [citado el 26 de marzo de 2025]; 5(1):33-9. Disponible en: <https://www.pharmaexcipients.com/news/sodium-starch-glycolate-superdisintegrant/>
- 114.** Gohel M, Jogani P. A review of co-processed directly compressible excipients [Internet]. J Pharm Pharm Sci. 2005 [citado el 26 de marzo de 2025]; 8(1):76-93. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15946601/>

- 115.**Awa K, Shinzawa H, Ozaki Y. The Effect of Microcrystalline Cellulose Crystallinity on the Hydrophilic Property of Tablets and the Hydrolysis of Acetylsalicylic Acid as Active Pharmaceutical Ingredient Inside Tablets [Internet]. AAPS PharmSciTech. 2015 [citado el 29 de marzo de 2025]; 16(4):865-870. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4508302/>
- 116.**International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. ICH Harmonised Tripartite Guideline Q8(R2): Pharmaceutical Development. 2009. [citado el 29 de marzo de 2025]. Disponible en: https://database.ich.org/sites/default/files/Q8_R2_Guideline.pdf
- 117.**Ghasemi E, Kazemi M, Hadian A, Tavakoli N. The effect of binder concentration and dry mixing time on granules, tablet characteristics and drug content uniformity of low dose drug in high shear wet granulation. Drug Dev Ind Pharm. 2017 [citado el 25 de abril de 2025]; 39(1):192-9. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1773224716305767>
- 118.**Šantl M, Ilić I, Vrečer F, Baumgartner S. A compressibility and compactibility study of real tableting mixtures: The effect of granule particle size. Int J Pharm. 2011 [citado el 25 de abril de 2025]; 416(1):142-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23470346/>
- 119.**Gad SC. Pharmaceutical Manufacturing Handbook: Production and Processes [Internet]. John Wiley & Sons; 2008 [citado el 26 de abril de 2025]; 944-945. Disponible en: <https://www.uv.mx/personal/izcamacho/files/2012/02/Pharmaceutical-Manufacturing-Handbook-Production-and-Processes-Wiley-2008.pdf>
- 120.**Mendonça N, Almutairy B, Kallakunta VR, Sarabu S, Thipsay P, Bandari S, Repka MA. Manufacturing strategies to develop amorphous solid dispersions: an overview. J Drug Deliv Sci Technol. 2020 [citado el 26 de abril de 2025]; 55:101459. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7453425/>
- 121.**Dun J. Lubrication in Pharmaceutical Tablet Manufacturing [Tesis doctoral]. Minneapolis (MN): University of Minnesota; 2020. Disponible en: <https://conservancy.umn.edu/server/api/core/bitstreams/695d5d1a-2c87-4ae9-82fb-1ab64e4d90ee/content>
- 122.**Dave VS, Saoji SD, Raut NA, Haware RV. Excipient variability and its impact on dosage form functionality. J Pharm Sci. 2015 [citado el 26 de abril de 2025]; 104(3):906–915. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25561249/>

- 123.** Paul S, Changquan C. "Evaluación sistemática de lubricantes comunes para su uso óptimo en la formulación de comprimidos". *Revista Europea de Ciencias Farmacéuticas*. 2018 [citado el 26 de abril de 2025]; 117: 118-127. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0928098718300885>
- 124.** Aldosari BN, Al-Mutairi AM, Almurshedi AS, M Alfagih I, Al Quadeib BT, Eltahir E, et al. Impacts of storage conditions on the dissolution performance of commercial metronidazole tablets available in Saudi Arabia. *Saudi Pharm J* [Internet]. 2024 [citado el 06 de mayo de 2025]; 32(8):102134. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38993287/>
- 125.** Vega Zambrano C. Análisis del efecto de las condiciones de almacenamiento en establecimientos farmacéuticos de la costa, sierra y selva sobre la calidad y estabilidad de polvos para suspensión oral de Amoxicilina 250 mg/5 mL genéricos de 3 laboratorios nacionales [Tesis]. Lima: Universidad Peruana Cayetano Heredia; 2019 [citado el 06 de mayo de 2025]. Disponible en: https://repositorio.upch.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12866/7055/Analisis_VegaZambrano_Consuelo.pdf?sequence=1
- 126.** Bruschi M. Mathematical models of drug release. In: Bruschi ML, editor. *Strategies to Modify the Drug Release from Pharmaceutical Systems* [Internet]. Oxford: Woodhead Publishing; 2015 [citado el 07 de mayo de 2025]; 63-86. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/B9780081000922000059>
- 127.** Casanova LAM, Castillo EF, Reynoso-Leyva EM, Ayala-Jara CI. Estudio comparativo de perfiles de disolución de tabletas de prednisona 20 mg comercializados en Perú [Internet]. *Mem Inst Investig Cienc Salud*. 2018 [citado el 07 de mayo de 2025]; 16(3):13-21. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/330210239_Estudio_comparativo_de_perfiles_de_disolucion_de_tabletas_de_prednisona_20_mg_comercializados_en_Peru

ANEXOS

ANEXO 1: Certificado USP de la dexametasona, Lote: R123C0



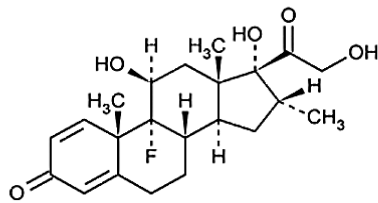
Certificate

DEXAMETHASONE

(9-Fluoro-11 β ,17,21-trihydroxy-16 α -methylpregna-1,4-diene-3,20-dione)

USP Catalog No.: 1176007

USP Lot No.: R123C0



CAS No.: 50-02-2

Molecular Formula: C₂₂H₂₉FO₅

Molecular Weight: 392.46

LABEL TEXT

Obtain special instructions before use. Do not handle until all safety precautions have been read and understood. Wash thoroughly after handling. Wear protective gloves/protective clothing/eye protection/face protection. Do not breathe dust. If in eyes: Rinse cautiously with water for several minutes. Remove contact lenses, if present and easy to do. Continue rinsing. If eye irritation persists: Get medical advice/attention. If exposed or concerned: Get medical advice/attention. Get medical advice/attention if you feel unwell. Store locked up. Dispose of contents/container in accordance with local/regional/national/international regulations.



REFERENCE STANDARD

DEXAMETHASONE 125 mg

Danger! Causes eye irritation. Suspected of damaging fertility or the unborn child. Causes damage to organs (endocrine system) through prolonged or repeated exposure.

For quantitative applications, use a value of 0.993 mg of dexamethasone per mg of material on the as is basis. Keep container tightly closed.

See certificate for any additional information.

USP, 12601 Twinbrook Pkwy, Rockville, MD, +1-301-881-0666
Cat. No. 1176007 Material mfd. in Italy



Lot: R123C0

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

Quality Assurance

Copyright 2018 The United States Pharmacopeial Convention. All rights reserved.

USP Certificate

USP Template No.: CERT1-06

Template Effective Date: September 11, 2018

Certificate Date: 13FEB2020

Certificate Version: 00

Page 1 of 3

**Assigned Value**

Please refer to the USP Reference Standard label for the assigned value of the specific lot. If the lot was developed for qualitative use, it will not have an assigned value.

Valid Use Date

It is the responsibility of the user to ascertain that a particular lot of a USP Reference Standard has official status either as a "Current lot" or as a "Previous lot" within the assigned valid use date. The online USP Reference Standards Catalog and the online USP Store at www.usp.org are updated daily. USP recommends referring to one of these sources prior to using a USP Reference Standard to make sure the lot is valid for use.

Storage

Storage conditions are lot-specific and may change from one lot to another. If no specific directions or limitations are provided on the USP Reference Standard label, the conditions of storage shall include storage at room temperature and protection from moisture, light, freezing, and excessive heat.

Instructions for Use

Follow the instructions provided on this Certificate, on the label of the USP Reference Standard, and in the associated USP documentary standard(s). Please refer to General Chapter <11> for additional information.

Non-USP Compendial Use

USP Reference Standards are for use in analytical or laboratory applications as specified in USP compendia. They are not for use in humans or animals as drugs or medical devices. It is the responsibility of the user to determine the suitability of the USP Reference Standard for non-USP compendial uses.

LEGAL NOTICE

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

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

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

ANEXO 2: Resultados de la desviación estándar relativa del HPLC para la prueba de valoración

N° de Estándar	Absorbancia (As)
Stand 1-1	5085.24609
Stand 1-2	5094.51221
Stand 1-3	5087.13330
Stand 1-4	5088.87598
Stand 1-5	5087.90039
PROM As	5088.73359
s	3.494
RSD	0.069

ANEXO 3: Resultados y análisis estadístico de las evaluaciones físicas de la dexametasona

N°	Medicamento								
	R			A			B		
	Peso (mg)	Diámetro (mm)	Espesor (mm)	Peso (mg)	Diámetro (mm)	Espesor (mm)	Peso (mg)	Diámetro (mm)	Espesor (mm)
1	202.45	7.08	1.58	307.42	7.09	3.60	100.49	4.14	1.67
2	199.35	7.07	1.60	306.92	7.10	3.63	100.15	4.11	1.69
3	200.85	7.09	1.57	312.10	7.11	3.61	101.85	4.15	1.67
4	201.32	7.10	1.60	311.45	7.12	3.61	101.24	4.11	1.70
5	200.26	7.09	1.59	312.10	7.12	3.60	101.37	4.12	1.69
6	202.42	7.09	1.58	306.16	7.10	3.62	100.26	4.14	1.70
7	202.04	7.07	1.57	305.78	7.10	3.62	99.42	4.10	1.68
8	200.35	7.10	1.60	307.72	7.09	3.63	101.46	4.12	1.69
9	201.02	7.09	1.58	307.42	7.12	3.62	99.59	4.10	1.68
10	199.25	7.10	1.59	305.12	7.11	3.61	100.87	4.13	1.68
Promedio	200.93	7.09	1.59	308.22	7.11	3.62	100.67	4.12	1.69
DS	1.156	0.011	0.012	2.658	0.012	0.011	0.821	0.018	0.011

N°	Medicamento								
	C			D			E		
	Peso (mg)	Diámetro (mm)	Espesor (mm)	Peso (mg)	Diámetro (mm)	Espesor (mm)	Peso (mg)	Diámetro (mm)	Espesor (mm)
1	282.09	7.07	2.18	282.33	7.94	2.43	107.39	5.62	1.47
2	285.47	7.08	2.20	282.88	7.93	2.41	107.46	5.68	1.49
3	281.91	7.10	2.18	281.64	7.92	2.44	106.03	5.70	1.48
4	287.51	7.08	2.20	282.25	7.95	2.42	108.06	5.64	1.47
5	285.41	7.09	2.17	284.68	7.95	2.44	105.67	5.65	1.50
6	280.98	7.09	2.18	282.64	7.93	2.40	107.31	5.65	1.48
7	280.64	7.07	2.19	283.46	7.93	2.40	106.50	5.66	1.48
8	282.61	7.10	2.17	282.35	7.94	2.42	107.06	5.67	1.50
9	282.63	7.09	2.20	283.82	7.92	2.43	106.00	5.65	1.49
10	284.60	7.10	2.19	281.38	7.95	2.41	108.16	5.62	1.50
Promedio	283.39	7.09	2.19	282.74	7.94	2.42	106.96	5.65	1.49
DS	2.243	0.012	0.012	1.005	0.012	0.015	0.874	0.025	0.012

Resumen estadístico

```
peso %>%
  group_by(MUESTRA) %>%
  get_summary_stats(PESO,type = "mean_sd")
```

GRUPO	variable	n	mean	sd
<fct>	<fct>	<dbl>	<dbl>	<dbl>
1 R	PESO	10	201.0	1.16
2 A	PESO	10	308.0	2.66
3 B	PESO	10	101.0	0.821
4 C	PESO	10	283.0	2.24
5 D	PESO	10	283.0	1.00
6 E	PESO	10	107.0	0.874

Valores atípicos (Outliers)

```
peso %>%
  group_by(MUESTRA) %>%
  identify_outliers(PESO)
```

```
[1] MUESTRA PESO is.outlier is.extreme
<0 rows> (o 0- extensión row.names)
```

Normalidad de cada grupo por separado

```
peso%>%
  group_by(MUESTRA) %>%
  shapiro_test(PESO)
ggqqplot(data=peso, x="PESO",facet.by = "MUESTRA")
```

MUESTRA	variable	statistic	p
<fct>	<chr>	<dbl>	<dbl>
1 R	PESO	0.934	0.493
2 A	PESO	0.842	0.067
3 B	PESO	0.954	0.713
4 C	PESO	0.927	0.416
5 D	PESO	0.956	0.738
6 E	PESO	0.932	0.467

Homogeneidad de varianza

```
peso %>%
  levene_test(PESO~MUESTRA)
```

	df1	df2	statistic	p
	<int>	<int>	<dbl>	<dbl>
1	5	54	2.65	0.0326

ANOVA DE WELCH

```
MODELO <- peso %>%
  welch_anova_test(PESO~MUESTRA)
MODELO
```

	.y.	n	statistic	DFn	DFd	p	method
	* <chr>	<int>	<dbl>	<dbl>	<dbl>	<dbl>	<chr>
1	PESO	60	55728.	5	24.8	2.16e-49	Welch ANOVA

Pairwise comparisons (Tukey HSD)

```
compa_mult <- peso %>% games_howell_test(PESO~MUESTRA)
compa_mult
```

.y.	group1	group2	estimate	conf.low	conf.high	p.adj	p.adj.signif	
* <chr>	<chr>	<chr>	<dbl>	<dbl>	<dbl>	<dbl>	<chr>	
1	PESO	R	A	107.	104.	110.	3.85e-12	****
2	PESO	R	B	-100.	-102.	-98.8	1.11e-13	****
3	PESO	R	C	82.5	79.8	85.1	1.93e-12	****
4	PESO	R	D	81.8	80.3	83.4	7.11e-14	****
5	PESO	R	E	-94.0	-95.4	-92.5	1.82e-13	****
6	PESO	A	B	-208.	-211.	-205.	0	****
7	PESO	A	C	-24.8	-28.3	-21.3	4.62e-13	****
8	PESO	A	D	-25.5	-28.5	-22.4	1.43e-11	****
9	PESO	A	E	-201.	-204.	-198.	0	****
10	PESO	B	C	183.	180.	185.	0	****
11	PESO	B	D	182.	181.	183.	1.24e-13	****
12	PESO	B	E	6.29	5.09	7.50	3.38e-11	****
13	PESO	C	D	-0.642	-3.24	1.95	9.57e-1	ns
14	PESO	C	E	-176.	-179.	-174.	0	****
15	PESO	D	E	-176.	-177.	-174.	7.27e-14	****

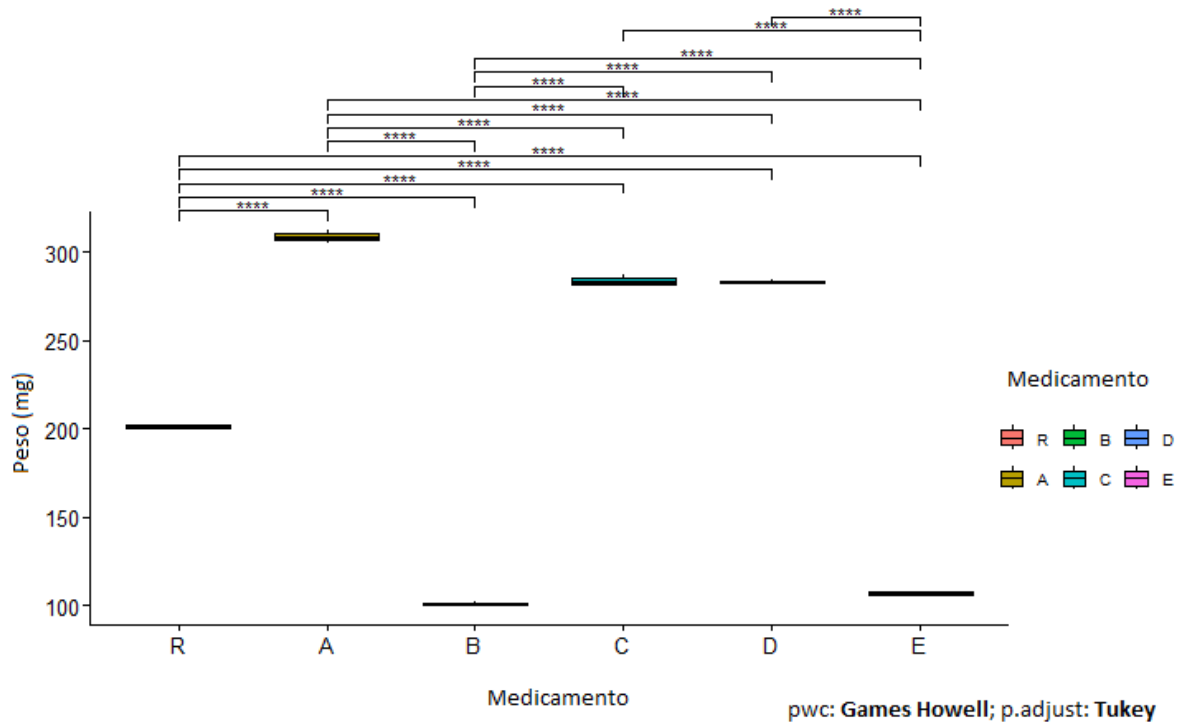
Visualization: box plots with p-values

```

compa_mult <- compa_mult %>% add_xy_position(x="MUESTRA")
BOXPLOT+
stat_pvalue_manual(compa_mult,hide.ns = TRUE)+
labs(subtitle = get_test_label(MODELO,detailed = TRUE),
caption = get_test_label(compa_mult))

```

Welch Anova, $F(5,24.81) = 55727.77$, $p = <0.0001$, $n = 60$



Resumen estadístico

```
diametro %>%  
  group_by(MUESTRA) %>%  
  get_summary_stats(DIAMETRO,type = "mean_sd")
```

GRUPO	variable	n	mean	sd
<fct>	<fct>	<dbl>	<dbl>	<dbl>
1 R	DIAMETRO	10	7.09	0.011
2 A	DIAMETRO	10	7.11	0.012
3 B	DIAMETRO	10	4.12	0.018
4 C	DIAMETRO	10	7.09	0.012
5 D	DIAMETRO	10	7.94	0.012
6 E	DIAMETRO	10	5.65	0.025

Valores atípicos (Outliers)

```
diametro %>%  
  group_by(MUESTRA) %>%  
  identify_outliers(DIAMETRO)
```

```
[1] MUESTRA DIAMETRO is.outlier is.extreme  
<0 rows> (o 0- extensión row.names)
```

Normalidad de cada grupo por separado

```
diametro%>%  
  group_by(MUESTRA) %>%  
  shapiro_test(DIAMETRO)
```

MUESTRA	variable	statistic	p
<fct>	<chr>	<dbl>	<dbl>
1 R	DIAMETRO	0.848	0.085
2 A	DIAMETRO	0.878	0.124
3 B	DIAMETRO	0.932	0.473
4 C	DIAMETRO	0.878	0.124
5 D	DIAMETRO	0.878	0.124
6 E	DIAMETRO	0.952	0.698

Homogeneidad de varianza

```
diametro %>%  
  levene_test(DIAMETRO~MUESTRA)
```

	df1	df2	statistic	p
	<int>	<int>	<dbl>	<dbl>
1	5	54	1.56	0.187

ANOVA

```
MODELO <- diametro %>%  
  anova_test(DIAMETRO~MUESTRA)  
MODELO
```

	Effect	DFn	DFd	F	p	p<.05	ges
1	MUESTRA	5	54	77354.38	9.21e-103	*	1

Pairwise comparisons (Tukey HSD)

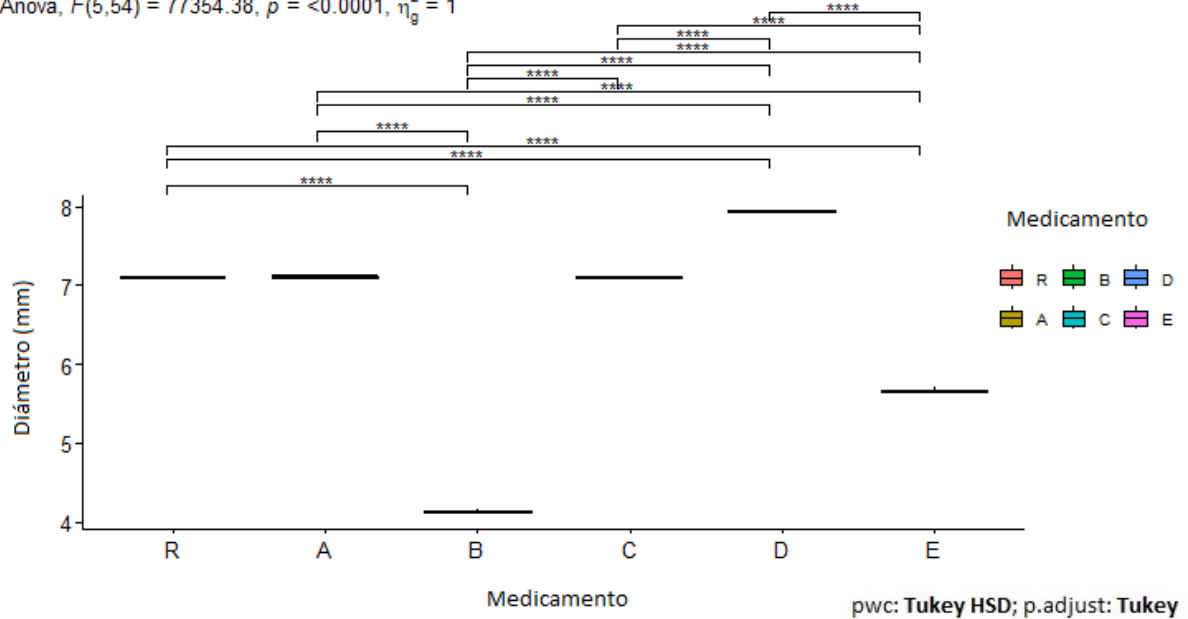
```
compare_mult <- diametro %>% tukey_hsd(DIAMETRO~MUESTRA)  
compare_mult
```

term	group1	group2	null.value	estimate	conf.low	conf.high	p.adj	p.adj.signif
<chr>	<chr>	<chr>	<dbl>	<dbl>	<dbl>	<dbl>	<dbl>	<chr>
1	MUESTRA R	A	0	0.0180	-0.00270	0.0387	1.23e-1	ns
2	MUESTRA R	B	0	-2.97	-2.99	-2.95	4.37e-13	****
3	MUESTRA R	C	0	-0.00100	-0.0217	0.0197	1 e+0	ns
4	MUESTRA R	D	0	0.848	0.827	0.869	4.37e-13	****
5	MUESTRA R	E	0	-1.43	-1.45	-1.41	4.37e-13	****
6	MUESTRA A	B	0	-2.98	-3.00	-2.96	4.37e-13	****
7	MUESTRA A	C	0	-0.0190	-0.0397	0.00170	8.93e-2	ns
8	MUESTRA A	D	0	0.830	0.809	0.851	4.37e-13	****
9	MUESTRA A	E	0	-1.45	-1.47	-1.43	4.37e-13	****
10	MUESTRA B	C	0	2.96	2.94	2.99	4.37e-13	****
11	MUESTRA B	D	0	3.81	3.79	3.83	4.37e-13	****
12	MUESTRA B	E	0	1.53	1.51	1.55	4.37e-13	****
13	MUESTRA C	D	0	0.849	0.828	0.870	4.37e-13	****
14	MUESTRA C	E	0	-1.43	-1.45	-1.41	4.37e-13	****
15	MUESTRA D	E	0	-2.28	-2.30	-2.26	4.37e-13	****

Visualization: box plots with p-values

```
compare_mult <- compare_mult %>% add_xy_position(x="MUESTRA")
BOXPLOT+
stat_pvalue_manual(compare_mult,hide.ns = TRUE)+
labs(subtitle = get_test_label(MODELO,detailed = TRUE),
caption = get_test_label(compare_mult))
```

Anova, $F(5,54) = 77354.38$, $p = <0.0001$, $\eta_g^2 = 1$



Resumen estadístico

```
ESPEJOR %>%  
  group_by(MUESTRA) %>%  
  get_summary_stats(ESPEJOR,type = "mean_sd")
```

	MUESTRA	variable	n	mean	sd	
		<fct>	<fct>	<dbl>	<dbl>	<dbl>
1	R	ESPEJOR	10	1.59	0.012	
2	A	ESPEJOR	10	3.62	0.011	
3	B	ESPEJOR	10	1.68	0.011	
4	C	ESPEJOR	10	2.19	0.012	
5	D	ESPEJOR	10	2.42	0.015	
6	E	ESPEJOR	10	1.49	0.012	

Valores atípicos (Outliers)

```
ESPEJOR %>%  
  group_by(MUESTRA) %>%  
  identify_outliers(ESPEJOR)
```

```
[1] MUESTRA ESPEJOR is.outlier is.extreme  
<0 rows> (o 0- extensión row.names)
```

Normalidad de cada grupo por separado

```
ESPEJOR%>%  
  group_by(MUESTRA) %>%  
  shapiro_test(ESPEJOR)
```

	MUESTRA	variable	statistic	p	
		<fct>	<chr>	<dbl>	<dbl>
1	R	ESPEJOR	0.878	0.124	
2	A	ESPEJOR	0.907	0.258	
3	B	ESPEJOR	0.907	0.258	
4	C	ESPEJOR	0.878	0.124	
5	D	ESPEJOR	0.918	0.341	
6	E	ESPEJOR	0.878	0.124	

Homogeneidad de varianza

```
ESPEJOR %>%  
  levene_test(ESPEJOR~MUESTRA)
```

	df1	df2	statistic	p
	<int>	<int>	<dbl>	<dbl>
1	5	54	0.362	0.872

ANOVA

```
MODELO <- ESPEJOR %>% anova_test(ESPEJOR~MUESTRA)  
MODELO
```

	Effect	DFn	DFd	F	p p<.05 ges
1	MUESTRA	5	54	44120.13	3.52e-96 * 1

Pairwise comparisons (Tukey HSD)

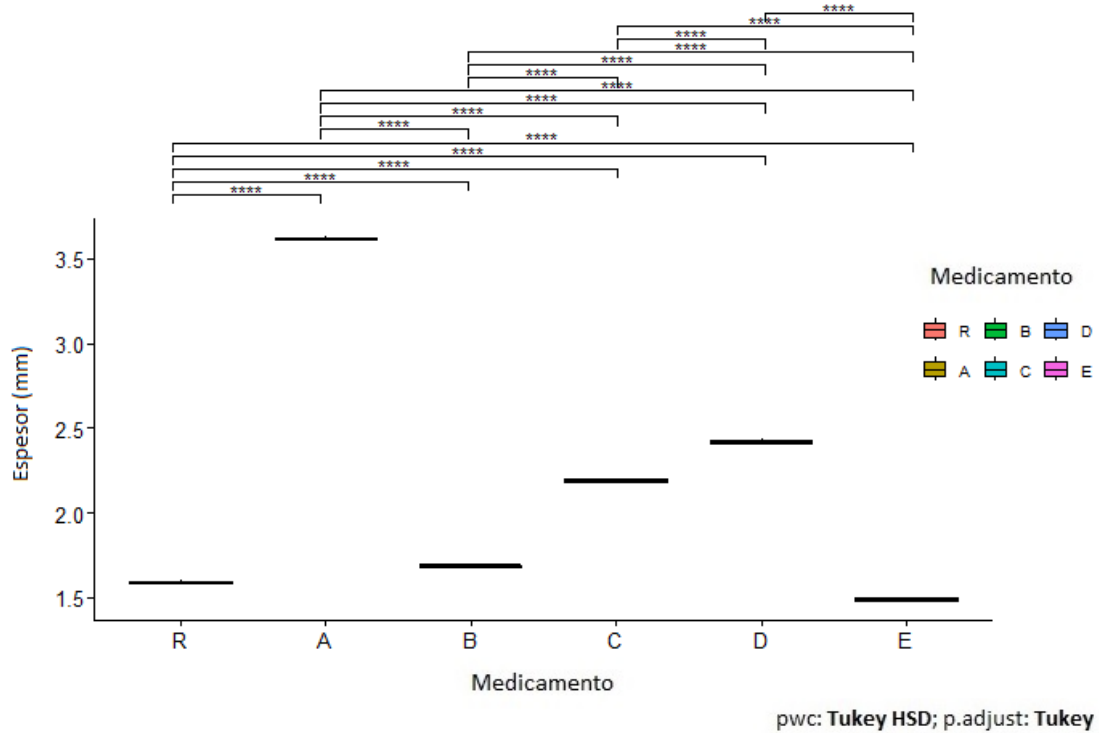
```
compare_mult <- ESPEJOR %>% tukey_hsd(ESPEJOR~MUESTRA)  
compare_mult
```

term	group1	group2	null.value	estimate	conf.low	conf.high	p.adj	p.adj.signif
* <chr>	<chr>	<chr>	<dbl>	<dbl>	<dbl>	<dbl>	<dbl>	<chr>
1	MUESTRA R	A	0	2.03	2.01	2.04	4.37e-13	****
2	MUESTRA R	B	0	0.0990	0.0831	0.115	4.37e-13	****
3	MUESTRA R	C	0	0.600	0.584	0.616	4.37e-13	****
4	MUESTRA R	D	0	0.834	0.818	0.850	4.37e-13	****
5	MUESTRA R	E	0	-0.100	-0.116	-0.0841	4.37e-13	****
6	MUESTRA A	B	0	-1.93	-1.95	-1.91	4.37e-13	****
7	MUESTRA A	C	0	-1.43	-1.44	-1.41	4.37e-13	****
8	MUESTRA A	D	0	-1.20	-1.21	-1.18	4.37e-13	****
9	MUESTRA A	E	0	-2.13	-2.14	-2.11	4.37e-13	****
10	MUESTRA B	C	0	0.501	0.485	0.517	4.37e-13	****
11	MUESTRA B	D	0	0.735	0.719	0.751	4.37e-13	****
12	MUESTRA B	E	0	-0.199	-0.215	-0.183	4.37e-13	****
13	MUESTRA C	D	0	0.234	0.218	0.250	4.37e-13	****
14	MUESTRA C	E	0	-0.700	-0.716	-0.684	4.37e-13	****
15	MUESTRA D	E	0	-0.934	-0.950	-0.918	4.37e-13	****

Visualization: box plots with p-values

```
compare_mult <- compare_mult %>% add_xy position(x="MUESTRA")
BOXPLOT+
stat_pvalue_manual(compare_mult,hide.ns = TRUE)+
labs(subtitle = get_test_label(MODELO,detailed = TRUE),
caption = get_test_label(compare_mult))
```

Anova, $F(5,54) = 44120.13$, $p = <0.0001$, $\eta_p^2 = 1$



ANEXO 4: Resultados de la prueba de identificación del estándar de dexametasona

Nº de estándar	Distancia del punto (cm)
1	1.70
2	1.61
3	1.68
4	1.60
5	1.65
6	1.67
7	1.70
8	1.69
9	1.66
10	1.62
Promedio	1.658
DS	0.037

Normalidad

En distancia del punto

```
normalidad <- lm(DP~N,data = ID)
shapiro.test(residuals(normalidad))
```

Shapiro-Wilk normality test

data: residuals(normalidad)

W = 0.91022, p-value = 0.2825

ANEXO 5: Resultados de la valoración de dexametasona de 4 mg

Valoración (mg)						
Muestra	R	A	B	C	D	E
M1-1	3.893	3.904	3.883	3.899	3.865	3.757
M1-2	3.865	3.918	3.889	3.921	3.866	3.711
M2-1	3.872	3.920	3.824	3.888	3.869	3.739
M2-2	3.891	3.907	3.830	3.875	3.933	3.724
Promedio	3.880	3.912	3.856	3.896	3.883	3.733
DS	0.014	0.008	0.034	0.019	0.033	0.020
% RSD	0.359	0.203	0.879	0.497	0.855	0.535

Valoración (%)						
Muestra	R	A	B	C	D	E
M1-1	97.332	97.605	97.066	97.48	98.328	93.923
M1-2	96.636	97.961	97.219	98.026	96.624	92.768
M2-1	96.788	97.992	95.607	97.204	96.654	93.479
M2-2	97.278	97.668	95.758	96.884	97.733	93.089

Resumen estadístico

```
VALORACION %>%
  group_by(GRUPO) %>%
  get_summary_stats(VALORACION,type = "mean_sd")
```

GRUPO	variable	n	mean	sd
1 R	VALORACION	4	97.0	0.349
2 A	VALORACION	4	97.8	0.198
3 B	VALORACION	4	96.4	0.847
4 C	VALORACION	4	97.4	0.484
5 D	VALORACION	4	97.3	0.839
6 E	VALORACION	4	93.3	0.499

Valores atípicos (Outliers)

```
VALORACION %>%
  group_by(GRUPO) %>%
  identify_outliers (VALORACION)
```

[1] GRUPO VALORACION is.outlier is.extreme
<0 rows> (o 0- extensión row.names)

Normalidad de cada grupo por separado

```
VALORACION%>%
  group_by(GRUPO) %>%
  shapiro_test(VALORACION)
ggqqplot(data=VALORACION, x="VALORACION",facet.by = "GRUPO")
```

GRUPO	variable	statistic	p
1 R	VALORACION	0.859	0.258
2 A	VALORACION	0.839	0.192
3 B	VALORACION	0.815	0.133
4 C	VALORACION	0.982	0.913
5 D	VALORACION	0.863	0.271
6 E	VALORACION	0.987	0.943

Homogeneidad de varianza

```
VALORACION %>%
  levene_test(VALORACION~GRUPO)
```

```

      df1 df2      statistic      p
      <int> <int>      <dbl>      <dbl>
1      5      18      5.48      0.00309

```

ANOVA DE WELCH

```

MODELO <- VALORACION %>%
welch_anova_test(VALORACION~GRUPO)
MODELO

```

```

      .y.      n      statistic      DFn      DFd      p      method
      * <chr>      <int>      <dbl>      <dbl>      <dbl>      <dbl>      <chr>
1 VALORACION      24      42.8      5      8.00      0.0000146      Welch ANOVA

```

Pairwise comparisons (Tukey HSD)

```

compa_mult <- VALORACION %>% games_howell_test(VALORACION~GRUPO)
compa_mult

```

```

      .y.      group1      group2      estimate      conf.low      conf.high      p.adj      p.adj.signif
      * <chr>      <chr>      <chr>      <dbl>      <dbl>      <dbl>      <dbl>      <chr>
1 VALORACION      R      A      0.798      -0.0761      1.67      0.069      ns
2 VALORACION      R      B      -0.596      -2.77      1.58      0.776      ns
3 VALORACION      R      C      0.390      -0.839      1.62      0.773      ns
4 VALORACION      R      D      0.326      -1.83      2.48      0.969      ns
5 VALORACION      R      E      -3.69      -4.96      -2.43      0.000314      ***
6 VALORACION      A      B      -1.39      -3.70      0.907      0.191      ns
7 VALORACION      A      C      -0.408      -1.65      0.836      0.656      ns
8 VALORACION      A      D      -0.472      -2.75      1.81      0.861      ns
9 VALORACION      A      E      -4.49      -5.78      -3.21      0.000488      ***
10 VALORACION      B      C      0.986      -1.14      3.11      0.443      ns
11 VALORACION      B      D      0.922      -1.45      3.30      0.654      ns
12 VALORACION      B      E      -3.10      -5.22      -0.974      0.011      *
13 VALORACION      C      D      -0.0637      -2.17      2.04      1      ns
14 VALORACION      C      E      -4.08      -5.47      -2.70      0.000187      ***
15 VALORACION      D      E      -4.02      -6.12      -1.92      0.003      **

```

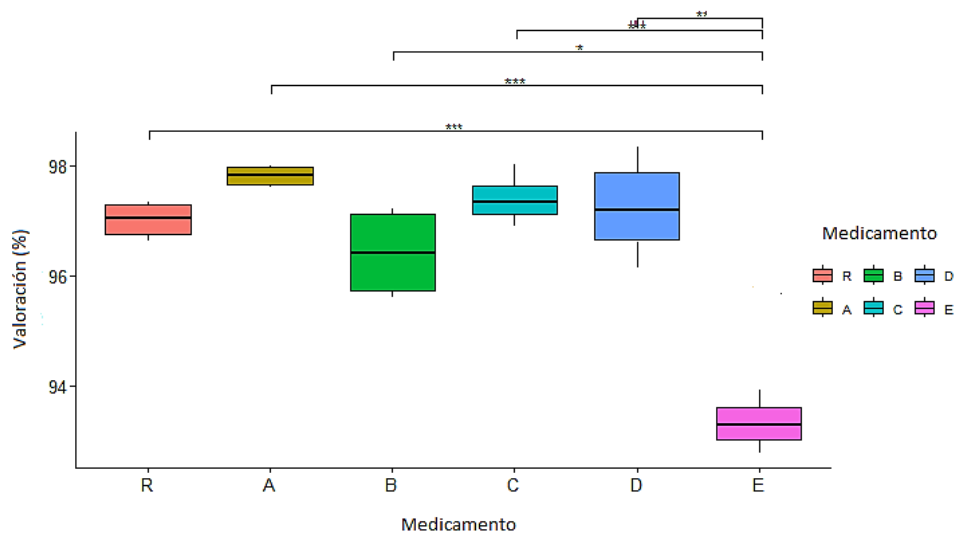
Visualization: box plots with p-values

```

compa_mult <- compa_mult %>% add_xy_position(x="GRUPO")
BOXPLOT+
stat_pvalue_manual(compa_mult,hide.ns = TRUE)+
labs(subtitle = get_test_label(MODELO,detailed = TRUE),
caption = get_test_label(compa_mult))

```

Welch Anova, $F(5,8) = 42.76$, $p = <0.0001$, $n = 24$



pwc: Games Howell; p.adjust: Tukey

ANEXO 6: Resultados de la prueba de Uniformidad de dosis por contenido

N°	Disolución (%)					
	R	A	B	C	D	E
1	99.353	99.616	98.173	96.230	99.893	99.357
2	99.394	99.053	97.773	99.370	98.011	98.813
3	99.289	99.410	97.543	99.673	98.694	96.825
4	99.329	98.441	98.331	97.276	99.187	98.167
5	99.281	99.784	99.719	99.462	97.922	99.403
6	99.425	97.314	98.031	96.239	99.858	97.279
7	99.397	99.320	99.421	96.427	99.265	97.545
8	99.021	97.830	96.933	99.959	97.550	99.429
9	99.079	96.766	98.791	99.020	98.784	98.272
10	99.195	99.434	99.684	99.640	97.081	97.836
M	99.276	98.697	98.440	98.940	98.624	98.292
DS	0.137	1.057	0.945	0.868	0.960	0.936
AV (k=2.4)	0.330	2.536	2.269	2.083	2.304	2.248

Resumen estadístico

```
UNIFORMIDAD %>%
  group_by(GRUPO) %>%
  get_summary_stats(UNIFORMIDAD,type = "mean_sd")
```

```
GRUPO variable      n mean sd
<fct> <fct> <dbl> <dbl> <dbl>
1 R   UNIFORMIDAD  10  99.3 0.137
2 A   UNIFORMIDAD  10  98.7 1.06
3 B   UNIFORMIDAD  10  98.4 0.945
4 C   UNIFORMIDAD  10  98.9 0.868
5 D   UNIFORMIDAD  10  98.6 0.96
6 E   UNIFORMIDAD  10  98.3 0.936
```

Valores atípicos (Outliers)

```
UNIFORMIDAD %>%
  group_by(GRUPO) %>%
  identify_outliers(UNIFORMIDAD)
```

```
[1] GRUPO UNIFORMIDAD is.outlier is.extreme
<0 rows> (o 0- extensión row.names)
```

Normalidad de cada grupo por separado

```
UNIFORMIDAD %>%
  group_by(GRUPO) %>%
  shapiro_test(UNIFORMIDAD)
```

```
GRUPO variable      statistic p
<fct> <chr> <dbl> <dbl>
1 R   UNIFORMIDAD  0.892 0.178
2 A   UNIFORMIDAD  0.873 0.108
3 B   UNIFORMIDAD  0.944 0.603
4 C   UNIFORMIDAD  0.906 0.255
5 D   UNIFORMIDAD  0.951 0.679
6 E   UNIFORMIDAD  0.927 0.421
```

Homogeneidad de varianza

```
UNIFORMIDAD %>%
  levene_test(UNIFORMIDAD~GRUPO)
```

```
  dfl df2 statistic p
<int> <int> <dbl> <dbl>
1 5 54 2.46 0.0443
```

ANOVA de Welch

```
MODELO <- UNIFORMIDAD %>% welch_anova_test(UNIFORMIDAD~GRUPO)
MODELO
```

```
  .y.      n      statistic  DFn  DFd  p      method
1 UNIFORMIDAD 60      4.56      5   21.8 0.005 Welch ANOVA
```

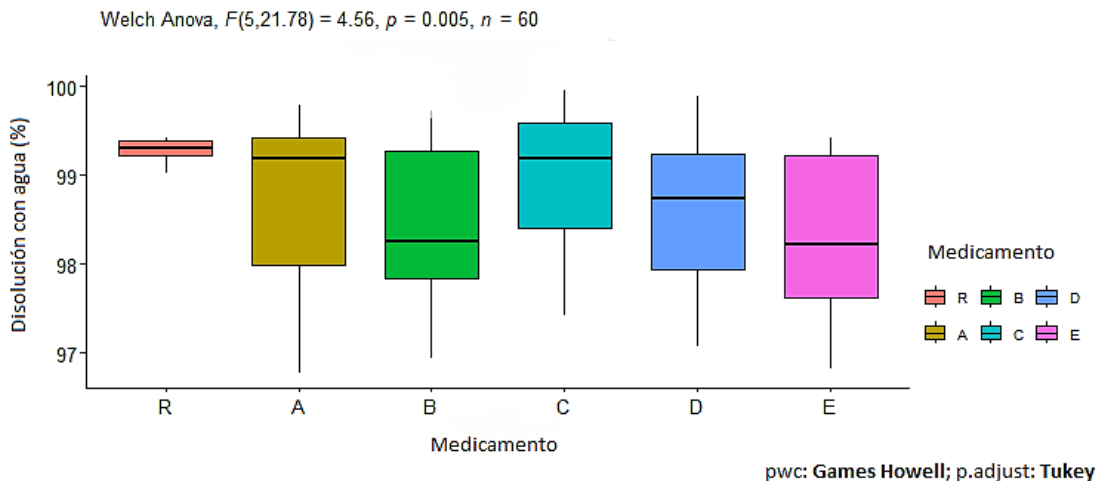
Pairwise comparisons (Tukey HSD)

```
compa_mult <- UNIFORMIDAD %>% games_howell_test(UNIFORMIDAD~GRUPO)
compa_mult
```

.y.	group1	group2	estimate	conf.low	conf.high	p.adj	p.adj.signif
<chr>	<chr>	<chr>	<dbl>	<dbl>	<dbl>	<dbl>	<chr>
1	UNIFORMIDAD R	A	-0.579	-1.77	0.609	0.551	ns
2	UNIFORMIDAD R	B	-0.836	-1.90	0.227	0.149	ns
3	UNIFORMIDAD R	C	-0.337	-1.31	0.640	0.822	ns
4	UNIFORMIDAD R	D	-0.652	-1.73	0.428	0.351	ns
5	UNIFORMIDAD R	E	-0.984	-2.04	0.0697	0.07	ns
6	UNIFORMIDAD A	B	-0.257	-1.68	1.17	0.992	ns
7	UNIFORMIDAD A	C	0.243	-1.14	1.62	0.992	ns
8	UNIFORMIDAD A	D	-0.0723	-1.51	1.36	1	ns
9	UNIFORMIDAD A	E	-0.404	-1.83	1.02	0.94	ns
10	UNIFORMIDAD B	C	0.500	-0.791	1.79	0.816	ns
11	UNIFORMIDAD B	D	0.185	-1.17	1.54	0.998	ns
12	UNIFORMIDAD B	E	-0.147	-1.48	1.19	0.999	ns
13	UNIFORMIDAD C	D	-0.315	-1.62	0.987	0.969	ns
14	UNIFORMIDAD C	E	-0.647	-1.93	0.637	0.607	ns
15	UNIFORMIDAD D	E	-0.332	-1.68	1.02	0.967	ns

Visualization: box plots with p-values

```
compa_mult <- compa_mult %>% add_xy_position(x="GRUPO")
BOXPLOT+
  stat_pvalue_manual(compa_mult,hide.ns = TRUE)+
  labs(subtitle = get_test_label(MODELO,detailed = TRUE),
       caption = get_test_label(compa_mult))
```



ANEXO 7: Validación del método de perfiles de disolución

Datos del estándar

Nombre: Dexametasona

Estándar: Primario (USP)

Lote: R123C0

Potencias: 99.3 %

Fecha de expiración: Vigente

Linealidad

Estándar (%)	X Concentración (mg/ml)	Y Absorbancia	Concentración experimental	%Error relativa	Factor de respuesta
Std 6.25	2.76	0.013746	2.8326	2.544	0.00498
	2.76	0.013692	2.8217	2.169	0.00496
	2.76	0.013599	2.8030	1.515	0.00493
Std 12.50	5.52	0.026918	5.4829	0.696	0.00488
	5.52	0.026822	5.4636	1.052	0.00486
	5.52	0.026837	5.4666	0.997	0.00486
Std 25	11.04	0.054989	11.1310	0.798	0.00498
	11.04	0.054874	11.1079	0.592	0.00497
	11.04	0.054855	11.1041	0.558	0.00497
Std 50	22.08	0.109538	22.1066	0.101	0.00496
	22.08	0.109942	22.1879	0.467	0.00498
	22.08	0.108183	21.8340	1.146	0.00490
Std 100	44.17	0.219650	44.2620	0.211	0.00497
	44.17	0.216655	43.6594	1.166	0.00491
	44.17	0.218653	44.0614	0.243	0.00495
Std 120	53.00	0.264080	53.2016	0.375	0.00498
	53.00	0.264186	53.2229	0.414	0.00498
	53.00	0.263836	53.1525	0.282	0.00498

Regresión lineal

Pendiente de la recta	m	0.00497
Intercepto de la recta	b	0.000332
Ecuación de la recta	y= 0.00497x-0.000332	

Coefficiente de determinación

Criterio de aceptación	$r^2 > 0.999$
Resultado (r^2)	1.000

Coefficiente de variación de los factores de respuesta

Criterio de aceptación	CV < 2%
Promedio de F	0.00494
s de F	0.0000444
Resultado (CV %)	0.897

Error relativo

Criterio de aceptación	$\leq 2.0\%$
Promedio de error relativo	0.852

Prueba de Cochran

Concentración (mg/ml)	Factor de respuesta	Promedio	Desviación estándar (DS)	Variancia (s ²)
2.76	0.00498			
2.76	0.00496	0.00496	2.694×10^{-5}	7.255×10^{-10}
2.76	0.00493			
5.52	0.00488			
5.52	0.00486	0.00486	9.354×10^{-6}	8.749×10^{-11}
5.52	0.00486			
11.04	0.00498			
11.04	0.00497	0.00497	6.551×10^{-6}	4.292×10^{-11}
11.04	0.00497			
22.08	0.00496			
22.08	0.00498	0.00495	4.172×10^{-5}	1.741×10^{-9}
22.08	0.00490			
44.17	0.00497			
44.17	0.00491	0.00494	3.453×10^{-5}	1.192×10^{-9}
44.17	0.00495			
53.00	0.00498			
53.00	0.00498	0.00498	3.386×10^{-6}	1.147×10^{-11}
53.00	0.00498			

Prueba de Cochran

G_{exp}	0.458
$G_{\text{tabla}} (\alpha=0.05, k=6, n=3)$	0.616

Exactitud

Concentración teórica (µg/ml)	Absorbancia	Concentración experimental (µg/ml)	s ²	Recuperación (%)
	0.013146	2.7119		98.159
2.76	0.013392	2.7614	0.00208	99.950
	0.013599	2.8030		101.458
	0.131838	26.5936		100.353
26.50	0.131942	26.6145	0.03943	100.432
	0.130183	26.2606		99.096
	0.263660	53.1171		100.221
53.00	0.262186	52.8205	0.03943	99.661
	0.261836	52.7501		99.528
		Media (%)		99.873
		CV (%)		0.928

Prueba de Cochran	
$G_{\text{experimental}}$	0.4963
$G_{\text{tabla}} (\alpha=0.05, k=3, n=3)$	0.8709
Prueba de t	
$t_{\text{experimental}}$	0.410
$t_{\text{tabla}} (\alpha=0.05, g1=9-1=8)$	2.306

Precisión

Repetibilidad del método

N° de análisis	Muestra 1 (2.76 ppm)		Muestra 2 (26.50 ppm)		Muestra 3 (53 ppm)	
	Abs	Concentración	Abs	Concentración	Abs	Concentración
1	0.013435	2.7700	0.132893	26.8058	0.265633	53.5141
2	0.013578	2.7988	0.131457	26.5169	0.264502	53.2865
3	0.013216	2.7260	0.131346	26.4946	0.261546	52.6918
4	0.013613	2.8058	0.132344	26.6954	0.266547	53.6980
5	0.013475	2.7781	0.133342	26.8962	0.265569	53.5012
Media		2.776		26.682		53.338
s		0.031		0.176		0.390
CV (%)		1.133		0.659		0.731

Precisión intermedia

	Día 1	Día 2	Día 3
Analista X	25.2004	25.1322	25.1457
	24.9722	25.3385	25.1481
	25.1758	25.1500	25.0481
	CV(%)= 0.499	CV(%)= 0.454	CV(%)= 0.227
Analista Y	25.1996	25.1387	25.1529
	24.9828	25.1822	25.0529
	25.2061	24.9258	25.1576
	CV(%)= 0.506	CV(%)= 0.547	CV(%)= 0.235
CV(%)Precisión intermedia= 0.395			

ANEXO 8: Resultados de la Prueba de disolución

N°	Disolución (%)						
	R	A	B	C	D	E ₁	E ₂
M1	98.612	99.257	99.286	99.218	99.428	74.713	71.274
M1	98.916	99.189	98.577	99.096	99.097	70.234	70.523
M2	99.708	99.965	99.478	99.994	98.895	72.093	72.625
M2	99.101	99.444	98.969	99.967	98.242	74.382	72.946
M3	98.034	99.521	100.137	100.465	99.519	73.378	71.809
M3	98.231	99.223	99.993	99.992	98.825	74.291	75.213
M4	99.724	100.134	99.438	99.893	99.295	70.513	73.217
M4	99.329	99.972	99.785	99.786	98.902	72.548	73.799
M5	98.036	99.434	99.917	100.309	99.891	74.082	74.262
M5	98.278	99.642	99.772	99.996	99.629	74.194	74.607
M6	98.436	99.973	100.199	99.598	99.217	72.913	70.282
M6	98.228	99.751	100.048	99.257	98.372	70.824	73.976
Promedio	98.719	99.625	99.633	99.798	99.109	72.862	
DS	0.621	0.330	0.499	0.429	0.492	1.577	

Resumen estadístico

```
DISOLUCION %>%
  group_by(GRUPO) %>%
  get_summary_stats(DISOLUCION,type = "mean_sd")
```

GRUPO	variable	n	mean	sd
1 R	DISOLUCION	12	98.7	0.621
2 A	DISOLUCION	12	99.6	0.33
3 B	DISOLUCION	12	99.6	0.499
4 C	DISOLUCION	12	99.8	0.429
5 D	DISOLUCION	12	99.1	0.492
6 E	DISOLUCION	24	72.9	1.58

Valores atípicos (Outliers)

```
DISOLUCION %>%
  group_by(GRUPO) %>%
  identify_outliers(DISOLUCION)
```

```
[1] GRUPO DISOLUCION is.outlier is.extreme
<0 rows> (o 0- extensión row.names)
```

Normalidad de cada grupo por separado

```
DISOLUCION %>%
  group_by(GRUPO) %>%
  shapiro_test(DISOLUCION)
```

GRUPO	variable	statistic	p
1 R	DISOLUCION	0.888	0.112
2 A	DISOLUCION	0.921	0.291
3 B	DISOLUCION	0.917	0.260
4 C	DISOLUCION	0.928	0.364
5 D	DISOLUCION	0.971	0.925
6 E	DISOLUCION	0.919	0.056

Homogeneidad de varianza

```
DISOLUCION %>%
  levene_test(DISOLUCION~GRUPO)
```

```

df1 df2 statistic p
<int> <int> <dbl> <dbl>
1 5 78 11.0 0.0000000491

```

ANOVA DE WELCH

```

MODELO <- DISOLUCION %>%
welch anova test(DISOLUCION~GRUPO)
MODELO

```

```

.y. n statistic DFn DFd p method
* <chr> <int> <dbl> <dbl> <dbl> <dbl> <chr>
1 DISOLUCION 84 1238. 5 34.4 9.64e-38 Welch ANOVA

```

Pairwise comparisons (Tukey HSD)

```

compa_mult <- DISOLUCION %>% games_howell_test(DISOLUCION~GRUPO)
compa_mult

```

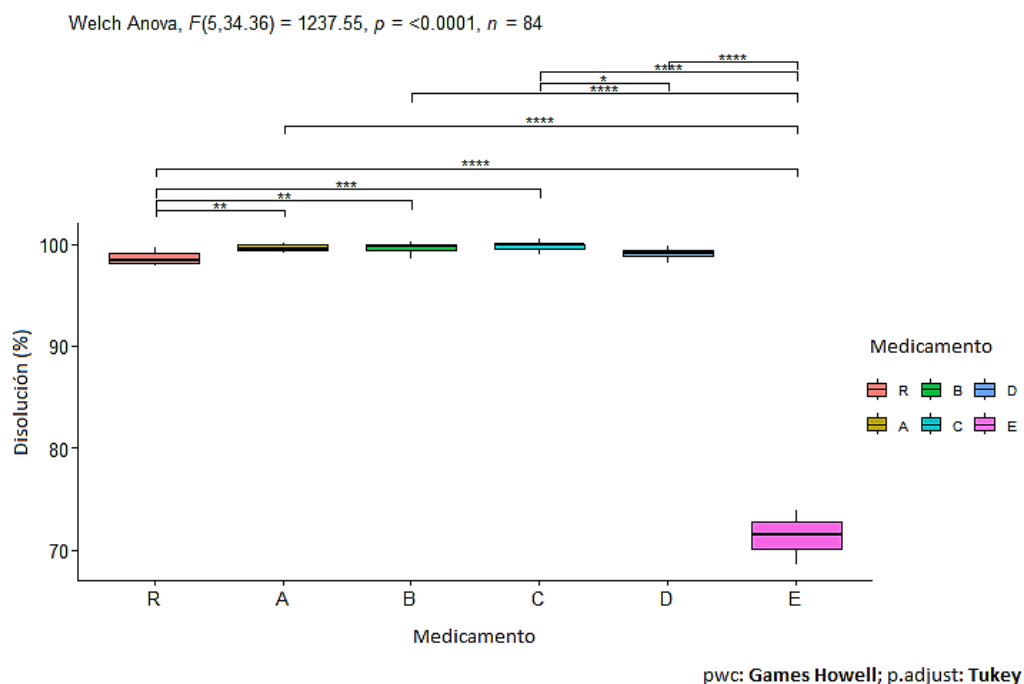
.y.	group1	group2	estimate	conf.low	conf.high	p.adj	p.adj.signif
* <chr>	<chr>	<chr>	<dbl>	<dbl>	<dbl>	<dbl>	<chr>
1	DISOLUCION R	A	0.906	0.255	1.56	4 e-3	**
2	DISOLUCION R	B	0.914	0.194	1.63	8 e-3	**
3	DISOLUCION R	C	1.08	0.392	1.76	1 e-3	***
4	DISOLUCION R	D	0.390	-0.326	1.11	5.44e-1	ns
5	DISOLUCION R	E	-25.9	-27.0	-24.7	6.68e-14	****
6	DISOLUCION A	B	0.00783	-0.538	0.553	1 e+0	ns
7	DISOLUCION A	C	0.172	-0.317	0.662	8.75e-1	ns
8	DISOLUCION A	D	-0.516	-1.06	0.0237	6.6 e-2	ns
9	DISOLUCION A	E	-26.8	-27.8	-25.7	1.80e-14	****
10	DISOLUCION B	C	0.164	-0.428	0.757	9.51e-1	ns
11	DISOLUCION B	D	-0.524	-1.15	0.106	1.42e-1	ns
12	DISOLUCION B	E	-26.8	-27.8	-25.7	7.51e-14	****
13	DISOLUCION C	D	-0.688	-1.28	-0.100	1.6 e-2	*
14	DISOLUCION C	E	-26.9	-28.0	-25.9	1.67e-15	****
15	DISOLUCION D	E	-26.2	-27.3	-25.2	5.76e-14	****

Visualization: box plots with p-values

```

compa_mult <- compa_mult %>% add_xy_position(x="GRUPO")
BOXPLOT+
stat_pvalue_manual(compa_mult,hide.ns = TRUE)+
labs(subtitle = get_test_label(MODELO,detailed = TRUE),
caption = get_test_label(compa_mult))

```



ANEXO 9: Resultados del porcentaje de disolución de 12 tabletas de los medicamentos multifuente y referencia en los tiempos establecidos en solución ácido clorhídrico, pH 1.2.

% de disolución de medicamento R						
N° de nuestra	Tiempo (min)					
	5	10	15	30	45	60
R1	49.080	56.991	66.271	89.395	97.101	100.167
R2	49.166	55.532	66.359	88.388	98.248	100.248
R3	51.955	60.130	63.177	83.386	95.020	99.756
R4	48.202	55.407	68.706	87.430	95.245	98.768
R5	47.894	57.112	64.310	87.132	96.638	98.187
R6	47.889	57.703	64.518	83.894	97.785	100.641
R7	48.582	58.961	68.378	88.091	95.163	99.983
R8	48.491	57.891	67.904	87.640	94.977	100.573
R9	51.457	58.769	65.585	86.213	96.517	99.470
R10	51.525	56.705	66.275	88.384	96.150	99.487
R11	51.085	55.568	67.351	87.272	98.274	99.649
R12	50.877	59.968	68.573	86.721	96.738	99.444
Promedio	49.684	57.561	66.451	86.995	96.488	99.698
DS	1.566	1.650	1.811	1.780	1.216	0.712
% CV	3.151	2.866	2.726	2.046	1.261	0.714

% de disolución de medicamento A						
N° de nuestra	Tiempo (min)					
	5	10	15	30	45	60
A1	68.316	70.579	86.651	93.994	99.091	99.743
A2	63.902	74.317	83.030	90.852	93.186	101.766
A3	67.908	74.294	80.586	92.736	93.565	97.080
A4	68.309	69.968	85.504	87.797	91.447	100.132
A5	69.611	71.102	86.841	93.276	97.612	99.628
A6	68.696	71.402	88.258	93.526	93.796	98.679
A7	64.952	75.306	80.653	90.948	93.044	99.572
A8	65.527	71.367	80.803	95.071	97.915	100.154
A9	65.364	76.237	79.852	95.036	96.803	97.516
A10	67.569	71.514	87.536	91.361	91.889	100.184
A11	68.311	75.261	86.540	95.858	97.344	99.102
A12	68.909	76.228	88.134	94.174	98.049	99.538
Promedio	67.281	73.048	84.532	92.886	95.312	99.425
DS	1.842	2.484	3.294	2.293	2.728	1.246
% CV	2.738	3.400	3.897	2.468	2.862	1.253

% de disolución de medicamento B						
N° de nuestra	Tiempo (min)					
	5	10	15	30	45	60
B1	64.902	68.506	80.122	87.618	98.546	99.448
B2	63.929	67.530	77.554	87.172	99.074	100.397
B3	70.339	75.481	78.692	91.058	94.960	98.743
B4	69.909	72.298	82.654	94.090	99.156	99.538
B5	68.637	72.159	81.582	86.349	99.584	100.586
B6	67.098	67.937	80.339	91.530	95.799	99.406
B7	69.934	70.919	75.983	90.988	95.051	99.585
B8	67.406	73.408	75.465	94.566	96.244	98.512
B9	64.495	72.078	83.074	85.167	99.576	99.913
B10	68.591	71.892	80.989	93.627	94.934	100.030
B11	72.408	73.341	78.192	91.163	98.520	99.692
B12	64.106	67.942	81.038	94.999	96.397	98.718
Promedio	67.646	71.124	79.640	90.694	97.320	99.531
DS	2.801	2.579	2.473	3.386	1.915	0.642
% CV	4.141	3.626	3.106	3.733	1.968	0.645

% de disolución de medicamento C						
N° de nuestra	Tiempo (min)					
	5	10	15	30	45	60
C1	67.270	79.277	86.493	87.757	98.403	99.324
C2	67.632	84.828	88.572	92.025	99.225	100.043
C3	71.231	88.822	91.746	93.753	95.587	99.816
C4	67.189	86.292	88.410	95.263	96.600	99.029
C5	67.763	84.291	88.390	91.981	94.134	99.859
C6	67.342	80.311	85.659	94.233	96.933	100.073
C7	71.571	89.028	92.813	94.296	97.227	99.581
C8	72.445	83.467	90.314	92.025	97.944	99.059
C9	72.069	84.636	86.940	87.607	97.188	100.145
C10	66.256	83.978	90.661	95.068	96.837	99.530
C11	71.372	88.853	92.720	95.436	96.169	98.974
C12	71.684	80.540	84.601	91.889	95.777	100.466
Promedio	69.485	84.527	88.943	92.611	96.835	99.658
DS	2.390	3.349	2.735	2.907	1.499	0.489
% CV	3.440	3.962	3.076	3.139	1.548	0.491

% de disolución de medicamento D						
N° de muestra	Tiempo (min)					
	5	10	15	30	45	60
D1	59.121	72.437	83.530	84.894	91.330	99.260
D2	67.917	77.594	78.621	82.417	96.080	99.388
D3	63.798	75.158	78.471	88.957	96.323	99.940
D4	60.162	73.677	78.971	88.139	95.799	99.495
D5	59.488	79.425	84.092	88.388	93.788	98.957
D6	61.548	78.503	83.552	84.627	96.591	100.423
D7	67.546	76.667	78.037	85.902	96.145	98.828
D8	67.664	74.832	78.887	89.368	95.509	99.538
D9	62.553	75.602	81.976	91.548	94.646	100.303
D10	62.892	76.917	77.607	89.171	94.279	98.486
D11	67.293	78.861	78.966	83.320	91.534	99.889
D12	66.894	73.923	82.685	84.371	95.362	100.868
Promedio	63.906	76.133	80.450	86.675	94.782	99.615
DS	3.421	2.224	2.481	2.897	2.145	0.701
% CV	5.353	2.922	3.084	3.342	2.263	0.703

% de disolución de medicamento E						
N° de muestra	Tiempo (min)					
	5	10	15	30	45	60
E1	36.033	40.358	41.781	86.042	90.669	98.546
E2	29.912	36.102	41.203	84.056	88.834	99.961
E3	31.265	40.159	41.085	87.937	90.050	97.956
E4	28.024	38.287	40.986	84.887	91.901	98.786
E5	35.974	40.758	44.616	85.233	90.807	99.572
E6	29.210	40.659	41.009	83.666	88.488	99.106
E7	28.101	41.792	44.846	83.439	89.626	98.024
E8	35.458	36.657	40.486	87.447	89.764	99.914
E9	36.150	39.912	40.725	84.064	90.136	99.987
E10	35.661	41.273	45.807	85.635	92.425	98.341
E11	28.504	39.093	41.420	86.200	91.170	98.520
E12	30.899	36.169	39.548	83.465	86.801	97.725
Promedio	32.099	39.268	41.959	85.173	90.056	98.870
DS	3.460	2.009	1.925	1.525	1.538	0.823
% CV	10.778	5.115	4.587	1.791	1.708	0.833

ANEXO 10: Resultados del porcentaje de disolución de 12 tabletas de los medicamentos multifuente y referencia en los tiempos establecidos en buffer acetato de sodio pH 4.5.

% de disolución de medicamento R						
N° de nuestra	Tiempo (min)					
	5	10	15	30	45	60
R1	57.595	62.726	70.286	87.561	97.344	99.936
R2	51.660	61.410	69.617	89.220	96.989	100.325
R3	54.005	60.148	66.293	87.351	98.606	99.350
R4	54.870	61.889	70.821	86.983	98.758	100.226
R5	55.314	60.738	71.122	86.349	94.324	99.055
R6	53.915	60.161	68.174	88.804	95.860	100.179
R7	51.665	59.946	68.887	87.487	98.529	99.671
R8	51.570	58.249	68.453	85.495	97.231	100.231
R9	52.072	63.237	71.654	88.279	97.906	98.491
R10	54.915	61.902	70.808	89.793	96.794	100.787
R11	55.939	63.442	67.382	86.327	94.030	99.346
R12	54.413	63.926	69.113	87.001	94.272	100.573
Promedio	53.994	61.481	69.384	87.554	96.720	99.847
DS	1.924	1.697	1.633	1.270	1.914	0.677
% CV	3.564	2.760	2.354	1.451	1.979	0.678

% de disolución de medicamento A						
N° de nuestra	Tiempo (min)					
	5	10	15	30	45	60
A1	80.123	83.176	88.129	90.918	98.581	99.632
A2	76.786	86.097	88.826	94.337	95.683	99.559
A3	72.467	81.260	95.111	95.814	96.020	100.124
A4	80.603	88.222	91.994	94.611	98.637	99.555
A5	75.143	84.376	92.213	92.317	97.759	100.440
A6	78.973	83.647	87.005	90.773	98.901	100.026
A7	81.168	82.133	91.617	91.635	94.964	100.094
A8	72.110	87.255	90.349	93.087	94.778	100.453
A9	75.994	89.296	94.125	94.813	97.313	100.055
A10	81.218	83.293	88.435	96.239	97.954	100.021
A11	79.398	84.999	94.761	95.097	96.287	98.880
A12	72.014	86.369	87.319	91.285	94.549	99.743
Promedio	77.166	85.010	90.824	93.411	96.786	99.882
DS	3.581	2.480	2.904	1.978	1.689	0.438
% CV	4.640	2.918	3.197	2.117	1.745	0.438

% de disolución de medicamento B						
Nº de nuestra	Tiempo (min)					
	5	10	15	30	45	60
B1	65.599	88.267	92.759	95.106	97.932	99.778
B2	66.491	88.257	89.274	90.967	98.200	99.324
B3	68.547	84.085	90.336	91.564	98.334	100.137
B4	67.868	81.748	91.879	94.445	97.044	99.427
B5	68.289	80.996	86.744	94.839	95.077	99.743
B6	68.809	89.408	89.953	92.033	99.096	99.970
B7	69.040	88.544	91.115	96.978	97.140	99.701
B8	67.112	87.994	94.605	97.283	98.409	99.897
B9	64.839	84.931	92.392	93.506	98.037	99.606
B10	65.292	84.609	92.715	95.578	98.502	100.573
B11	68.972	81.337	93.878	94.707	96.136	100.842
B12	68.121	86.903	89.068	91.876	94.226	99.440
Promedio	67.415	85.590	91.152	94.074	97.419	99.870
DS	1.512	3.056	2.312	2.099	1.970	0.460
% CV	2.243	3.570	2.537	2.231	2.022	0.460

% de disolución de medicamento C						
Nº de nuestra	Tiempo (min)					
	5	10	15	30	45	60
C1	68.175	82.742	87.169	88.631	97.517	100.158
C2	73.699	85.912	85.951	86.835	96.383	99.628
C3	76.184	84.587	87.319	90.222	91.412	99.641
C4	72.467	83.414	86.186	93.263	94.225	99.705
C5	71.073	81.381	86.891	88.342	98.070	100.077
C6	71.421	85.934	81.339	87.614	98.464	99.602
C7	73.744	87.295	92.326	94.635	95.981	100.085
C8	72.884	81.927	90.391	93.178	94.633	99.748
C9	70.661	82.456	90.786	92.494	97.382	100.291
C10	72.250	82.251	86.379	88.370	94.834	100.201
C11	73.101	83.282	85.452	87.362	96.902	99.662
C12	69.647	83.615	89.891	91.106	93.511	98.602
Promedio	72.109	83.733	87.507	90.171	95.776	99.783
DS	2.105	1.832	2.957	2.772	2.101	0.452
% CV	2.919	2.188	3.380	3.074	2.194	0.453

% de disolución de medicamento D						
Nº de nuestra	Tiempo (min)					
	5	10	15	30	45	60
D1	76.777	88.594	89.001	92.700	95.653	99.816
D2	74.944	85.205	90.922	95.721	96.509	100.167
D3	69.896	84.112	92.627	96.090	97.071	99.991
D4	70.923	88.450	91.325	94.079	95.111	100.342
D5	75.546	83.454	87.461	91.972	94.739	99.093
D6	66.057	84.323	95.756	96.077	97.071	99.525
D7	64.020	86.572	87.142	87.859	99.026	100.175
D8	71.213	83.785	95.708	96.876	97.275	99.397
D9	77.008	83.212	94.353	96.289	96.593	99.743
D10	75.953	83.875	87.014	94.034	95.053	99.495
D11	67.524	89.605	92.445	94.506	95.129	100.043
D12	71.707	87.647	89.144	92.789	96.102	99.525
Promedio	71.797	85.736	91.075	94.083	96.278	99.776
DS	4.365	2.308	3.184	2.438	1.241	0.378
% CV	6.080	2.692	3.496	2.591	1.289	0.378

% de disolución de medicamento E						
Nº de nuestra	Tiempo (min)					
	5	10	15	30	45	60
E1	22.904	31.572	43.124	84.209	89.877	99.876
E2	30.265	36.510	37.605	84.878	91.144	99.606
E3	22.958	30.940	37.512	85.224	90.868	100.060
E4	31.039	32.378	43.939	88.953	90.301	97.892
E5	23.927	36.111	44.089	86.038	87.381	98.131
E6	23.094	30.542	41.221	85.078	90.885	98.756
E7	24.588	36.353	39.034	85.417	92.049	99.730
E8	25.760	32.055	42.806	86.767	88.708	99.606
E9	27.386	31.343	43.549	83.316	86.844	99.559
E10	27.626	30.385	38.029	87.362	88.731	97.494
E11	25.403	36.980	39.070	84.576	87.173	97.127
E12	30.858	33.918	38.649	85.474	93.355	98.858
Promedio	26.317	33.257	40.719	85.608	89.776	98.891
DS	3.083	2.564	2.649	1.696	2.043	1.008
% CV	11.713	7.710	6.505	1.982	2.275	1.019

ANEXO 11: Resultados del porcentaje de disolución de 12 tabletas de los medicamentos multifuente y referencia en los tiempos establecidos en buffer fosfato de potasio pH 6.8.

% de disolución de medicamento R						
N° de nuestra	Tiempo (min)					
	5	10	15	30	45	60
R1	41.329	54.207	67.320	84.528	96.703	99.735
R2	37.667	55.532	69.130	87.937	96.474	98.110
R3	39.731	51.176	64.394	87.631	99.346	99.329
R4	41.411	55.407	68.706	87.430	98.274	98.768
R5	41.103	50.840	64.310	85.093	92.312	100.325
R6	40.646	55.465	67.617	88.270	92.161	99.359
R7	42.244	50.455	63.951	84.590	98.191	98.700
R8	37.626	50.728	63.478	87.640	99.303	100.145
R9	41.497	49.815	66.027	87.745	97.382	100.197
R10	36.585	54.019	68.046	84.883	99.178	98.632
R11	42.031	55.568	62.924	87.272	93.515	100.239
R12	40.007	55.492	68.573	86.721	93.277	99.872
Promedio	40.156	53.225	66.206	86.645	96.343	99.451
DS	1.890	2.388	2.281	1.437	2.785	0.751
% CV	4.708	4.487	3.445	1.659	2.891	0.755

% de disolución de medicamento A						
N° de nuestra	Tiempo (min)					
	5	10	15	30	45	60
A1	50.660	75.029	82.140	93.220	94.199	98.764
A2	56.459	69.195	87.766	90.681	97.430	98.901
A3	56.912	69.034	84.181	92.677	95.968	98.118
A4	50.556	73.189	80.511	90.458	94.428	96.887
A5	50.384	75.745	85.376	92.248	92.797	95.989
A6	51.556	75.879	85.912	91.014	94.575	98.751
A7	57.908	70.677	80.095	95.977	98.144	99.376
A8	52.602	72.830	80.011	91.863	93.234	99.311
A9	57.858	70.373	85.040	95.211	96.135	99.256
A10	58.605	73.475	88.559	91.080	97.020	98.105
A11	50.895	74.675	85.796	95.009	98.728	99.299
A12	56.364	69.374	81.011	90.856	97.819	98.691
Promedio	54.230	72.456	83.867	92.525	95.873	98.454
DS	3.364	2.614	3.021	1.934	1.998	1.051
% CV	6.204	3.607	3.602	2.090	2.084	1.067

% de disolución de medicamento B						
N° de nuestra	Tiempo (min)					
	5	10	15	30	45	60
B1	59.121	75.951	84.867	91.745	97.222	98.144
B2	59.791	67.736	92.658	93.420	95.924	99.743
B3	63.617	73.095	91.570	92.166	94.203	99.966
B4	59.587	72.607	84.964	86.454	99.455	100.017
B5	60.918	74.044	86.832	90.931	94.847	96.195
B6	60.171	68.743	89.515	93.867	95.155	99.149
B7	66.863	71.595	92.936	94.432	96.076	99.867
B8	65.233	74.984	87.753	91.447	97.854	100.128
B9	62.009	75.414	84.769	88.174	94.255	99.726
B10	65.731	71.367	87.837	89.594	93.632	100.090
B11	65.563	73.623	84.504	90.786	95.040	98.728
B12	59.981	74.156	86.031	93.924	98.152	99.957
Promedio	62.382	72.776	87.853	91.412	95.985	99.309
DS	2.847	2.546	3.131	2.434	1.818	1.157
% CV	4.564	3.499	3.564	2.663	1.894	1.165

% de disolución de medicamento C						
N° de nuestra	Tiempo (min)					
	5	10	15	30	45	60
C1	61.837	76.224	81.653	87.417	95.033	98.837
C2	67.324	68.443	84.685	95.508	97.923	99.500
C3	67.677	74.509	86.009	87.246	96.258	100.115
C4	71.806	75.906	84.393	90.620	94.783	98.230
C5	63.223	74.590	85.261	88.839	94.519	99.559
C6	62.240	68.694	80.343	96.047	98.317	99.500
C7	66.826	72.920	85.681	89.740	95.643	98.871
C8	63.241	71.317	81.706	95.570	96.176	99.482
C9	67.476	67.863	84.222	84.336	94.229	99.713
C10	70.779	75.230	85.389	87.084	94.830	99.504
C11	71.838	76.090	85.916	96.397	97.664	98.905
C12	63.517	71.313	81.383	89.228	94.315	99.713
Promedio	66.482	72.758	83.887	90.669	95.808	99.327
DS	3.671	3.146	2.035	4.164	1.464	0.515
% CV	5.522	4.323	2.426	4.592	1.528	0.518

% de disolución de medicamento D						
N° de nuestra	Tiempo (min)					
	5	10	15	30	45	60
D1	59.121	71.483	91.627	92.728	94.575	98.499
D2	56.944	75.705	87.917	91.231	92.025	99.179
D3	63.436	78.171	88.559	93.167	98.542	99.435
D4	59.977	73.457	82.459	91.688	96.362	99.106
D5	54.775	72.804	84.159	91.889	93.727	99.269
D6	58.682	70.686	91.874	92.038	95.643	98.709
D7	60.710	79.779	88.346	93.662	97.979	98.845
D8	59.746	73.905	88.377	91.539	93.355	98.931
D9	62.657	74.174	82.640	90.826	94.683	99.521
D10	57.609	80.280	89.872	91.045	93.056	98.798
D11	56.441	68.116	84.110	91.241	98.200	99.427
D12	60.022	70.919	87.443	89.819	97.625	98.833
Promedio	59.177	74.123	87.282	91.739	95.481	99.046
DS	2.502	3.768	3.243	1.061	2.242	0.326
% CV	4.227	5.083	3.716	1.156	2.348	0.329

% de disolución de medicamento E						
N° de nuestra	Tiempo (min)					
	5	10	15	30	45	60
E1	22.904	31.572	43.124	84.209	88.877	99.876
E2	30.265	36.510	37.605	84.878	91.144	99.606
E3	22.958	30.940	37.512	85.224	90.868	100.060
E4	31.039	32.378	43.939	88.953	90.301	97.892
E5	23.927	36.111	44.089	86.038	87.381	98.131
E6	23.094	30.542	41.221	84.078	90.885	98.756
E7	24.588	36.353	39.034	85.417	90.049	99.730
E8	25.760	32.055	42.806	88.708	89.767	99.606
E9	27.386	31.343	43.549	83.316	86.844	99.559
E10	27.626	30.385	38.029	88.362	89.731	97.494
E11	25.403	36.980	39.070	84.576	87.173	97.127
E12	30.858	33.918	38.649	85.474	92.355	98.858
Promedio	26.317	33.257	40.719	85.769	89.614	98.891
DS	3.083	2.564	2.649	1.897	2.205	1.008
% CV	11.713	7.709	6.506	2.212	2.461	1.019

ANEXO 12: Cálculos de los valores de f_1 en pH 1.2, 4.5 y 6.8

Valores de f_1 en medio de pH 1.2

Tiempo (minutos)	Cantidad de dexametasona (mg)					
	R	A	B	C	D	E
5	1.987	2.691	2.706	2.779	2.556	1.284
10	2.302	2.922	2.845	3.381	3.045	1.571
15	2.658	3.381	3.186	3.558	3.218	1.678
30	3.480	3.715	3.628	3.704	3.467	3.407
45	3.860	3.812	3.893	3.873	3.791	3.602

Tiempo (minutos)	R-PA	R-PB	R-PC	R-PD	R-PE
5	0.706	0.719	0.792	0.569	0.703
10	0.617	0.543	1.079	0.743	0.731
15	0.723	0.528	0.900	0.560	0.980
30	0.240	0.148	0.224	0.013	0.073
45	0.052	0.033	0.013	0.069	0.258
$\Sigma R-P $	2.329	1.971	3.008	1.954	2.745
f_1	16.30	13.79	21.05	13.68	19.21

Valores de f_1 en medio de pH 4.5

Tiempo (minutos)	Cantidad de dexametasona (mg)					
	R	A	B	C	D	E
5	2.160	3.087	2.697	2.884	2.872	1.053
10	2.459	3.400	3.424	3.349	3.429	1.330
15	2.775	3.633	3.646	3.500	3.643	1.629
30	3.502	3.736	3.763	3.607	3.763	3.424
45	3.869	3.871	3.897	3.831	3.851	3.591

Tiempo (minutos)	R-PA	R-PB	R-PC	R-PD	R-PE
5	0.927	0.537	0.725	0.695	1.107
10	0.941	0.964	0.890	0.970	1.129
15	0.858	0.871	0.725	0.868	1.147
30	0.234	0.261	0.105	0.261	0.078
45	0.003	0.028	0.038	0.018	0.278
$\Sigma R-P $	2.963	2.661	2.482	2.811	3.738
f_1	20.06	18.02	16.81	19.04	25.32

Valores de f_1 en medio de pH 6.8

Tiempo (minutos)	Cantidad de dexametasona (mg)					
	R	A	B	C	D	E
5	1.606	2.169	2.495	2.659	2.367	1.053
10	2.129	2.898	2.911	2.910	2.965	1.330
15	2.648	3.355	3.514	3.355	3.491	1.629
30	3.466	3.701	3.656	3.627	3.670	3.431
45	3.854	3.835	3.839	3.832	3.819	3.585

Tiempo (minutos)	R-P _A	R-P _B	R-P _C	R-P _D	R-P _E
5	0.563	0.889	1.053	0.761	0.554
10	0.769	0.782	0.781	0.836	0.799
15	0.706	0.866	0.707	0.843	1.019
30	0.235	0.191	0.161	0.204	0.035
45	0.019	0.014	0.021	0.034	0.269
$\Sigma R-P $	2.293	2.742	2.724	2.678	2.676
f_1	16.73	20.01	19.88	19.54	19.53

ANEXO 13: Cálculos de los valores de f_2 en pH 1.2, 4.5 y 6.8

Valores de f_2 en medio de pH 1.2

Tiempo (minutos)	% de disolución de dexametasona					
	R	A	B	C	D	E
5	49.684	67.281	67.646	69.485	63.906	32.099
10	57.561	73.048	71.124	84.527	76.133	39.268
15	66.451	84.532	79.640	88.943	80.450	41.959
30	86.995	92.886	90.694	92.611	86.675	85.173
45	96.488	95.312	97.320	96.835	94.782	90.056

Tiempo (minutos)	$ R-P_A ^2$	$ R-P_B ^2$	$ R-P_C ^2$	$ R-P_D ^2$	$ R-P_E ^2$
5	309.654	322.633	392.080	202.265	309.232
10	239.847	183.955	727.165	344.919	334.634
15	326.923	173.950	505.890	195.972	599.858
30	34.704	13.683	31.539	0.102	3.320
45	1.383	0.692	0.120	2.910	41.371
$\Sigma R-P ^2$	912.511	694.913	1656.795	746.169	1288.414
f_2	43.41	46.35	36.96	45.58	39.68

Valores de f_2 en medio de pH 4.5

Tiempo (minutos)	% de disolución de dexametasona					
	R	A	B	C	D	E
5	53.994	77.166	67.415	72.109	71.797	26.317
10	61.481	85.010	85.590	83.733	85.736	33.257
15	69.382	90.824	91.152	87.507	91.075	40.719
30	87.554	93.411	94.074	90.171	94.083	85.608
45	96.720	96.786	97.419	95.776	96.278	89.776

Tiempo (minutos)	$ R-P_A ^2$	$ R-P_B ^2$	$ R-P_C ^2$	$ R-P_D ^2$	$ R-P_E ^2$
5	536.942	180.110	328.135	316.929	766.044
10	553.614	581.232	495.140	588.293	796.609
15	459.759	473.835	328.434	470.489	821.697
30	34.304	42.509	6.848	42.626	3.787
45	0.004	0.488	0.892	0.196	48.222
$\Sigma R-P ^2$	1584.624	1278.174	1159.449	1418.532	2436.358
f_2	37.44	39.77	40.82	38.64	32.78

Valores de f_2 en medio de pH 6.8

Tiempo (minutos)	% de disolución de dexametasona					
	R	A	B	C	D	E
5	40.156	54.230	62.382	66.482	59.177	26.317
10	53.225	72.456	72.776	72.758	74.123	33.257
15	66.206	83.867	87.853	83.887	87.282	40.719
30	86.645	92.525	91.412	90.669	91.739	85.769
45	96.343	95.873	95.985	95.808	95.481	89.614

Tiempo (minutos)	$R-P_A ^2$	$R-P_B ^2$	$R-P_C ^2$	$R-P_D ^2$	$R-P_E ^2$
5	198.077	493.995	693.058	361.798	191.518
10	369.831	382.242	381.538	436.726	398.721
15	311.911	468.593	312.618	444.198	649.587
30	34.574	22.724	16.193	25.949	0.767
45	0.221	0.128	0.286	0.743	45.279
$\Sigma R-P ^2$	914.615	1367.682	1403.693	1269.415	1285.873
f_2	43.38	39.04	38.75	39.84	39.70

ANEXO 14: Análisis de varianza para los datos de Eficiencia de la Disolución (EF) con RStudio

Eficiencia de la Disolución (ED) en medio de pH 1.2

Nº de muestra	Eficiencia de la Disolución (%)					
	R	A	B	C	D	E
1	79.029	86.756	83.443	85.911	84.188	69.623
2	78.975	84.087	82.992	85.884	83.564	68.086
3	76.941	83.992	84.114	86.064	85.084	69.464
4	78.100	83.018	86.380	86.689	83.870	68.902
5	77.685	86.375	84.387	86.178	84.382	70.287
6	77.552	85.550	83.901	85.639	84.957	68.655
7	78.670	83.575	83.359	88.572	85.456	68.518
8	78.408	85.641	84.328	87.387	83.671	69.550
9	78.233	85.258	83.752	87.754	84.021	69.175
10	78.634	84.515	84.849	84.922	83.047	70.853
11	78.956	87.076	85.060	88.299	85.206	69.894
12	78.961	87.282	84.824	86.233	84.817	70.529

Resumen estadístico

```
ED_1_2 %>%
  group_by(GRUPO) %>%
  get_summary_stats(ED,type = "mean_sd")
```

GRUPO	variable	n	mean	sd
1 R	ED	12	78.3	0.669
2 A	ED	12	85.3	1.43
3 B	ED	12	85.1	2.05
4 C	ED	12	87.0	1.17
5 D	ED	12	84.8	1.09
6 E	ED	12	69.5	0.842

Valores atípicos (Outliers)

```
ED_1_2 %>%
  group_by(GRUPO) %>%
  identify_outliers(ED)
[1] GRUPO ED is.outlier is.extreme
<0 rows> (o 0- extensión row.names)
```

Normalidad de cada grupo por separado

```
EF_1_2 %>%
  group_by(GRUPO) %>%
  shapiro_test(ED)
```

GRUPO	variable	statistic	p
1 R	ED	0.896	0.139
2 A	ED	0.950	0.636
3 B	ED	0.845	0.0719
4 C	ED	0.970	0.911
5 D	ED	0.866	0.0790
6 E	ED	0.981	0.989

Homogeneidad de varianza

```
ED_1_2 %>%
  levene_test(ED~GRUPO)
```

```

df1 df2 statistic p
<int> <int> <dbl> <dbl>
1 5 66 1.86 0.113

```

ANOVA

```

MODELO <- ED_1_2 %>% anova_test(ED~GRUPO)
MODELO

```

ANOVA Table (type II tests)

```

Effect DFn DFd F p p<.05 ges
1 GRUPO 5 66 327.824 3.55e-45 * 0.961

```

Pairwise comparisons (Tukey HSD)

```

compa_mult <- ED_1_2 %>% tukey_hsd(ED~GRUPO)
compa_mult

```

term	group1	group2	null.value	estimate	conf.low	conf.high	p.adj	p.adj.signif
* <chr>	<chr>	<chr>	<dbl>	<dbl>	<dbl>	<dbl>	<dbl>	<chr>
1	GRUPO R	A	0	6.92	5.37	8.46	0	****
2	GRUPO R	B	0	6.72	5.17	8.26	0	****
3	GRUPO R	C	0	9.10	7.55	10.6	0	****
4	GRUPO R	D	0	6.43	4.88	7.98	0	****
5	GRUPO R	E	0	-8.88	-10.4	-7.34	0	****
6	GRUPO A	B	0	-0.199	-1.75	1.35	0.999	ns
7	GRUPO A	C	0	2.18	0.637	3.73	0.00134	**
8	GRUPO A	D	0	-0.486	-2.03	1.06	0.939	ns
9	GRUPO A	E	0	-15.8	-17.3	-14.3	0	****
10	GRUPO B	C	0	2.38	0.836	3.93	0.000364	***
11	GRUPO B	D	0	-0.287	-1.83	1.26	0.994	ns
12	GRUPO B	E	0	-15.6	-17.1	-14.1	0	****
13	GRUPO C	D	0	-2.67	-4.22	-1.12	0.00005	****
14	GRUPO C	E	0	-18.0	-19.5	-16.4	0	****
15	GRUPO D	E	0	-15.3	-16.9	-13.8	0	****

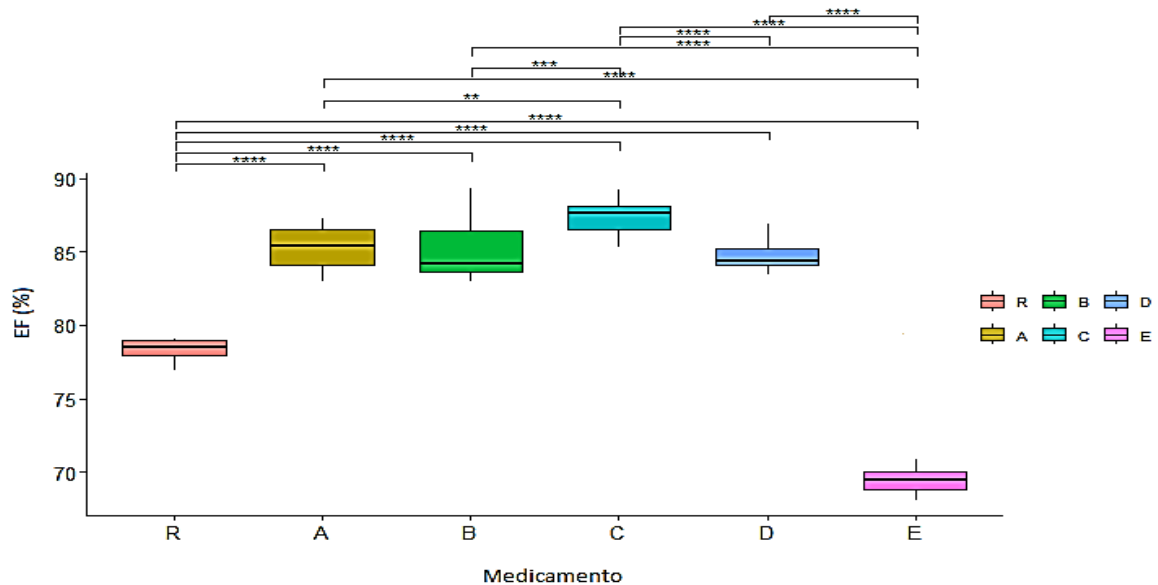
Visualization: box plots with p-values

```

compa_mult <- compa_mult %>% add_xy_position(x="GRUPO")
BOXPLOT+
stat_pvalue_manual(compa_mult,hide.ns = TRUE)+
labs(subtitle = get_test_label(MODELO,detailed = TRUE),
caption = get_test_label(compa_mult))

```

Anova, $F(5,66) = 327.82$, $p = <0.0001$, $\eta_p^2 = 0.96$



pwc: Tukey HSD; p.adjust: Tukey

Eficiencia de la Disolución (ED) en medio de pH 4.5

N° de muestra	Eficiencia de la Disolución (%)					
	R	A	B	C	D	E
1	80.459	88.381	88.339	85.311	88.646	75.819
2	80.118	88.101	87.171	87.785	88.612	76.104
3	79.720	89.078	87.665	88.441	89.061	74.175
4	80.497	90.157	88.082	87.443	88.592	75.379
5	79.075	88.727	86.844	86.414	86.891	75.586
6	79.307	87.974	88.057	87.131	89.109	74.250
7	79.745	88.040	88.821	89.180	86.102	74.990
8	78.771	87.633	90.180	88.027	89.450	74.718
9	80.409	89.943	88.691	86.210	89.329	75.597
10	80.781	89.249	89.286	87.797	87.530	76.788
11	78.686	89.572	88.134	89.078	88.416	75.864
12	79.270	86.678	86.664	86.510	87.425	76.713

Resumen estadístico

```
ED_4_5 %>%
  group_by(GRUPO) %>%
  get_summary_stats(ED,type = "mean sd")
```

GRUPO	variable	n	mean	sd
1 R	ED	12	79.7	0.718
2 A	ED	12	88.6	1.02
3 B	ED	12	88.2	1.01
4 C	ED	12	87.4	1.18
5 D	ED	12	88.3	1.05
6 E	ED	12	75.5	0.85

Valores atípicos (Outliers)

```
ED_4_5 %>%
  group_by(GRUPO) %>%
  identify_outliers(ED)
```

```
[1] GRUPO ED is.outlier is.extreme
<0 rows> (o 0- extensión row.names)
```

Normalidad de cada grupo por separado

```
ED_4_5 %>%
  group_by(GRUPO) %>%
  shapiro_test(ED)
```

GRUPO	variable	statistic	p
1 R	ED	0.936	0.443
2 A	ED	0.974	0.945
3 B	ED	0.971	0.925
4 C	ED	0.882	0.0919
5 D	ED	0.903	0.172
6 E	ED	0.954	0.700

Homogeneidad de varianza

```
ED_4_5 %>%
  levene_test(ED~GRUPO)
```

```

df1 df2 statistic p
<int> <int> <dbl> <dbl>
1 5 66 0.563 0.728

```

ANOVA

```

MODELO <- ED_4_5 %>% anova_test(ED~GRUPO)
MODELO

```

ANOVA Table (type II tests)

```

Effect DFn DFd F p p<.05 ges
1 GRUPO 5 66 384.777 2.19e-47 * 0.967

```

Pairwise comparisons (Tukey HSD)

```

compa_mult <- ED_4_5 %>% tukey_hsd(ED~GRUPO)
compa_mult

```

term	group1	group2	null.value	estimate	conf.low	conf.high	p.adj	p.adj.signif
<chr>	<chr>	<chr>	<dbl>	<dbl>	<dbl>	<dbl>	<dbl>	<chr>
1	GRUPO R	A	0	8.89	7.72	10.1	0	****
2	GRUPO R	B	0	8.42	7.25	9.60	0	****
3	GRUPO R	C	0	7.22	6.05	8.40	0	****
4	GRUPO R	D	0	8.53	7.35	9.70	0	****
5	GRUPO R	E	0	-4.24	-5.41	-3.06	0	****
6	GRUPO A	B	0	-0.467	-1.64	0.709	0.852	ns
7	GRUPO A	C	0	-1.67	-2.84	-0.491	0.00127	**
8	GRUPO A	D	0	-0.364	-1.54	0.812	0.943	ns
9	GRUPO A	E	0	-13.1	-14.3	-12.0	0	****
10	GRUPO B	C	0	-1.20	-2.38	-0.0244	0.0427	*
11	GRUPO B	D	0	0.102	-1.07	1.28	1	ns
12	GRUPO B	E	0	-12.7	-13.8	-11.5	0	****
13	GRUPO C	D	0	1.30	0.127	2.48	0.0214	*
14	GRUPO C	E	0	-11.5	-12.6	-10.3	0	****
15	GRUPO D	E	0	-12.8	-13.9	-11.6	0	****

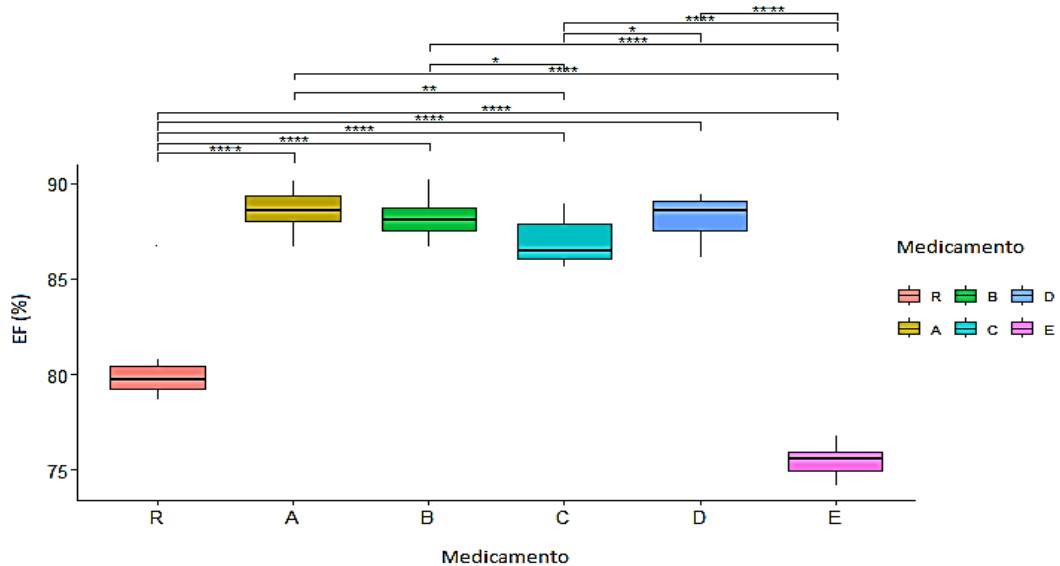
Visualization: box plots with p-values

```

compa_mult <- compa_mult %>% add_xy_position(x="GRUPO")
BOXPLOT+
stat_pvalue_manual(compa_mult,hide.ns = TRUE)+
labs(subtitle = get_test_label(MODELO,detailed = TRUE),
caption = get_test_label(compa_mult))

```

Anova, $F(5,66) = 384.78$, $p = <0.0001$, $\eta_p^2 = 0.97$



pwc: Tukey HSD; p.adjust: Tukey

Eficiencia de la Disolución (ED) en medio de pH 6.8

N° de muestra	Eficiencia de la Disolución (%)					
	R	A	B	C	D	E
1	76.956	83.364	84.910	83.081	85.201	67.733
2	75.655	84.489	85.874	86.224	83.918	68.288
3	77.468	84.220	85.692	84.574	86.917	67.274
4	75.291	82.063	84.156	85.804	84.263	69.658
5	75.272	83.000	84.188	83.979	83.471	67.973
6	76.806	83.679	85.311	85.330	85.352	67.425
7	76.416	85.017	87.138	84.631	86.298	68.417
8	77.196	82.476	86.152	85.202	84.457	68.272
9	77.420	85.493	83.369	83.411	83.993	67.137
10	77.235	85.190	84.236	84.315	85.579	67.632
11	76.347	85.610	84.941	87.525	84.187	66.788
12	76.870	83.485	86.030	83.150	84.701	68.904

Resumen estadístico

```
ED_6_8 %>%
  group_by(GRUPO) %>%
  get_summary_stats(ED,type = "mean_sd")
```

GRUPO	variable	n	mean	sd
1 R	ED	12	76.6	0.791
2 A	ED	12	84.0	1.18
3 B	ED	12	85.2	1.07
4 C	ED	12	84.8	1.33
5 D	ED	12	84.9	1.03
6 E	ED	12	68.0	0.807

Valores atípicos (Outliers)

```
ED_6_8 %>%
  group_by(GRUPO) %>%
  identify_outliers(ED)
```

```
[1] GRUPO ED is.outlier is.extreme
<0 rows> (o 0- extensión row.names)
```

Normalidad de cada grupo por separado

```
ED_6_8 %>%
  group_by(GRUPO) %>%
  shapiro_test(ED)
```

GRUPO	variable	statistic	p
1 R	ED	0.884	0.0984
2 A	ED	0.952	0.673
3 B	ED	0.974	0.950
4 C	ED	0.955	0.715
5 D	ED	0.944	0.553
6 E	ED	0.967	0.877

Homogeneidad de varianza

```
ED_6_8 %>%
  levene_test(ED~GRUPO)
```

	df1	df2	statistic	p
1	5	66	0.961	0.448

ANEXO 15: Análisis de varianza para los datos de Tiempo Medio de Disolución (TMD) con RStudio

Tiempo Medio de Disolución (TMD) en medio de pH 1.2

N° de muestra	Tiempo Medio de Disolución (min)					
	R	A	B	C	D	E
1	12.682	7.793	9.403	8.395	9.377	17.332
2	13.764	10.607	10.443	7.355	9.962	19.125
3	13.589	7.853	8.777	6.825	8.944	17.049
4	12.401	9.269	7.895	6.846	9.883	17.930
5	12.301	7.952	9.119	8.067	8.827	17.571
6	13.153	7.877	9.303	7.765	8.741	18.613
7	11.988	9.598	8.736	6.240	8.831	17.524
8	13.499	8.708	8.510	6.534	9.436	18.219
9	12.742	7.355	9.559	8.328	9.433	18.487
10	12.512	9.401	9.108	7.039	9.869	16.492
11	12.416	7.216	8.779	5.937	8.902	17.596
12	11.729	7.354	8.936	8.373	8.825	18.358

Resumen estadístico

```
TMD_1_2 %>%
  group_by(GRUPO) %>%
  get_summary_stats(TMD,type = "mean_sd")
```

GRUPO	variable	n	mean	sd
1 R	TMD	12	12.7	0.645
2 A	TMD	12	8.41	1.08
3 B	TMD	12	8.94	0.624
4 C	TMD	12	7.31	0.868
5 D	TMD	12	8.56	0.721
6 E	TMD	12	17.9	0.74

Valores atípicos (Outliers)

```
TMD_1_2 %>%
  group_by(GRUPO) %>%
  identify_outliers(TMD)
```

```
[1] GRUPO TMD is.outlier is.extreme
<0 rows> (o 0- extensión row.names)
```

Normalidad de cada grupo por separado

```
TMD_1_2 %>%
  group_by(GRUPO) %>%
  shapiro_test(TMD)
```

GRUPO	variable	statistic	p
1 R	TMD	0.949	0.616
2 A	TMD	0.896	0.142
3 B	TMD	0.981	0.986
4 C	TMD	0.925	0.329
5 D	TMD	0.933	0.416
6 E	TMD	0.986	0.997

Homogeneidad de varianza

```
TMD_1_2 %>%
  levene_test(TMD~GRUPO)
```

```

df1 df2      statistic  p
<int> <int> <dbl> <dbl>
1 5 66      0.816 0.543

```

ANOVA

```

MODELO <- TMD_1_2 %>% anova_test(TMD~GRUPO)
MODELO

```

ANOVA Table (type II tests)

```

Effect DFn DFd  F      p p<.05  ges
1 GRUPO 5 66 294.273 1.08e-43 * 0.957

```

Pairwise comparisons (Tukey HSD)

```

compa_mult <- TMD_1_2 %>% tukey_hsd(TMD~GRUPO)
compa_mult

```

term	group1	group2	null.value	estimate	conf.low	conf.high	p.adj	p.adj.signif
<chr>	<chr>	<chr>	<dbl>	<dbl>	<dbl>	<dbl>	<dbl>	<chr>
1	GRUPO R	A	0	-4.32	-5.28	-3.35	0	****
2	GRUPO R	B	0	-3.53	-4.50	-2.57	0	****
3	GRUPO R	C	0	-5.42	-6.38	-4.46	0	****
4	GRUPO R	D	0	-4.18	-5.14	-3.21	0	****
5	GRUPO R	E	0	5.13	4.17	6.09	0	****
6	GRUPO A	B	0	0.782	-0.179	1.74	0.176	ns
7	GRUPO A	C	0	-1.11	-2.07	-0.145	0.0149	*
8	GRUPO A	D	0	0.141	-0.821	1.10	0.998	ns
9	GRUPO A	E	0	9.44	8.48	10.4	0	****
10	GRUPO B	C	0	-1.89	-2.85	-0.927	0.0000343	****
11	GRUPO B	D	0	-0.641	-1.60	0.320	0.378	ns
12	GRUPO B	E	0	8.66	7.70	9.62	0	****
13	GRUPO C	D	0	1.25	0.286	2.21	0.00403	**
14	GRUPO C	E	0	10.5	9.59	11.5	0	****
15	GRUPO D	E	0	9.30	8.34	10.3	0	****

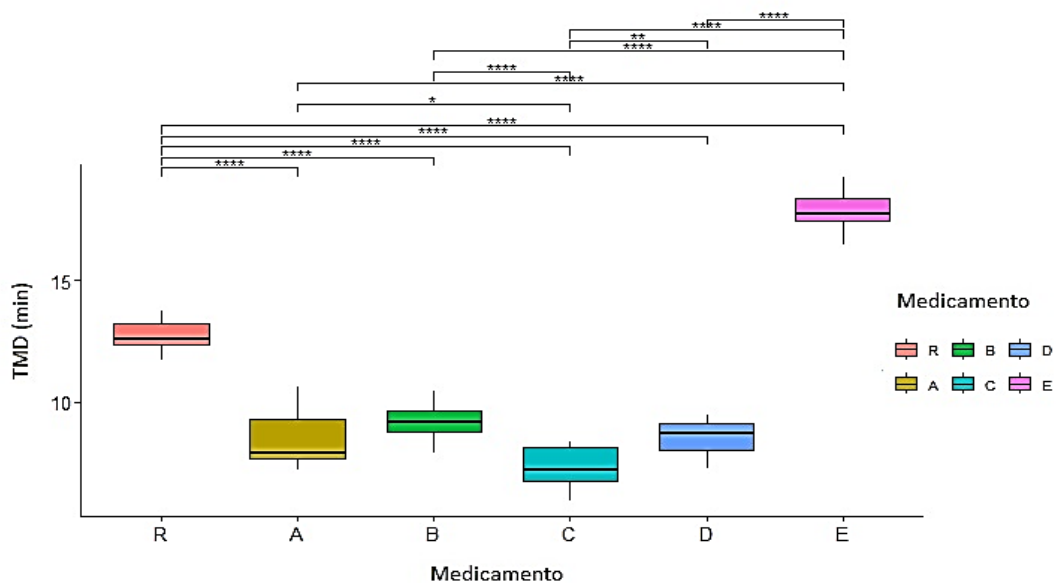
Visualization: box plots with p-values

```

compa_mult <- compa_mult %>% add_xy_position(x="GRUPO")
BOXPLOT+
stat_pvalue_manual(compa_mult,hide.ns = TRUE)+
labs(subtitle = get_test_label(MODELO,detailed = TRUE),
caption = get_test_label(compa_mult))

```

Anova, $F(5,66) = 294.27$, $p = <0.0001$, $\eta^2 = 0.96$



pwc: Tukey HSD; p.adjust: Tukey

Tiempo Medio de Disolución (TMD) en medio de pH 4.5

N° de muestra	Tiempo Medio de Disolución (min)					
	R	A	B	C	D	E
1	11.686	6.754	6.863	8.548	5.682	14.172
2	12.124	6.739	7.156	8.246	6.653	14.681
3	11.278	6.592	7.422	8.146	6.558	15.762
4	11.838	5.639	6.807	7.809	7.050	14.547
5	11.988	7.023	7.739	8.339	7.321	13.248
6	12.523	7.231	6.999	8.378	6.384	15.073
7	11.556	7.233	6.234	6.668	8.215	15.468
8	12.876	7.555	5.830	7.416	5.890	14.966
9	10.849	6.033	6.772	7.522	6.137	14.118
10	12.003	6.463	6.772	9.167	7.879	14.368
11	12.396	5.508	7.562	8.618	6.976	13.914
12	12.782	7.839	7.557	7.421	7.285	13.556

Resumen estadístico

```
TMD_4_5 %>%
  group_by(GRUPO) %>%
  get_summary_stats(TMD,type = "mean_sd")
```

```
GRUPO variable  n mean sd
<fct> <fct> <dbl> <dbl> <dbl>
1 R    TMD      12 12.0 0.602
2 A    TMD      12  6.72 0.724
3 B    TMD      12  6.98 0.563
4 C    TMD      12  8.02 0.68
5 D    TMD      12  6.84 0.77
6 E    TMD      12 14.5 0.75
```

Valores atípicos (Outliers)

```
TMD_4_5 %>%
  group_by(GRUPO) %>%
  identify_outliers(TMD)
```

```
[1] GRUPO TMD is.outlier is.extreme
<0 rows> (o 0- extensión row.names)
```

Normalidad de cada grupo por separado

```
TMD_4_5 %>%
  group_by(GRUPO) %>%
  shapiro_test(TMD)
```

```
GRUPO variable  statistic  p
<fct> <chr> <dbl> <dbl>
1 R    TMD      0.978 0.977
2 A    TMD      0.965 0.848
3 B    TMD      0.941 0.511
4 C    TMD      0.968 0.887
5 D    TMD      0.977 0.969
6 E    TMD      0.988 0.999
```

Homogeneidad de varianza

```
TMD_4_5 %>%
  levene_test(TMD~GRUPO)
```

```
df1 df2  statistic  p
<int> <int> <dbl> <dbl>
1 5 66 0.402 0.846
```

ANOVA

```
MODELO1 <- TMD_4_5 %>% anova_test(TMD~GRUPO)
MODELO1
```

ANOVA Table (type II tests)

Effect	DFn	DFd	F	p p<.05	ges
1 GRUPO	5	66	274.88	9.2e-43	* 0.954

Pairwise comparisons (Tukey HSD)

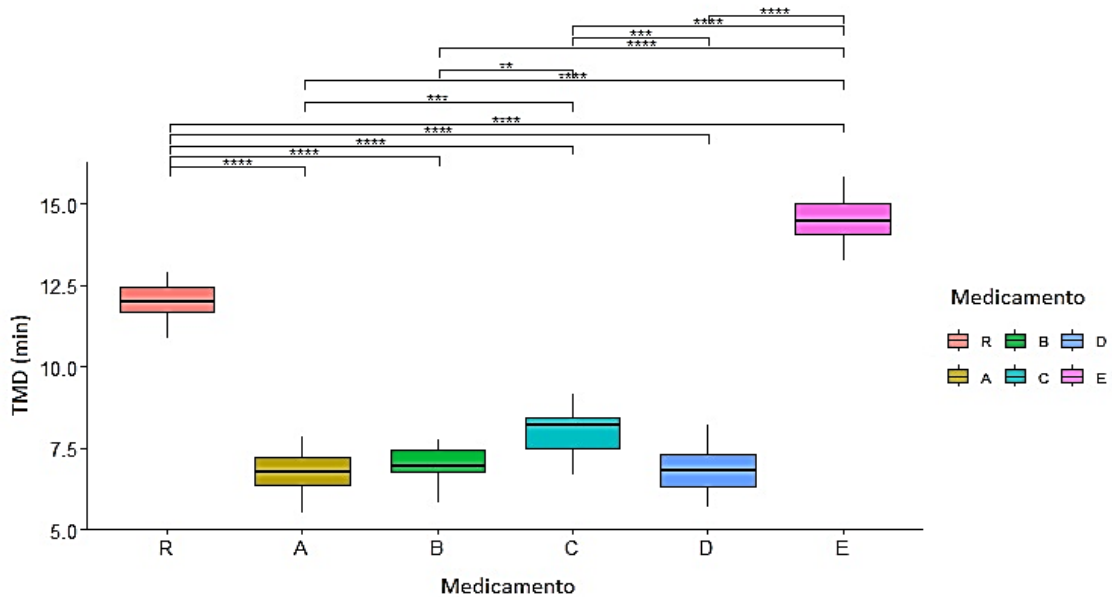
```
compa_mult <- TMD_4_5 %>% tukey_hsd(TMD~GRUPO)
compa_mult
```

term	group1	group2	null.value	estimate	conf.low	conf.high	p.adj	p.adj.signif
<chr>	<chr>	<chr>	<dbl>	<dbl>	<dbl>	<dbl>	<dbl>	<chr>
1	GRUPO R	A	0	-5.27	-6.10	-4.45	0	****
2	GRUPO R	B	0	-5.02	-5.84	-4.19	0	****
3	GRUPO R	C	0	-3.97	-4.79	-3.15	0	****
4	GRUPO R	D	0	-5.16	-5.98	-4.33	0	****
5	GRUPO R	E	0	2.50	1.68	3.32	2.67e-13	****
6	GRUPO A	B	0	0.259	-0.563	1.08	9.39e-1	ns
7	GRUPO A	C	0	1.31	0.484	2.13	2.19e-4	***
8	GRUPO A	D	0	0.118	-0.703	0.940	9.98e-1	ns
9	GRUPO A	E	0	7.77	6.95	8.59	0	****
10	GRUPO B	C	0	1.05	0.225	1.87	4.99e-3	**
11	GRUPO B	D	0	-0.140	-0.962	0.681	9.96e-1	ns
12	GRUPO B	E	0	7.51	6.69	8.33	0	****
13	GRUPO C	D	0	-1.19	-2.01	-0.366	9.65e-4	***
14	GRUPO C	E	0	6.47	5.64	7.29	0	****
15	GRUPO D	E	0	7.65	6.83	8.48	0	****

Visualization: box plots with p-values

```
compa_mult <- compa_mult %>% add_xy_position(x="GRUPO")
BOXPLOT+
stat_pvalue_manual(compa_mult,hide.ns = TRUE)+
labs(subtitle = get_test_label(MODELO1,detailed = TRUE),
caption = get_test_label(compa_mult))
```

Anova, $F(5,66) = 274.88$, $p = <0.0001$, $\eta_p^2 = 0.95$



pwc: Tukey HSD; p.adjust: Tukey

Tiempo Medio de Disolución (TMD) en medio de pH 6.8

Nº de muestra	Tiempo Medio de Disolución (min)					
	R	A	B	C	D	E
1	13.267	9.240	7.940	9.453	7.924	19.286
2	12.273	8.647	8.322	7.966	9.156	18.791
3	15.116	9.889	8.534	9.325	7.511	19.672
4	12.287	8.895	9.517	7.635	8.906	16.941
5	15.032	7.994	7.404	9.748	9.479	18.095
6	13.531	9.543	9.303	8.502	8.014	18.798
7	13.370	8.615	7.638	8.844	7.289	18.788
8	14.869	10.101	8.786	8.268	8.684	18.801
9	13.666	8.492	9.644	10.376	9.317	19.453
10	12.838	7.830	9.425	9.113	8.372	17.917
11	14.335	8.213	8.548	7.828	9.144	18.203
12	13.801	9.124	8.356	9.938	8.479	17.973

Resumen estadístico

```
TMD_6_%>%
  group_by(GRUPO)%>%
  get_summary_stats(TMD,type = "mean_sd")
GRUPO variable  n    mean sd
<fct> <fct>    <dbl> <dbl> <dbl>
1 R   TMD      12  13.7 0.984
2 A   TMD      12   8.88 0.723
3 B   TMD      12   8.62 0.743
4 C   TMD      12   8.92 0.889
5 D   TMD      12   8.52 0.719
6 E   TMD      12  18.6 0.769
```

Valores atípicos (Outliers)

```
TMD_6_8_%>%
  group_by(GRUPO)%>%
  identify_outliers(TMD)
[1] GRUPO   TMD   is.outlier is.extreme
<0 rows> (o 0- extensión row.names)
```

Normalidad de cada grupo por separado

```
TMD_6_8_%>%
  group_by(GRUPO)%>%
  shapiro_test(TMD)
GRUPO variable  statistic  p
<fct>  <chr>    <dbl> <dbl>
1 R     TMD     0.936 0.450
2 A     TMD     0.968 0.894
3 B     TMD     0.945 0.567
4 C     TMD     0.963 0.830
5 D     TMD     0.948 0.613
6 E     TMD     0.946 0.586
```

Homogeneidad de varianza

```
TMD_6_8_%>%
  levene_test(TMD~GRUPO)
      df1 df2 statistic  p
<int> <int> <dbl> <dbl>
1     5  66   0.449 0.813
```

ANOVA

```
MODELO1 <- TMD_6_8 %>% anova_test(TMD~GRUPO)
MODELO1
```

ANOVA Table (type II tests)

Effect	DFn	DFd	F	p	p<.05	ges
1 GRUPO	5	66	309.894	2.1e-44	*	0.959

Pairwise comparisons (Tukey HSD)

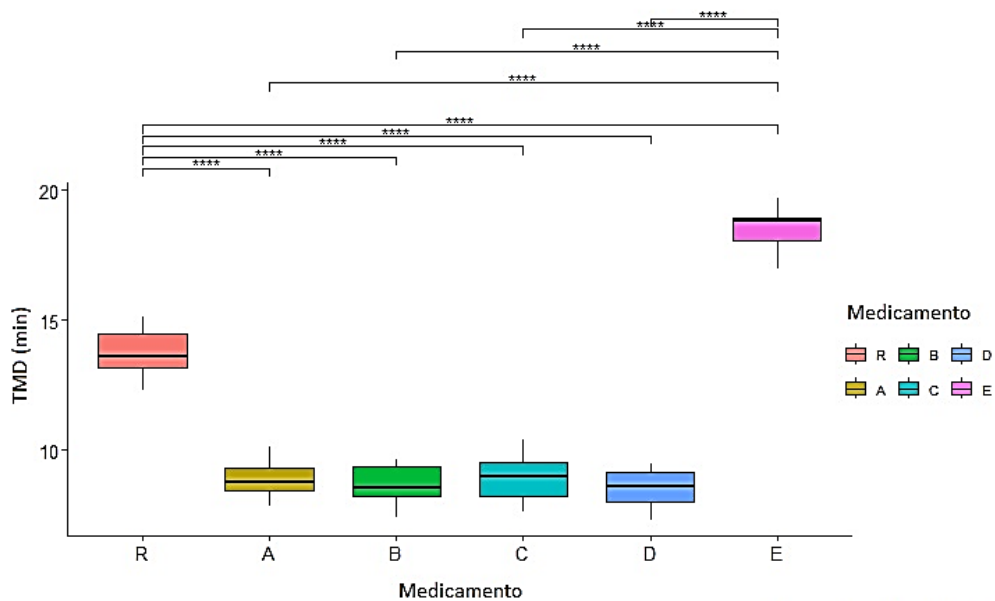
```
compa_mult <- TMD_6_8 %>% tukey_hsd(TMD~GRUPO)
compa_mult
```

term	group1	group2	null.value	estimate	conf.low	conf.high	p.adj	p.adj.signif
<chr>	<chr>	<chr>	<dbl>	<dbl>	<dbl>	<dbl>	<dbl>	<chr>
1	GRUPO R	A	0	-4.82	-5.79	-3.85	0	****
2	GRUPO R	B	0	-5.08	-6.05	-4.11	0	****
3	GRUPO R	C	0	-4.78	-5.75	-3.81	0	****
4	GRUPO R	D	0	-5.18	-6.15	-4.20	0	****
5	GRUPO R	E	0	4.86	3.89	5.83	0	****
6	GRUPO A	B	0	-0.264	-1.24	0.707	0.967	ns
7	GRUPO A	C	0	0.0344	-0.937	1.01	1	ns
8	GRUPO A	D	0	-0.359	-1.33	0.612	0.886	ns
9	GRUPO A	E	0	9.68	8.71	10.6	0	****
10	GRUPO B	C	0	0.298	-0.673	1.27	0.945	ns
11	GRUPO B	D	0	-0.0952	-1.07	0.876	1	ns
12	GRUPO B	E	0	9.94	8.97	10.9	0	****
13	GRUPO C	D	0	-0.393	-1.36	0.578	0.841	ns
14	GRUPO C	E	0	9.64	8.67	10.6	0	****
15	GRUPO D	E	0	10.0	9.07	11.0	0	****

Visualization: box plots with p-values

```
compare_mult <- compare_mult %>% add_xy_position(x="Grupo")
CUADRO+
stat_pvalue_manual(compare_mult,hide.ns = TRUE)+
labs(subtitle = get_test_label(MODELO_1,detailed = TRUE),
caption = get_test_label(compare_mult))
```

Anova, $F(5,66) = 309.89$, $p = <0.0001$, $\eta_g^2 = 0.96$



pwc: Tukey HSD; p.adjust: Tukey

ANEXO 16: Análisis de varianza de β del modelo de Función Weibull con RStudio
Valores β del modelo de Función Weibull en medio de pH 1.2

N° de muestra	β				
	R	A	B	C	D
1	0.775	0.698	0.668	0.572	0.693
2	0.817	0.456	0.646	0.578	0.685
3	0.801	0.465	0.504	0.509	0.618
4	0.783	0.374	0.664	0.501	0.580
5	0.882	0.623	0.623	0.557	0.573
6	0.738	0.511	0.611	0.530	0.616
7	0.934	0.579	0.588	0.495	0.568
8	0.705	0.626	0.568	0.519	0.551
9	0.802	0.544	0.660	0.388	0.633
10	0.813	0.409	0.484	0.553	0.587
11	0.873	0.584	0.628	0.444	0.544
12	0.851	0.608	0.695	0.440	0.617

Resumen estadístico

```
B_1_2 %>%
  group_by(GRUPO) %>%
  get_summary_stats(B,type = "mean_sd")
```

GRUPO	variable	n	mean	sd
1 R	B	12	0.815	0.063
2 A	B	12	0.54	0.098
3 B	B	12	0.612	0.065
4 C	B	12	0.507	0.078
5 D	B	12	0.629	0.061

Valores atípicos (Outliers)

```
B_1_2 %>%
  group_by(GRUPO) %>%
  identify_outliers(B)
```

```
[1] GRUPO B is.outlier is.extreme
<0 rows> (o 0- extensión row.names)
```

Normalidad de cada grupo por separado

```
B_1_2 %>%
  group_by(GRUPO) %>%
  shapiro_test(B)
```

GRUPO	variable	statistic	p
1 R	B	0.984	0.995
2 A	B	0.965	0.855
3 B	B	0.913	0.231
4 C	B	0.932	0.404
5 D	B	0.981	0.986

Homogeneidad de varianza

```
B_1_2 %>%
  levene_test(B~GRUPO)
```

	df1	df2	statistic	p
1	4	55	1.42	0.240

ANOVA

```
MODELO <- B_6_8 %>% anova_test(B~GRUPO)
MODELO
```

ANOVA Table (type II tests)

Effect	DFn	DFd	F	p p<.05	ges
1 GRUPO	4	55	34.281	2.38e-14	* 0.714

Pairwise comparisons (Tukey HSD)

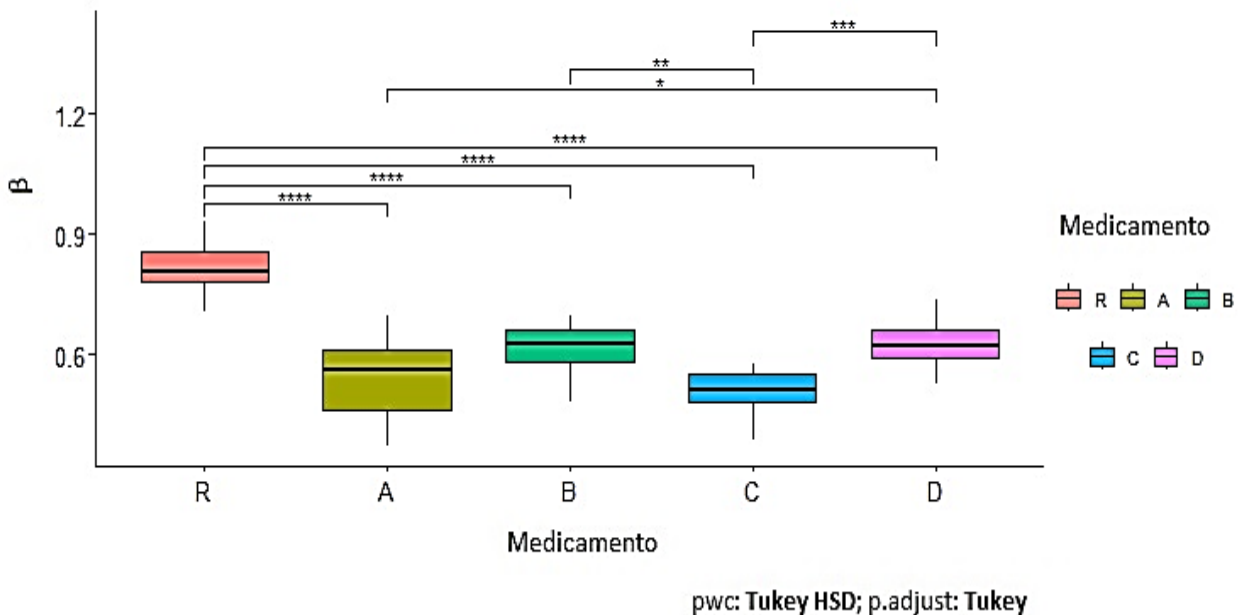
```
compare_mult <- B_1_2 %>% tukey_hsd(B~GRUPO)
compare_mult
```

term	group1	group2	null.value	estimate	conf.low	conf.high	p.adj	p.adj.signif
<chr>	<chr>	<chr>	<dbl>	<dbl>	<dbl>	<dbl>	<dbl>	<chr>
1 GRUPO R	A		0	-0.275	-0.356	-0.193	6.84e-12	****
2 GRUPO R	B		0	-0.203	-0.284	-0.121	3.35e-8	****
3 GRUPO R	C		0	-0.307	-0.389	-0.226	3.7 e-12	****
4 GRUPO R	D		0	-0.185	-0.267	-0.104	3.23e-7	****
5 GRUPO A	B		0	0.0718	-0.00959	0.153	1.08e-1	ns
6 GRUPO A	C		0	-0.0326	-0.114	0.0488	7.91e-1	ns
7 GRUPO A	D		0	0.0892	0.00782	0.171	2.5 e-2	*
8 GRUPO B	C		0	-0.104	-0.186	-0.0230	5.63e-3	**
9 GRUPO B	D		0	0.0174	-0.0640	0.0988	9.74e-1	ns
10 GRUPO C	D		0	0.122	0.0404	0.203	8.47e-4	***

Visualization: box plots with p-values

```
compare_mult <- compare_mult %>% add_xy_position(x="GRUPO")
BOXPLOT+
stat_pvalue_manual(compare_mult,hide.ns = TRUE)+
labs(subtitle = get_test_label(MODELO,detailed = TRUE),
caption = get_test_label(compare_mult))
```

Anova, $F(4,55) = 34.28, p = <0.0001, \eta_g^2 = 0.71$



Valores β del modelo de Función Weibull en medio de pH 4.5

N° de muestra	β				
	R	A	B	C	D
1	0.828	0.531	0.552	0.451	0.379
2	0.722	0.452	0.532	0.473	0.415
3	0.859	0.446	0.508	0.418	0.578
4	0.743	0.454	0.552	0.505	0.394
5	0.695	0.416	0.519	0.443	0.422
6	0.643	0.424	0.662	0.544	0.56
7	0.857	0.371	0.556	0.373	0.552
8	0.715	0.357	0.657	0.501	0.511
9	0.747	0.389	0.724	0.524	0.491
10	0.683	0.478	0.673	0.395	0.46
11	0.700	0.513	0.446	0.484	0.414
12	0.594	0.491	0.487	0.425	0.477

Resumen estadístico

```
B_4_5 %>%
  group_by(GRUPO) %>%
  get_summary_stats(B,type = "mean_sd")
```

GRUPO	variable	n	mean	sd
1 R	B	12	0.732	0.082
2 A	B	12	0.444	0.055
3 B	B	12	0.572	0.086
4 C	B	12	0.461	0.053
5 D	B	12	0.471	0.068

Valores atípicos (Outliers)

```
B_4_5 %>%
  group_by(GRUPO) %>%
  identify_outliers(B)
```

```
[1] GRUPO B is.outlier is.extreme
<0 rows> (o 0- extensión row.names)
```

Normalidad de cada grupo por separado

```
B_4_5 %>%
  group_by(GRUPO) %>%
  shapiro_test(B)
```

GRUPO	variable	statistic	p
1 R	B	0.939	0.490
2 A	B	0.974	0.949
3 B	B	0.926	0.336
4 C	B	0.979	0.979
5 D	B	0.933	0.408

Homogeneidad de varianza

```
B_4_5 %>%
  levene_test(B~GRUPO)
```

	df1	df2	statistic	p
1	5	66	0.661	0.655

ANOVA

```
MODELO <- B_4_5 %>% anova_test(B~GRUPO)
MODELO
```

ANOVA Table (type II tests)

Effect DFn DFd F p p<.05 ges
 1 GRUPO 5 66 97.538 4.13e-29 * 0.881

Pairwise comparisons (Tukey HSD)

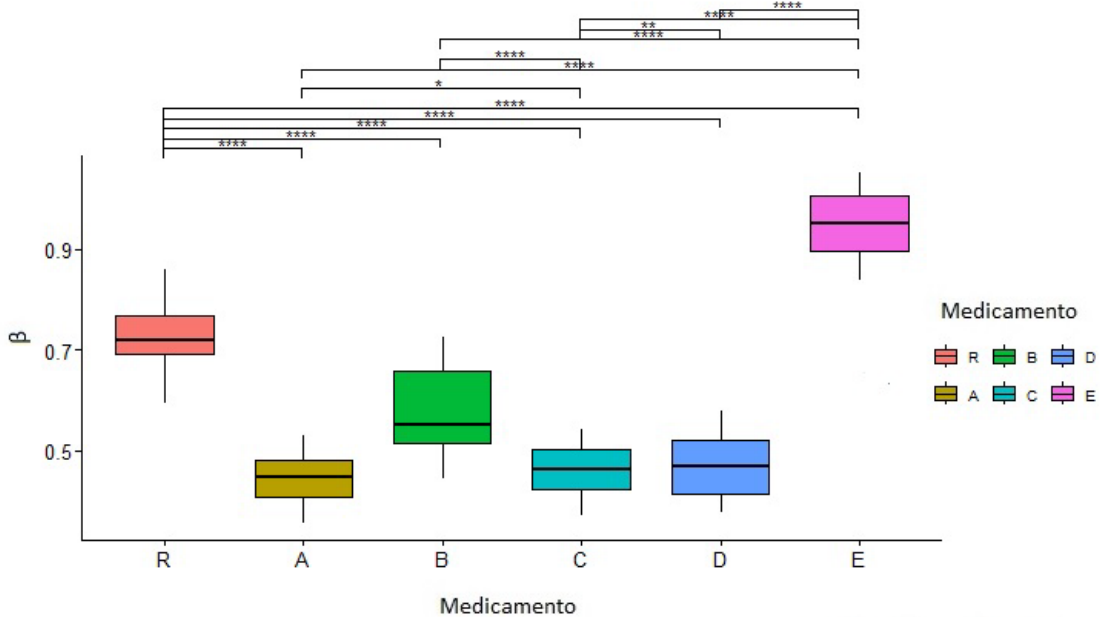
```
compare_mult <- B 4 5 %>% tukey_hsd(B~GRUPO)
compare_mult
```

term	group1	group2	null.value	estimate	conf.low	conf.high	p.adj	p.adj.signif
<chr>	<chr>	<chr>	<dbl>	<dbl>	<dbl>	<dbl>	<dbl>	<chr>
1	GRUPO R	A	0	-0.289	-0.373	-0.204	0	****
2	GRUPO R	B	0	-0.160	-0.244	-0.0754	0.00000769	****
3	GRUPO R	C	0	-0.271	-0.355	-0.186	0	****
4	GRUPO R	D	0	-0.261	-0.345	-0.177	0	****
5	GRUPO R	E	0	0.219	0.134	0.303	0.00000000196	****
6	GRUPO A	B	0	0.129	0.0444	0.213	0.000421	***
7	GRUPO A	C	0	0.0178	-0.0666	0.102	0.989	ns
8	GRUPO A	D	0	0.0276	-0.0568	0.112	0.929	ns
9	GRUPO A	E	0	0.508	0.423	0.592	0	****
10	GRUPO B	C	0	-0.111	-0.195	-0.0266	0.00341	**
11	GRUPO B	D	0	-0.101	-0.186	-0.0169	0.00978	**
12	GRUPO B	E	0	0.379	0.294	0.463	0	****
13	GRUPO C	D	0	0.00975	-0.0746	0.0941	0.999	ns
14	GRUPO C	E	0	0.490	0.405	0.574	0	****
15	GRUPO D	E	0	0.480	0.396	0.564	0	****

Visualization: box plots with p-values

```
compare_mult <- compare_mult %>% add_xy_position(x="GRUPO")
BOXPLOT+
stat_pvalue_manual(compa_mult,hide.ns = TRUE)+
labs(subtitle = get_test_label(MODELO,detailed = TRUE),
caption = get_test_label(compare_mult))
```

Anova, $F(5,66) = 97.54$, $p = <0.0001$, $\eta_p^2 = 0.88$



pwc: Tukey HSD; p.adjust: Tukey

Valores β del modelo de Función Weibull en medio de pH 6.8

N° de muestra	β				
	R	A	B	C	D
1	0.939	0.667	0.596	0.557	0.578
2	0.877	0.625	0.692	0.664	0.598
3	1.01	0.629	0.685	0.451	0.642
4	0.899	0.711	0.696	0.454	0.712
5	0.772	0.564	0.498	0.592	0.653
6	0.86	0.641	0.631	0.727	0.683
7	0.905	0.74	0.649	0.539	0.61
8	1.073	0.678	0.564	0.660	0.582
9	0.849	0.581	0.615	0.588	0.61
10	0.971	0.595	0.443	0.518	0.537
11	0.758	0.776	0.539	0.552	0.735
12	0.798	0.684	0.787	0.630	0.631

Resumen estadístico

```
B_6.8 %>%
  group_by(GRUPO) %>%
  get_summary_stats(B,type = "mean_sd")
```

```
GRUPO variable n mean sd
<fct> <fct> <dbl> <dbl> <dbl>
1 R B 12 0.893 0.095
2 A B 12 0.658 0.064
3 B B 12 0.616 0.096
4 C B 12 0.578 0.084
5 D B 12 0.631 0.078
```

Valores atípicos (Outliers)

```
B_6.8 %>%
  group_by(GRUPO) %>%
  identify_outliers(B)
```

```
[1] GRUPO B is.outlier is.extreme
<0 rows> (o 0- extensión row.names)
```

Normalidad de cada grupo por separado

```
B_6.8 %>%
  group_by(GRUPO) %>%
  shapiro_test(B)
```

```
GRUPO variable statistic p
<fct> <chr> <dbl> <dbl>
1 R B 0.973 0.936
2 A B 0.976 0.959
3 B B 0.986 0.998
4 C B 0.969 0.905
5 D B 0.973 0.940
```

Homogeneidad de varianza

```
B_6.8 %>%
  levene_test(B~GRUPO)
```

```
df1 df2 statistic p
<int> <int> <dbl> <dbl>
1 5 66 0.784 0.565
```

ANOVA

```
MODELO <- B_6.8 %>% anova_test(B~GRUPO)
MODELO
```

ANOVA Table (type II tests)

Effect	DFn	DFd	F	p p<.05	ges
1 GRUPO	5	66	88.49	6.75e-28	* 0.87

Pairwise comparisons (Tukey HSD)

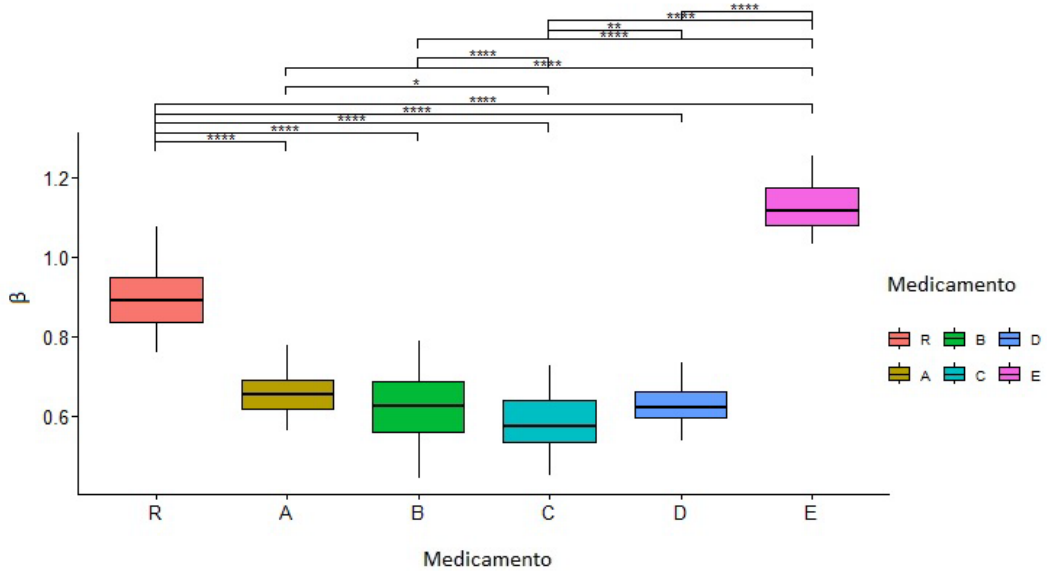
```
compare_mult <- B 6.8 %>% tukey_hsd(B~GRUPO)
compare_mult
```

term	group1	group2	null.value	estimate	conf.low	conf.high	p.adj	p.adj.signif
<chr>	<chr>	<chr>	<dbl>	<dbl>	<dbl>	<dbl>	<dbl>	<chr>
1 GRUPO	R	A	0	-0.235	-0.330	-0.140	8.68e-9	****
2 GRUPO	R	B	0	-0.276	-0.371	-0.181	3.72e-11	****
3 GRUPO	R	C	0	-0.315	-0.410	-0.220	0	****
4 GRUPO	R	D	0	-0.262	-0.357	-0.167	2.86e-10	****
5 GRUPO	R	E	0	0.234	0.139	0.329	9.75e-9	****
6 GRUPO	A	B	0	-0.0413	-0.136	0.0538	7.97e-1	ns
7 GRUPO	A	C	0	-0.0799	-0.175	0.0152	1.5 e-1	ns
8 GRUPO	A	D	0	-0.0267	-0.122	0.0685	9.62e-1	ns
9 GRUPO	A	E	0	0.469	0.374	0.564	0	****
10 GRUPO	B	C	0	-0.0386	-0.134	0.0566	8.4 e-1	ns
11 GRUPO	B	D	0	0.0147	-0.0805	0.110	9.98e-1	ns
12 GRUPO	B	E	0	0.510	0.415	0.606	0	****
13 GRUPO	C	D	0	0.0532	-0.0419	0.148	5.74e-1	ns
14 GRUPO	C	E	0	0.549	0.454	0.644	0	****
15 GRUPO	D	E	0	0.496	0.401	0.591	0	****

Visualization: box plots with p-values

```
compare_mult <- compare_mult %>% add_xy_position(x="GRUPO")
BOXPLOT+
stat_pvalue_manual(compa_mult,hide.ns = TRUE)+
labs(subtitle = get_test_label(MODELO,detailed = TRUE),
caption = get_test_label(compare_mult))
```

Anova, $F(5,66) = 88.49$, $p = <0.0001$, $\eta_p^2 = 0.87$



pwc: Tukey HSD; p.adjust: Tukey

ANEXO 17: Análisis de varianza para los datos de td del modelo de Función Weibull de la disolución del pH 1.2, 4.5 y 6.8 con RStudio

Valores td del modelo de Función Weibull en medio de pH 1.2

Nº de muestra	td (min)				
	R	A	B	C	D
1	10.605	5.422	6.496	4.625	6.527
2	10.615	4.724	6.713	3.929	5.751
3	10.455	4.467	4.581	2.861	6.571
4	10.894	3.963	5.242	3.339	6.113
5	11.068	5.059	5.482	3.992	5.435
6	11.121	4.365	5.953	4.055	5.499
7	10.320	5.528	5.667	2.621	4.999
8	10.685	5.614	5.401	3.208	5.215
9	10.295	4.940	6.068	2.497	5.960
10	10.350	3.847	4.604	3.785	5.881
11	10.348	4.551	5.239	2.250	4.762
12	9.946	4.549	6.399	3.216	5.484

Resumen estadístico

```
td_6_8 %>%
  group_by(Grupo) %>%
  get_summary_stats(Valor,type = "mean_sd")
Grupo variable  n  mean  sd
<fct> <fct>    <dbl> <dbl> <dbl>
1 R   td       12   10.6  0.345
2 A   td       12    4.75  0.578
3 B   td       12    5.65  0.696
4 C   td       12    3.36  0.726
5 D   td       12    5.79  0.696
```

Valores atípicos (Outliers)

```
td_1.2 %>%
  group_by(Grupo) %>%
  identify_outliers(Valor)
[1] Grupo Valor is.outlier is.extreme
<0 rows> (o 0- extensión row.names)
```

Normalidad de cada grupo por separado

```
td_1.2 %>%
  group_by(Grupo) %>%
  shapiro_test(td)
Grupo variable statistic  p
<fct> <chr>    <dbl> <dbl>
1 R   Valor    0.953  0.687
2 A   Valor    0.952  0.663
3 B   Valor    0.954  0.697
4 C   Valor    0.965  0.854
5 D   Valor    0.938  0.473
```

Homogeneidad de varianza

```
td_1.2 %>%
  levene_test(Valor~Grupo)
  df1 df2 statistic  p
<int> <int> <dbl> <dbl>
1 5 66 3.17 0.0125
```

ANOVA de Welch

```
MODELO_1 <- td_1.2 %>% welch_anova_test(Valor~Grupo)
MODELO_1
```

.y.	n	statistic	DFn	DFd	p	method
* <chr>	<int>	<dbl>	<dbl>	<dbl>	<dbl>	<chr>
1 Valor	72	508.	5	30.0	4.78e-28	Welch ANOVA

Pairwise comparisons (Games-Howell)

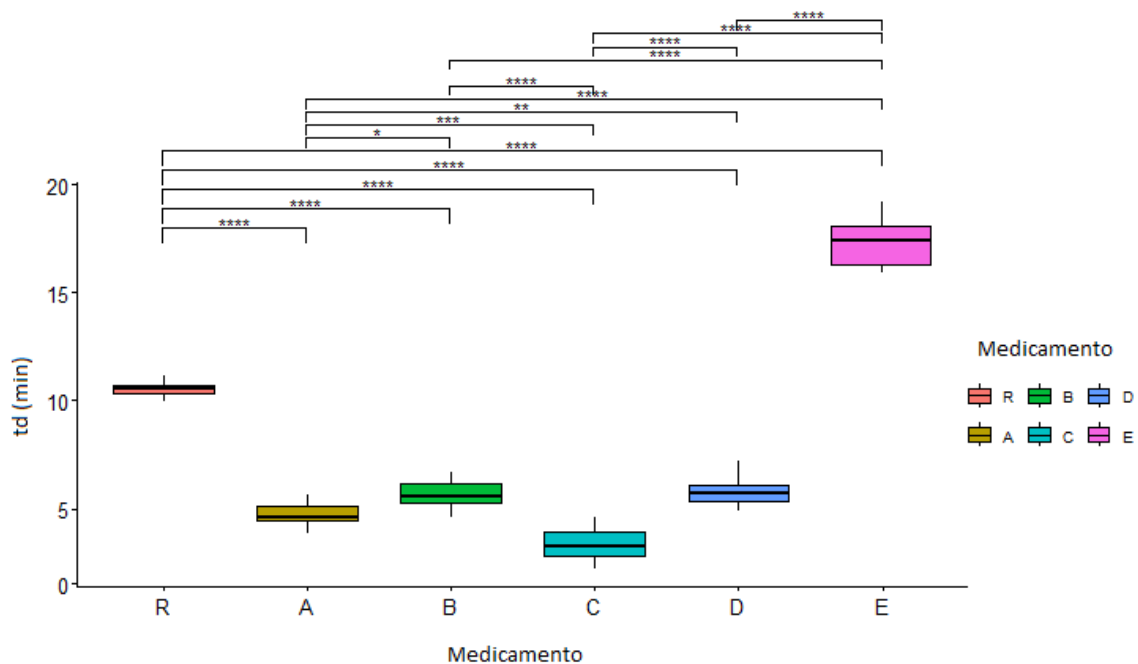
```
compare_mult <- DEXA_TD_1.2 %>% games_howell_test(Valor~Grupo)
compare_mult
```

.y.	group1	group2	estimate	conf.low	conf.high	p.adj	p.adj.signif	y.position	groups	xmin	xmax
<chr>	<chr>	<chr>	<dbl>	<dbl>	<dbl>	<dbl>	<chr>	<dbl>	<named [i]>	<dbl>	<dbl>
1	Valor R	A	-5.81	-6.42	-5.19	3.28e-14	****	21.0	<chr [2]>	1	2
2	Valor R	B	-4.90	-5.63	-4.18	3.63e-12	****	22.9	<chr [2]>	1	3
3	Valor R	C	-7.19	-7.94	-6.44	0	****	24.7	<chr [2]>	1	4
4	Valor R	D	-4.77	-5.49	-4.04	5.37e-12	****	26.6	<chr [2]>	1	5
5	Valor R	E	6.84	5.80	7.88	1.22e-10	****	28.5	<chr [2]>	1	6
6	Valor A	B	0.901	0.0848	1.72	2.5 e- 2	*	30.4	<chr [2]>	2	3
7	Valor A	C	-1.39	-2.23	-0.549	5.01e- 4	***	32.3	<chr [2]>	2	4
8	Valor A	D	1.04	0.225	1.86	8 e- 3	**	34.1	<chr [2]>	2	5
9	Valor A	E	12.6	11.5	13.7	1.39e-13	****	36.0	<chr [2]>	2	6
10	Valor B	C	-2.29	-3.19	-1.38	1.05e- 6	****	37.9	<chr [2]>	3	4
11	Valor B	D	0.140	-0.746	1.03	9.96e- 1	ns	39.8	<chr [2]>	3	5
12	Valor B	E	11.7	10.6	12.9	0	****	41.7	<chr [2]>	3	6
13	Valor C	D	2.43	1.52	3.33	3.94e- 7	****	43.5	<chr [2]>	4	5
14	Valor C	E	14.0	12.9	15.2	1.61e-14	****	45.4	<chr [2]>	4	6
15	Valor D	F	11.6	10.5	12.7	0	****	47.3	<chr [2]>	5	6

Visualization: box plots with p-values

```
compare_mult <- compare_mult %>% add_xy_position(x="Grupo")
CUADRO+
stat_pvalue_manual(compare_mult,hide.ns = TRUE)+
labs(subtitle = get_test_label(MODELO_1,detailed = TRUE),
caption = get_test_label(compare_mult))
```

Welch Anova, $F(5,30.02) = 507.91$, $p = <0.0001$, $n = 72$



pwc: Games Howell; p.adjust: Tukey

Valores td del modelo de Función Weibull en medio de pH 4.5

N° de muestra	td (min)				
	R	A	B	C	D
1	8.793	2.909	3.428	3.408	1.957
2	9.429	2.402	3.497	3.106	3.827
3	9.457	2.414	3.389	2.464	3.084
4	8.969	1.890	3.732	3.723	2.605
5	9.169	2.148	3.252	3.148	2.532
6	9.389	2.272	4.026	3.912	3.368
7	9.732	0.839	3.196	1.669	3.546
8	10.051	1.806	3.484	1.983	1.761
9	9.105	1.520	4.633	2.78	2.465
10	8.860	1.627	4.239	1.746	2.730
11	9.155	1.468	2.780	2.274	2.241
12	8.922	3.160	3.243	2.863	2.859

Resumen estadístico

```
td_4_5 %>%
  group_by(GRUPO) %>%
  get_summary_stats(td,type = "mean_sd")
```

GRUPO	variable	n	mean	sd
1 R	td	12	9.25	0.376
2 A	td	12	2.04	0.649
3 B	td	12	3.58	0.509
4 C	td	12	2.76	0.745
5 D	td	12	2.75	0.626

Valores atípicos (Outliers)

```
td_4_5 %>%
  group_by(GRUPO) %>%
  identify_outliers(td)
```

```
[1] GRUPO td is.outlier is.extreme
<0 rows> (o 0- extensión row.names)
```

Normalidad de cada grupo por separado

```
td_4_5 %>%
  group_by(GRUPO) %>%
  shapiro_test(td)
```

GRUPO	variable	statistic	p
1 R	td	0.934	0.422
2 A	td	0.982	0.991
3 B	td	0.936	0.446
4 C	td	0.960	0.785
5 D	td	0.980	0.983

Homogeneidad de varianza

```
td_4_5 %>%
  levene_test(td~GRUPO)
```

df1	df2	statistic	p	
1	5	66	1.30	0.273

ANOVA

```
MODELO <- td_4_5 %>% anova_test(td~GRUPO)
MODELO
```

ANOVA Table (type II tests)

Effect	DFn	DFd	F	p p<.05	ges
1 GRUPO	5	66	731.718	2.32e-56	* 0.982

Pairwise comparisons (Tukey HSD)

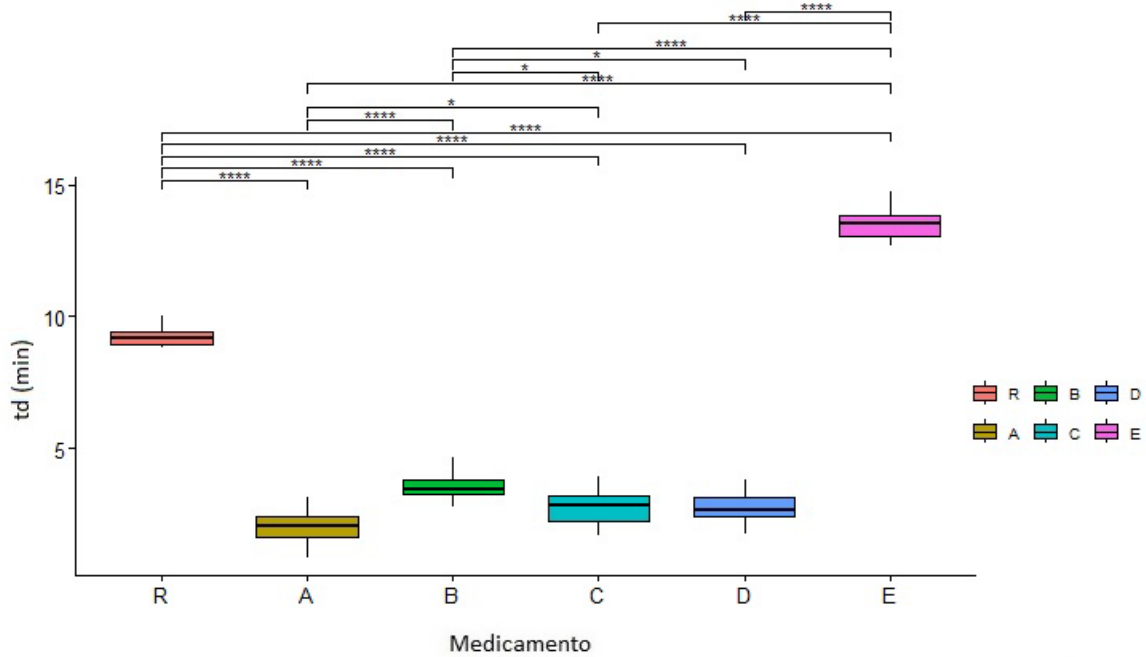
```
compare_mult <- td_4_5 %>% tukey_hsd(td~GRUPO)
compare_mult
```

term	group1	group2	null.value	estimate	conf.low	conf.high	p.adj	p.adj.signif
<chr>	<chr>	<chr>	<dbl>	<dbl>	<dbl>	<dbl>	<dbl>	<chr>
1 GRUPO R	A		0	-7.21	-7.93	-6.50	0	****
2 GRUPO R	B		0	-5.68	-6.39	-4.96	0	****
3 GRUPO R	C		0	-6.50	-7.21	-5.78	0	****
4 GRUPO R	D		0	-6.50	-7.22	-5.79	0	****
5 GRUPO R	E		0	4.25	3.53	4.96	0	****
6 GRUPO A	B		0	1.54	0.821	2.25	0.000000406	****
7 GRUPO A	C		0	0.718	0.00268	1.43	0.0486	*
8 GRUPO A	D		0	0.710	-0.00573	1.43	0.0531	ns
9 GRUPO A	E		0	11.5	10.7	12.2	0	****
10 GRUPO B	C		0	-0.819	-1.53	-0.103	0.0159	*
11 GRUPO B	D		0	-0.827	-1.54	-0.111	0.0144	*
12 GRUPO B	E		0	9.93	9.21	10.6	0	****
13 GRUPO C	D		0	-0.00842	-0.724	0.707	1	ns
14 GRUPO C	E		0	10.7	10.0	11.5	0	****
15 GRUPO D	E		0	10.8	10.0	11.5	0	****

Visualization: box plots with p-values

```
compare_mult <- compare_mult %>% add_xy position(x="GRUPO")
BOXPLOT+
stat_pvalue_manual(compare_mult,hide.ns = TRUE)+
labs(subtitle = get_test_label(MODELO,detailed = TRUE),
caption = get_test_label(compare_mult))
```

Anova, $F(5,66) = 731.72$, $p = <0.0001$, $\eta_p^2 = 0.98$



pwc: Tukey HSD; p.adjust: Tukey

Valores td del modelo de Función Weibull en medio de pH 6.8

Nº de muestra	td (min)				
	R	A	B	C	D
1	11.958	7.236	5.726	5.675	5.431
2	12.287	6.656	6.001	5.567	5.863
3	13.243	7.932	5.518	4.170	5.053
4	11.556	7.486	6.474	3.733	6.170
5	13.464	6.55	5.056	5.601	6.782
6	13.042	6.813	5.900	6.493	5.611
7	12.72	6.206	4.889	4.949	4.994
8	12.539	7.733	4.811	5.977	5.528
9	12.425	6.455	5.790	5.863	5.874
10	12.34	5.743	4.357	4.422	4.878
11	12.891	5.973	5.070	4.006	7.191
12	11.989	7.197	6.393	6.205	6.084

Resumen estadístico

```
td_6.8 %>%
  group_by(GRUPO) %>%
  get_summary_stats(td,type = "mean_sd")
GRUPO variable n mean sd
<fct> <fct> <dbl> <dbl> <dbl>
1 R td 12 12.5 0.563
2 A td 12 6.83 0.695
3 B td 12 5.50 0.663
4 C td 12 5.22 0.932
5 D td 12 5.79 0.703
```

Valores atípicos (Outliers)

```
td_6.8 %>%
  group_by(GRUPO) %>%
  identify_outliers(td)
[1] GRUPO td is.outlier is.extreme
<0 rows> (o 0- extensión row.names)
```

Normalidad de cada grupo por separado

```
td_6.8%>%
  group_by(GRUPO) %>%
  shapiro_test(td)
GRUPO variable statistic p
<fct> <chr> <dbl> <dbl>
1 R td 0.986 0.998
2 A td 0.972 0.928
3 B td 0.960 0.780
4 C td 0.920 0.283
5 D td 0.946 0.584
```

Homogeneidad de varianza

```
td_6.8%>%
  levene_test(td~GRUPO)
df1 df2 statistic p
<int> <int> <dbl> <dbl>
1 5 66 1.08 0.382
```

ANOVA

```
MODELO <- td_1_2 %>% anova_test(td~GRUPO)
MODELO
```

ANOVA Table (type II tests)

Effect	DFn	DFd	F	p	p<.05	ges
1 GRUPO	5	66	615.449	6.26e-54	*	0.979

Pairwise comparisons (Tukey HSD)

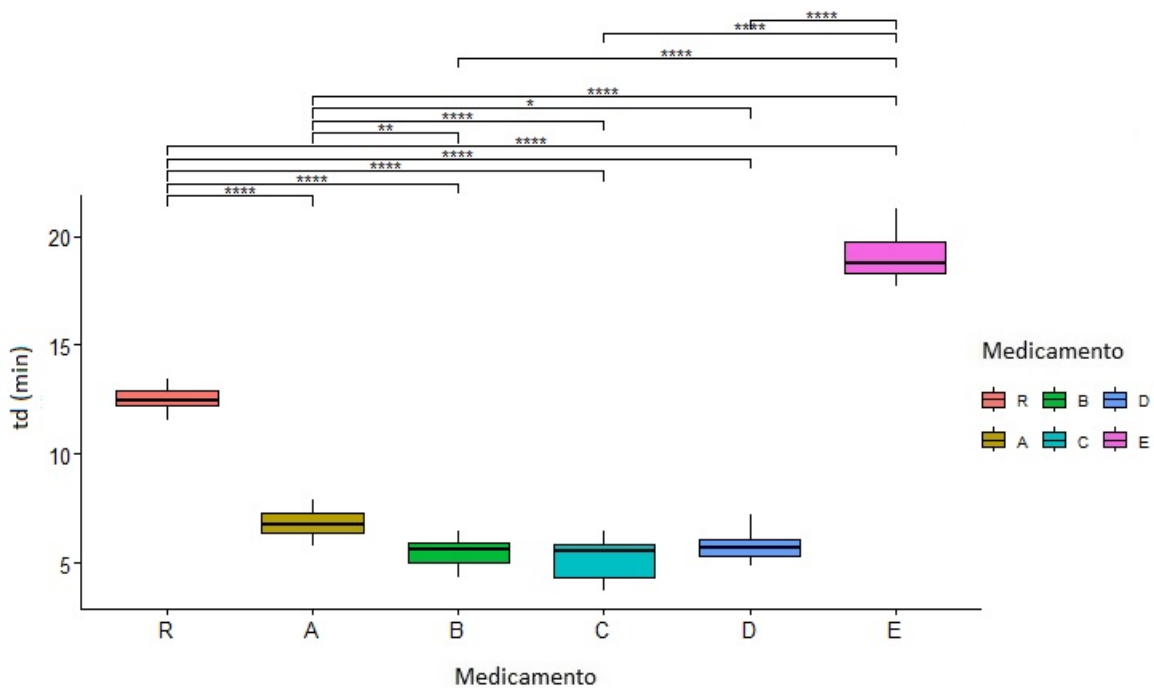
```
compare_mult <- td_1_2 %>% tukey_hsd(td~GRUPO)
compare_mult
```

term	group1	group2	null.value	estimate	conf.low	conf.high	p.adj	p.adj.signif
<chr>	<chr>	<chr>	<dbl>	<dbl>	<dbl>	<dbl>	<dbl>	<chr>
1	GRUPO R	A	0	-5.71	-6.64	-4.78	0	****
2	GRUPO R	B	0	-7.04	-7.97	-6.11	0	****
3	GRUPO R	C	0	-7.32	-8.25	-6.39	0	****
4	GRUPO R	D	0	-6.75	-7.68	-5.82	0	****
5	GRUPO R	E	0	6.50	5.57	7.44	0	****
6	GRUPO A	B	0	-1.33	-2.26	-0.402	0.0011	**
7	GRUPO A	C	0	-1.61	-2.54	-0.679	0.000483	****
8	GRUPO A	D	0	-1.04	-1.97	-0.112	0.0193	*
9	GRUPO A	E	0	12.2	11.3	13.1	0	****
10	GRUPO B	C	0	-0.277	-1.21	0.654	0.952	ns
11	GRUPO B	D	0	0.290	-0.641	1.22	0.941	ns
12	GRUPO B	E	0	13.5	12.6	14.5	0	****
13	GRUPO C	D	0	0.567	-0.364	1.50	0.481	ns
14	GRUPO C	E	0	13.8	12.9	14.8	0	****
15	GRUPO D	E	0	13.3	12.3	14.2	0	****

Visualization: box plots with p-values

```
compare_mult <- compare_mult %>% add_xy_position(x="GRUPO")
BOXPLOT+
stat_pvalue_manual(compare_mult,hide.ns = TRUE)+
labs(subtitle = get_test_label(MODELO,detailed = TRUE),
caption = get_test_label(compare_mult))
```

Anova, $F(5,66) = 615.45$, $p = <0.0001$, $\eta_p^2 = 0.98$



pwc: Tukey HSD; p.adjust: Tukey