

UNIVERSIDAD NACIONAL DE SAN CRISTÓBAL
DE HUAMANGA

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

ESCUELA PROFESIONAL DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA



Intercambiabilidad terapéutica entre Valsartán genérico
y el medicamento innovador Diován tabletas
de 160 mg. Lima – 2017

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO PROFESIONAL DE
QUÍMICO FARMACÉUTICA

Presentado por la:

Bach. ALCARRAZ DE LA CRUZ, Mariela Pamela

AYACUCHO - PERÚ

2018

A mis queridos padres Mauro y Flor
A mis hermanas Katerin y Cindy.

AGRADECIMIENTO

A Dios por haberme dado sabiduría, fortaleza, salud, coraje, y no dejarme sola en momentos difíciles y haberme permitido llegar a mi meta en este trabajo de investigación.

A la Universidad Nacional De San Cristóbal de Huamanga, mi *alma mater* y por formar excelentes profesionales.

A la Facultad de Ciencias de la Salud, a la Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica y a mis queridos docentes que me impartieron sus conocimientos y experiencias en el transcurso de mi vida universitaria.

A mi asesora Mg Q.F Maricela López Sierralta quien accedió a brindarme su paciencia, capacidad y experiencia, y en especial a mi amiga y compañera de trabajo Deyfelia Flores Calderón por su apoyo incondicional y sus maravillosos consejos para lograr y ejecutar este proyecto de investigación.

ÍNDICE GENERAL

	Pág.
DEDICATORIA	iii
AGRADECIMIENTO	v
ÍNDICE GENERAL	vii
ÍNDICE DE TABLAS	ix
ÍNDICE DE FIGURAS	xi
ÍNDICE DE ANEXOS	xiii
RESUMEN	xv
I. INTRODUCCIÓN	1
II. MARCO TEÓRICO	3
2.1. Antecedentes	3
2.2. Intercambiabilidad terapéutica	4
2.3. Equivalencia terapéutica y bioequivalencia	4
2.4. Estudios de equivalencia terapéutica	5
2.4.1. Equivalencia terapéutica <i>in vivo</i>	5
2.4.2. Equivalencia terapéutica <i>in vitro</i>	5
2.5. Medicamento genérico	5
2.6. Medicamento innovador	6
2.7. Medicamento intercambiable	6
2.8. Perfil de disolución	6
2.9. Bioexención	6
2.10. Sistema de Clasificación Biofarmacéutica	7
2.11. Comparaciones de perfil de disolución	10
2.12. Factor de similitud	10
2.13. Factores que afectan la disolución de formas farmacéuticas sólidas	11
2.13.1. Factores que dependen del sólido	11
2.13.2. Factores de formulación	12
2.13.3. Efectos de las condiciones de fabricación	12
2.14. Valsartán	12
2.15. Marco legal	13
2.15.1. Food Drug Administration (FDA)	13
2.15.2. Organización Mundial de la Salud (OMS)	14
2.15.3. Ley 29459: Ley de los Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios.	15

2.15.4. Decreto Supremo 016 -2011. Reglamento para el registro, control y vigilancia sanitaria de productos farmacéuticos, dispositivos médicos y productos sanitarios.	15
2.15.5. Reglamento que regula la intercambiabilidad de medicamentos. Resolución ministerial 708-2015/MINSA (6 de noviembre del 2015)	15
III. MATERIALES Y MÉTODOS	17
3.1. Ubicación	17
3.2. Población	17
3.3. Muestra	17
3.4. Equipo instrumental	18
3.5. Materiales	18
3.6. Métodos instrumentales para la recolección de datos	18
3.6.1. Evaluación del perfil de disolución del Valsartán y Diován 160 mg tabletas	19
3.6.2. Cálculo del factor de similitud f_2	19
3.6.3. Parámetros de control de calidad	20
3.7. Diseño metodológico	22
3.7.1. Tipo de investigación	22
3.7.2. Diseño de investigación	22
3.8. Análisis de datos	22
IV. RESULTADOS	23
V. DISCUSIÓN	33
VI. CONCLUSIONES	41
VII. RECOMENDACIONES	43
VIII. REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA	45
ANEXOS	49

ÍNDICE DE TABLAS

		Pág.
Tabla 1	Sistema de clasificación biofarmacéutico.	7
Tabla 2	Lista de medicamentos esenciales, distribuidas en las cuatro clases biofarmacéuticas.	9
Tabla 3	Obtención del valor del factor de similitud (f_2) para los dos lotes de Valsartán y Diován 160 mg tabletas en los diferentes medios de disolución. Lima- 2017.	31

ÍNDICE DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1 Variación del porcentaje de disolución en función del tiempo, de Valsartán 160 mg tabletas genérico lote 1 vs Diován 160 mg tabletas, en medio de disolución a pH 1,2. Lima 2017.	25
Figura 2 Variación del porcentaje de disolución en función del tiempo, de Valsartán 160 mg tabletas genérico lote 2 vs Diován 160 mg tabletas, en medio de disolución a pH 1,2. Lima 2017.	26
Figura 3 Variación del porcentaje de disolución en función del tiempo, de Valsartán 160 mg tabletas genérico lote 1 vs Diován 160 mg tabletas, en medio de disolución a pH 4,5. Lima 2017.	27
Figura 4 Variación del porcentaje de disolución en función del tiempo, de Valsartán 160 mg tabletas genérico lote 2 vs Diován 160 mg tabletas, en medio de disolución a pH 4,5. Lima 2017.	28
Figura 5 Variación del porcentaje de disolución en función del tiempo, de Valsartán 160 mg tabletas genérico lote 1 vs Diován 160 mg tabletas, en medio de disolución a pH 6,8. Lima 2017.	29
Figura 6 Variación del porcentaje de disolución en función del tiempo, de Valsartán 160 mg tabletas genérico lote 2 vs Diován 160 mg tabletas, en medio de disolución a pH 6,8. Lima 2017.	30

ÍNDICE DE ANEXO

		Pág.
Anexo 1	Resultados de la verificación del disolutor marca Electrolab. Lima 2017-2018	51
Anexo 2	Resultados de ensayos de control de calidad para Valsartán 160 mg tabletas y Diován 160 mg tabletas. Lima 2017.	52
Anexo 3	Resultados del peso promedio de las tabletas de Valsartán 160 mg tabletas y Diován 160 mg tabletas. Lima 2017.	53
Anexo 4	Resultados del ensayo de uniformidades de dosificación en Valsartán 160 mg tabletas y Diován 160 mg tabletas. Lima 2017.	54
Anexo 5	Resultados de los perfiles de disolución en los tres medios diferentes de Valsartán 160 mg tabletas y Diován 160 mg tabletas. Lima 2017	55
Anexo 6	Tabla de decisión para el ensayo uniformidad de unidades de dosificación.	56
Anexo 7	Preparación de medios de disolución, pH1,2, pH4,5 y pH 6,8.	57
Anexo 8	Variación del porcentaje de Valsartán no disuelto en función del tiempo, a pH 1,2 para una ecuación de primer orden. Lima 2017	58
Anexo 9	Variación del porcentaje de Diován no disuelto en función del tiempo, a pH 1,2 para una ecuación de primer orden. Lima 2017	59
Anexo 10	Variación del porcentaje de Valsartán no disuelto en función del tiempo, a pH 4,5 para una ecuación de primer orden. Lima 2017	60
Anexo 11	Variación del porcentaje de Diován no disuelto en función del tiempo, a pH 4,5 para una ecuación de primer orden. Lima 2017	61
Anexo 12	Variación del porcentaje de Valsartán no disuelto en función del tiempo, a pH 6,8 para una ecuación de primer orden. Lima 2017	62
Anexo13.	Variación del porcentaje de Diován no disuelto en función del tiempo, a pH 6,8 para una ecuación de primer orden. Lima 2017	63

RESUMEN

Para la Organización Mundial de la Salud (OMS) el acceso a los medicamentos es actualmente considerado un derecho de salud fundamental para el ser humano, ya que estos desempeñan un papel crucial en muchos aspectos de la atención de salud; sin embargo, millones de pacientes en el mundo, así como en nuestro país, no tienen acceso a ellos debido a su elevado precio. Por lo que, como alternativa se tienen los medicamentos genéricos, cuyo costo es considerablemente menor.

La presente investigación se realizó en las instalaciones del Laboratorio farmacéutico IQFARMA en el área de Estabilidades, tuvo como objetivo principal determinar la intercambiabilidad terapéutica entre Valsartán 160 mg tabletas genérico y su innovador Diován 160 mg tabletas, mediante la elaboración de los perfiles de disolución, en el cual se determina los porcentajes disueltos en tres diferentes pH's, el proceso fue llevado a cabo bajo iguales condiciones de temperatura y tiempo, evaluándose doce tabletas del medicamento multifuente y doce tabletas del medicamento innovador, en tres medios de disolución (ácido clorhídrico pH 1,2; buffer acetato pH 4,5 y buffer fosfato pH 6,8), los cuales simularon las condiciones fisiológicas a las que están expuestos los medicamentos dentro de nuestro organismo, y la realización del cálculo del factor de similitud ($f_2 = 50-100$), la cuantificación del principio activo se realizó empleando el espectrofotómetro UV-Visible y la metodología empleada fue la comparación de los perfiles de disolución de cada uno de los medicamentos y el cálculo del factor de similitud (f_2), tomando como referencia las normas establecidas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la FDA (Food and Drug Administration); el tipo de investigación es descriptivo pre-experimental, utilizando dos lotes de Valsartán genéricas del laboratorio GENFAR S.A. lote 1, lote 2 y el medicamento de referencia Diován Laboratorio NOVARTIS lote 1 y lote 2. En los medicamentos evaluados se obtuvieron factores de similitud mayores a 50 en los tres diferentes medios de disolución: pH 1,2 ($f_2=54$); pH 4,5 ($f_2=66$) y pH 6,8 ($f_2=83$), concluyendo que el medicamento genérico Valsartán y el medicamento de innovador Diován son intercambiables terapéuticamente.

I. INTRODUCCIÓN

Durante la última década, el sector farmacéutico mundial ha experimentado un cambio importante en su estructura competitiva. La industria de genéricos continúa ganando una participación mayor en los mercados de medicamentos del mundo y de nuestra propia región, lo que ha hecho más accesibles los medicamentos para la población.¹

Para mejorar el acceso en términos económicos, ha surgido el “medicamento genérico” que corresponde a aquel medicamento similar que ha demostrado a través de estudios de bioequivalencia, poseer la misma calidad en términos tanto de seguridad, como de eficacia respecto al medicamento innovador y que su dispensación es autorizada una vez caducada la patente de este último.²

En el Perú, la Ley General de Salud N° 26842 del año 1997 al 2009, no permitía establecer las garantías de calidad en los medicamentos, los requisitos solicitados para el registro sanitario eran declaraciones escritas. En la modificatoria de Ley N° 29316 aprobada en diciembre del 2009, se establecen condiciones y requisitos que deben cumplir los estudios de equivalencia para demostrar equivalencia terapéutica y por tanto la intercambiabilidad de medicamentos multifuentes, en concordancia a las recomendaciones internacionales vigentes.³

En la Ley N° 29459, el artículo 10 establece que, para la inscripción y reinscripción del registro sanitario se deberá presentar los estudios de bioequivalencia de los medicamentos, pero cabe señalar que la directiva de esta aún no ha sido implementada.

Nuestro papel como Químicos Farmacéuticos especialistas en el medicamento; nos impone el reto de realizar este estudio; para fortalecer nuestras competencias en la dispensación y la capacidad de intercambiar un medicamento genérico con el innovador.³

Los objetivos trazados en esta investigación fueron:

Objetivo General

Determinar la intercambiabilidad terapéutica entre Valsartán genérico y el medicamento innovador Diován tabletas de 160 mg.

Objetivos Específicos

- Evaluar el perfil de disolución de Valsartán genérico.
- Evaluar el perfil de disolución del innovador Diován.
- Comparar el perfil de disolución a través del cálculo del Factor de similitud (f_2).

II. MARCO TEÓRICO

2.1. ANTECEDENTES

En la universidad Autónoma de Nuevo León en el año 2010, Martínez E, Camacho I, Gracia Y, Gracia S, realizaron un estudio de “Evaluación *in vitro* de doce marcas de comprimidos de Ciprofloxacino que se comercializan en el mercado mexicano” el cual demostró que sólo tres de ellas pueden ser comparables con el producto innovador y concluyeron que éstas presentan perfiles de disolución similares al medicamento innovador.⁴

En Guatemala Fuentes M, realizó el estudio de “Comparación de los perfiles de disolución de Clorhidrato de Metformina tabletas 850 mg entre genéricos de producción guatemalteca distribuidos en farmacias comerciales y el producto innovador” y demostró que sólo dos de los tres productos estudiados cumplen con el modelo estadístico del factor de similitud.⁵

En la Universidad de San Carlos de Guatemala Llerena A, en el año 2011 realizó el estudio de “Comparación de los perfiles de disolución de tabletas de Ciprofibrato 100 mg genéricas de producción nacional con el medicamento innovador” y concluyó que sólo un medicamento genérico de las tres estudiadas cumple con el rango de aceptación del factor de similitud al comparar su perfil de disolución con el de marca original.⁶

En Trujillo Bayona María y Barrueto Luis, en el año 2017 realizaron un estudio de “Equivalencia de perfiles de disolución de tabletas de Levofloxacino 500 mg multifuente e innovador comercializadas en Perú”, y concluyeron que los perfiles de disolución de Levofloxacino (Producto Multifuente) 500 mg y el Innovador (Referencia) 500 mg, son similares por lo tanto pueden ser intercambiables.⁷

En Trujillo Esparza José P y Gerónimo José, en el año 2017 realizaron “Comparación de perfiles de disolución de tabletas de Alopurinol de 300 mg multifuente e innovador”, y concluyeron que los perfiles de disolución de

Alopurinol (Producto Multifuente) 300mg y el Innovador (Referencia) 300mg, son similares por lo tanto pueden ser intercambiables.⁸

En la Universidad De San Cristóbal de Huamanga en el año 2012, Soto Y realizó el estudio de “Intercambiabilidad terapéutica entre Atomoxetina genérica y el innovador Strattera”, el cual demostró la intercambiabilidad terapéutica ya que los valores obtenidos del f_2 fueron mayor a 50 en los tres medios de disolución: pH 1,2 ($f_2 = 92$), pH 4,5 ($f_2 = 92$), pH 6,8 ($f_2 = 91$).⁹

En la Universidad De San Cristóbal de Huamanga en el año 2016, Flores D realizó el estudio de “Intercambiabilidad terapéutica entre Aciclovir genérico y el innovador Zovirax”, el cual demostró la intercambiabilidad terapéutica ya que los valores obtenidos del f_2 fueron mayor a 50 en los tres medios de disolución: pH 1,2 ($f_2 = 92$), pH 4,5 ($f_2 = 92$), pH 6,8 ($f_2 = 91$).¹⁰

2.2. INTERCAMBIABILIDAD TERAPÉUTICA

La intercambiabilidad incluye la equivalencia de la forma farmacéutica, así como la equivalencia de las indicaciones e instrucciones para su uso.¹¹

La intercambiabilidad terapéutica se refiere a que un producto farmacéutico genérico (multifuente) es equivalente a un producto comparador (referencia), en este sentido el medicamento innovador, y para que esto suceda es imprescindible que se dé la biodisponibilidad, la cual consiste en que la cantidad de principio activo contenido en una forma de dosificación alcance de forma inalterada la circulación sistémica y la velocidad con la que se realice el proceso; si esto ocurre dentro de un organismo humano estamos hablando de bioequivalencia.¹²

2.3. EQUIVALENCIA TERAPÉUTICA Y BIOEQUIVALENCIA

En la literatura médica se dispone de 2 tipos de estudios de equivalencia que no pueden confundirse: de equivalencia terapéutica y de bioequivalencia. La equivalencia terapéutica hace referencia a equivalencia clínica y se basa en estudios clínicos cuyo objetivo es mostrar que el grupo experimental produce beneficios «equivalentes» a los del grupo control. La bioequivalencia se valora en estudios en el que el producto se compara con uno de referencia, en lo que se refiere a parámetros farmacocinéticos como el área bajo la curva, la concentración máxima, o el tiempo que se tarda en alcanzar la concentración máxima; el objetivo es mostrar que la farmacocinética de un producto es similar a la de otro; por ejemplo, en el caso de los medicamentos genéricos, que debe demostrar bioequivalencia con el medicamento de referencia con la misma composición y forma farmacéutica.¹³

2.4. ESTUDIOS DE EQUIVALENCIA TERAPÉUTICA

Para que un medicamento genérico sea intercambiable, tiene que demostrar su equivalencia terapéutica con un producto de referencia. Dependiendo de la ubicación del principio activo en el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB), que está íntimamente relacionada con sus propiedades fisicoquímicas (solubilidad y permeabilidad a través de las membranas del tracto gastrointestinal), la equivalencia terapéutica se puede demostrar mediante estudios *in vitro* y/o *in vivo*. Los estudios *in vitro* también se conocen como perfiles de disolución comparativos, mientras que los estudios *in vivo* se denominan estudios de bioequivalencia. Bajo esta perspectiva, cuando un medicamento genérico demuestra su equivalencia terapéutica con respecto al medicamento de referencia, el primero no exhibe diferencias significativas en la cantidad y velocidad de absorción del principio activo con respecto al segundo. Esto es lo que garantiza, a final de cuentas, la intercambiabilidad entre ambos productos.¹⁴

2.4.1. Equivalencia terapéutica *in vivo*

Son estudios en seres humanos, generalmente voluntarios sanos realizados bajo condiciones estandarizadas, en donde se cuantifica la concentración del principio activo en función del tiempo y si aplica, de su (sus) metabolito(s) en sangre, plasma, suero, orina u otro fluido biológico de importancia que refleje la absorción y eliminación del principio activo del cuerpo humano, respectivamente. El propósito de este estudio es comparar la biodisponibilidad del producto de prueba con la biodisponibilidad de un producto de referencia bajo idénticas condiciones de estudio.¹⁵

2.4.2. Equivalencia terapéutica *in vitro*

Los estudios *in vitro* están constituidos por estudios comparativos de perfiles de disolución, en donde se determina la cantidad o porcentaje del principio activo disuelto en función del tiempo bajo condiciones controladas y validadas. El propósito de este tipo de estudio es comparar las características de liberación del principio activo contenido en una forma farmacéutica sólida oral de liberación inmediata.¹⁶

2.5. MEDICAMENTO GENÉRICO

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), es un producto de origen multifuente, que aparece en el mercado una vez vencida la patente y está constituido por principios activos de demostrada eficacia y seguridad, estos deben ser bioequivalentes e intercambiables¹⁶.

Según la Food and Drug Administration (FDA), son aquellos que se comercializan con su nombre genérico. Para su registro se le exigen pruebas de certificación de la calidad: cinética de disolución comparativa del medicamento genérico vs. el innovador (*In Vitro*), y la bioequivalencia estudio comparativo del medicamento innovador vs. el genérico, el fundamento es no encontrar diferencias significativas entre la farmacocinética y seguridad de ambos medicamentos.¹⁶

2.6. MEDICAMENTO INNOVADOR

Según la FDA y la European Medicines Agency (EMA), es el medicamento que ha sido desarrollado por investigación: Pre clínica a clínicos: Fase I, Fase II, y Estudios de Fase III cuyo objetivo es evaluar la eficacia comparada y se realiza en pacientes de diversos países y centros de investigación multicéntricos, en un número de 5000 a 10000. Por los resultados de las investigaciones y determinado la eficacia y seguridad del medicamento innovador, se solicita el registro en la FDA ó la EMA, donde se entrega las evidencias del estudio. El principio activo (PA) del medicamento es patentado por la compañía farmacéutica, de acuerdo con las normativas vigentes en la materia, en el país de origen. Esto último le confiere a la compañía la exclusividad de comercialización del producto, por un plazo variable (15 a 20 años).¹⁷

2.7. MEDICAMENTO INTERCAMBIABLE

Es el medicamento con el mismo principio activo, forma farmacéutica, con igual concentración o potencia, que utiliza la misma vía de administración y con especificaciones farmacopeicas iguales o comparables, que después de cumplir con las pruebas requeridas, ha comprobado que sus perfiles de disolución o su biodisponibilidad u otros parámetros, según sea el caso, son equivalentes a las del medicamento innovador o producto de referencia, y que se encuentre registrado en el catálogo de medicamentos genéricos intercambiables y se identifique con su denominación genérica¹⁷.

2.8. PERFIL DE DISOLUCIÓN

Determinación experimental de la velocidad con la que el principio activo se disuelve, bajo condiciones controladas, a partir de la forma farmacéutica.¹⁷

2.9. BIOEXENCIÓN

La Organización Mundial de la Salud define el término “bioexención” como la aprobación de una formulación genérica sólida de administración oral de un ingrediente farmacéuticamente activo, con base en criterios de disolución

estrictamente definidos como sustitutos del estudio de bioequivalencia *in vivo*. La farmacopea de los Estados Unidos lo define como el proceso de aprobación reglamentaria cuando el expediente (dossier) se aprueba basándose en una evidencia de equivalencia diferente a la prueba de bioequivalencia *in vivo*. Para formas farmacéuticas sólidas orales, la evidencia de equivalencia se determina basándose en una comparación del perfil de disolución *in vitro* entre el producto multifuente y el producto comparador.¹⁸

2.10. SISTEMA DE CLASIFICACIÓN BIOFARMACÉUTICO (SCB)

El SCB fue introducido en 1995 y desde entonces su impacto sobre la práctica regulatoria se ha ido incrementando. El SCB es un marco científico para clasificar a los principios activos en base de su solubilidad acuosa y su permeabilidad intestinal, considerando tres factores: disolución, solubilidad y permeabilidad intestinal que gobiernan la velocidad y cantidad de absorción del principio activo desde una forma farmacéutica sólida oral de liberación inmediata.¹⁶ El verdadero sentido de esta clasificación es el entendimiento de que la disolución de la forma farmacéutica depende considerablemente de la solubilidad del principio activo y que la absorción en el tracto gastrointestinal es dependiente de las propiedades de permeabilidad del principio activo.¹⁹ Adicionalmente, las formas farmacéuticas sólidas orales de liberación inmediata pueden clasificarse de acuerdo a que presenten rápida, muy rápida o lenta velocidad de disolución. Cuando se cumplen determinados criterios, el SCB puede ser usado como una herramienta para justificar la demostración de equivalencia mediante estudios *in-vitro*. El SCB clasifica los principios activos en cuatro grupos de acuerdo con sus propiedades de solubilidad y permeabilidad.²⁰

Tabla 1. Sistema de clasificación Biofarmacéutico

CLASE	SOLUBILIDAD	PERMEABILIDAD
I	Alta	Alta
II	Baja	Alta
III	Alta	Baja
IV	Baja	Baja

- **Solubilidad:** Un fármaco es considerado altamente soluble cuando la concentración más alta es soluble en 250 mL o menos de medio acuoso en un rango de pH de 1,0 a 7,5¹⁶.
- **Permeabilidad:** Un fármaco es considerado altamente permeable cuando la extensión de la absorción en humanos es igual o mayor al 90% de la dosis

administrada determinada por balance de masas o en comparación con una dosis intravenosa de referencia¹⁶.

- **Disolución:** Un fármaco es considerado de rápida disolución cuando al menos el 85% de la cantidad etiquetada de fármaco se disuelve en 30 minutos empleando el aparato I de la USP a 100 rpm o el aparato II a 50 rpm, en un volumen de 900 mL o menos en cada uno de los siguientes medios: HCl 0,1 N o jugo gástrico simulado USP sin enzimas, Buffer pH 4,5 y Buffer pH 6,8 o jugo intestinal simulado USP sin enzimas. Aquellas especialidades medicinales sólidas orales de liberación inmediata (> 85% liberados en 30 min) que pertenecen a la Clase I están exceptuadas de realizar estudios de equivalencia en humanos; en estos casos, la demostración de equivalencia entre el producto multifuente (equivalente farmacéutico) y el producto de referencia o comparador, siempre que no contengan excipientes que afecten la absorción de la droga, se basa solamente en un estudio de disolución *in vitro*¹⁶.

Recientemente la OMS, dentro de su propuesta preliminar, ha propuesto extender la bioexención a:

- Los productos que contengan drogas de Clase II si el producto multifuente se disuelve rápidamente (85% o más en pH 6.8 en 30 mín. o menos) y si el perfil de disolución es similar al producto comparador a pH 1.2, 4.5 y 6.8
- Los productos de Clase III, si el producto multifuente y comparador son rápidamente disueltos (85% o más en 15 min o menos a pH 1.2, 4.5 y 6.8) si aseguran determinados criterios de disolución.
- Aquellas drogas que presentan baja solubilidad y baja permeabilidad, pertenecen a la clase IV y no se encuentran exceptuadas de la realización de estudios de equivalencia *in-vivo*¹¹.

De acuerdo a la clasificación biofarmacéutica de la OMS se tienen algunos ejemplos de medicamentos de la Lista de medicamentos Esenciales, distribuidos en las cuatro clases biofarmacéuticas.¹¹

Tabla 2. Lista de medicamentos Esenciales, distribuidos en las cuatro clases biofarmacéuticas

Ejemplos de Clase I	Ejemplos de Clase II	Ejemplos de Clase III	Ejemplos de Clase IV
Ácido acetil salicílico	Carbamazepina	Abacavir	Albendazol
Alopurinol Amoxicilina	Dapsona	Aciclovir	Azitromicina
Carbonato de litio	Ibuprofeno	Atenolol	Furosemida
Fluconazol	Nifedipino	Cloranfenicol	Glibenclamida
Lamivudina	Nitrofurantoina	Hidroclorotiazida	Mebendazol
Propranolol	Fenitoina sódica	Metildopa	Mefloquina
Warfarina	Rifampicina	Metoclopramida	Ritonavir
	Verapamilo	Neostigmina	Saquinavir
			Indinavir

El conocimiento de las características de la disolución acuosa y de la absorción intestinal de los fármacos que tienen forma farmacéutica sólida oral de liberación inmediata, se utiliza como base para un Sistema de Clasificación Biofarmacéutica, que permite agrupar a los principios activos en 4 clases: la Clase I de alta solubilidad y alta permeabilidad, la Clase II de baja solubilidad y alta permeabilidad, la Clase III de alta solubilidad y baja permeabilidad, y la Clase IV de baja solubilidad y baja permeabilidad. A partir de ésta clasificación, se establece que, en algunos medicamentos, la bioequivalencia convencional, pueda ser remplazada por la bioequivalencia *in vitro*, permitiendo una exención de la necesidad de bioequivalencia *in vivo*, que requiere realizarse en humanos.²¹

Aunque los estudios de Bioequivalencia *in vivo* han sido el estándar aceptado internacionalmente para demostrar la seguridad y eficacia de los medicamentos, actualmente se están aceptando los estudios de Bioequivalencia *in vitro* y cada vez toman más fuerza para demostrar la intercambiabilidad de aquellos medicamentos que pertenecen a la Clase I según el sistema de clasificación biofarmacéutica, es decir, que presenten alta solubilidad y alta permeabilidad.²¹

Así mismo, recientemente, la OMS extendió la bioexención a los productos formulados con principios activos de la Clase III que tengan una muy rápida disolución (≥ 85 % disuelto en 15 min) en los tres medios de disolución establecidos.¹⁹

2.11. COMPARACIONES DEL PERFIL DE DISOLUCIÓN

El desarrollo de nuevas formulaciones genéricas de medicamentos, requiere la realización de estudios tanto *in vitro* como *in vivo* que pongan de manifiesto que estos son capaces de aportar la misma cantidad de principio activo que el producto innovador o el producto de referencia. La disolución de un fármaco es prerequisite para la absorción y respuesta clínica de la mayoría de los fármacos administrados por vía oral. La liberación *in vitro* de un fármaco a partir de la forma farmacéutica que lo contiene depende de las características fisicoquímicas del fármaco, de los excipientes empleados y de la tecnología utilizada para su fabricación. Los estudios comparativos de disolución *in vitro* son útiles cuando la disolución es el paso limitante de la absorción. Permiten, además, establecer especificaciones de disolución, en el control de calidad para probar la consistencia de fabricación y si está documentada la correlación *in-vitro in-vivo*, es posible predecir el comportamiento *in vivo* a través del modelo encontrado, por lo que el perfil *in vitro* puede ser empleado como un sustituto de bioequivalencia y por consiguiente es posible solicitar la bioexención.²²

La comparación de perfiles de disolución se puede llevar a cabo empleando métodos modelo dependiente o modelo independiente. Un método modelo independiente simple es el cálculo del factor de similitud f_2 , propuesto por Moore y Flanner.²²

Este método ha sido empleado para la comparación de perfiles de disolución de formas farmacéuticas sólidas de liberación inmediata, así como para formulaciones de liberación modificada, y ha sido adoptado internacionalmente por las agencias regulatorias como un criterio para asegurar la similitud entre dos perfiles de disolución *in vitro*.²²

2.12 FACTOR DE SIMILITUD, F_2

Un método modelo independiente simple propuesto por Moore y Flanner.

El factor f_2 es la transformación logarítmica del recíproco de la raíz cuadrada de la suma de los errores al cuadrado y es una medida de la similitud entre las curvas de disolución obtenidas de los productos de prueba y de referencia. Este factor se calcula a partir de la media de los perfiles de disolución en cada uno de los tiempos de muestreo empleando la siguiente ecuación:

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

Donde:

n = número de tiempos de muestreo

R_t = porcentaje disuelto promedio en el tiempo t del medicamento de referencia

T_t = porcentaje disuelto promedio en el tiempo t del medicamento de prueba

El valor de f_2 varía de 0 a 100. Si el valor es igual o mayor a 50, se considera que el producto cumple con el factor de similitud en relación al producto de referencia.

Hay que hacer notar que el factor f_2 se calcula a partir de la diferencia entre los valores promedio del porcentaje disuelto entre el producto de prueba y de referencia y no toma en cuenta las diferencias individuales en disolución de los medicamentos evaluados.

Se ha demostrado que cuando el valor promedio de las diferencias es de 10%, el valor de f_2 es igual a 49.89, lo que por simplicidad se redondea a 50.²²

2.13. FACTORES QUE AFECTAN LA DISOLUCIÓN DE FORMAS FARMACÉUTICAS SÓLIDAS

2.13.1. Factores que dependen del sólido:

- **Polimorfismo**

El polimorfismo farmacéutico es la capacidad de los principios activos para adoptar diferentes configuraciones espaciales. Estas variaciones en las formas del empaquetamiento molecular tienen su origen en las condiciones fisicoquímicas específicas en las que se realiza la síntesis en el laboratorio. Su importancia trasciende el tema de las aplicaciones terapéuticas por sus repercusiones farmacocinéticas y afecta al mundo de la industria, donde genera un número importante de patentes y conflictos derivados de ellas.²³

Las formas amorfas presentan una velocidad de disolución más rápida que las formas cristalinas y, por lo tanto, en general son mejor absorbidas. Un sólido amorfo carece de fuertes uniones entre sus moléculas; las moléculas se distribuyen espacialmente en el sólido de manera aleatoria, por lo que se requiere menos energía que en sólido cristalino para que se produzca su separación, la cual tiene lugar durante el proceso de disolución. Por otro lado, las técnicas empleadas para la preparación de fármacos en estado amorfo implican generalmente una reducción del tamaño de partícula, lo cual favorece aún más el aumento de la velocidad de disolución de estas formas frente a las cristalinas.²³

- **Grado de hidratación**

Las formas anhidras de los fármacos presentan una mayor actividad termodinámica que sus correspondientes hidratos, por lo que consecuentemente, las formas anhidras tienen una mayor solubilidad y una mayor velocidad de disolución que las formas hidratadas.²³

- **Tamaño de partícula**

Dado que la velocidad de disolución es directamente proporcional a la superficie específica, si se disminuye el tamaño de las partículas primarias del fármaco se origina una mayor área superficial del sólido en contacto con el medio de disolución, resultando con ello una mayor velocidad de disolución. La superficie específica se define como el área total que presentan las partículas contenidas en un peso determinado de fármaco y se expresa en cm^2/g .²³

2.13.2. Factores de formulación

Se ha puesto de manifiesto que las propiedades de liberación de los fármacos, a partir de las formas farmacéuticas que los contienen, puede ser alteradas significativamente cuando se mezclan con excipientes durante el proceso de fabricación; esta alteración se refleja en la variación de la velocidad de disolución y, por consiguiente, la elección de los excipientes adecuados así como su proporción en la fórmula se convierten en factores de gran importancia, tanto mayor cuanto menores sean la solubilidad de los fármacos y su proporción dentro de la misma.²³

2.13.3. Efecto de las condiciones de fabricación

Muchos de los procesos utilizados normalmente en la fabricación de formas sólidas pueden afectar de forma importante a la velocidad de disolución de los principios activos. Factores como el método de granulación, que puede afectar el tamaño, densidad, y humedad de los granulados obtenidos, la fuerza empleada en la compresión de los granulados para obtener comprimidos, los procesos de mezclado, o incluso los distintos tipos de maquinaria empleados pueden contribuir de forma significativa a conformar las características del producto final obtenido.²³

2.14. VALSARTÁN

Valsartán es un antagonista específico de la angiotensina II que bloquea selectiva y competitivamente el receptor AT_1 , que media los efectos vasopresores de la angiotensina II y de la aldosterona. Está aprobado actualmente como un agente antihipertensivo oral, ya sea solo o en combinación con otros agentes antihipertensivos.²⁴

Mecanismo de acción:

El Valsartán antagoniza los receptores de la angiotensina II subtipo AT₁. Se han identificado dos receptores de la angiotensina II, denominados AT₁ y AT₂. El Valsartán tiene sobre una afinidad 20.000 veces mayor para el subtipo AT₁ que el subtipo AT₂, un subtipo que no actúa sobre la homeostasis cardiovascular. La angiotensina II es la principal hormona vasoactiva del sistema renina-angiotensina y juega un papel importante en la fisiopatología de la hipertensión y de la insuficiencia cardíaca congestiva. La angiotensina II es un potente vasoconstrictor que también estimula la síntesis y liberación de aldosterona. Al bloquear selectivamente el receptor AT₁ en tejidos tales como el músculo liso vascular y la glándula suprarrenal, el Valsartán bloquea los efectos vasoconstrictores y secretores de aldosterona de la angiotensina II.²⁴

Indicaciones Aprobadas

- Para el tratamiento de la hipertensión, ya sea solo o en combinación con otros agentes antihipertensivos.

Otros usos:

- Tratamiento de la Insuficiencia cardíaca congestiva crónica
- Infarto de miocardio

Farmacocinética:**Absorción:**

Biodisponibilidad: 25% Inicio: 2 h Duración: 24 h Tiempo de suero pico: 2-4 hr
Respuesta máxima: 4-6 horas

Distribución

Proteína unida: 94-95%

Metabolismo

Mínimamente metabolizado en el hígado, metabolitos: valeril-4-hidroxianosartán (inactivo)

Eliminación

Media vida: 6-9 horas

Depuración renal: 0,62 L / h

Excreción: Heces (83%), orina (13%).²⁴

2.15. MARCO LEGAL**2.15.1. Food Drug Administration (FDA)**

Las pruebas de disolución deberán realizarse en un Aparato USP I a 100 rpm o un Aparato II a 50 rpm usando 900 ml de los siguientes medios de disolución: (1)

0,1 N de HCl o Fluido Gástrico Simulado USP sin enzimas; (2) un tampón de pH 4,5 y (3) un tampón de pH 6,8 o Fluido Intestinal Simulado USP sin enzimas. Para cápsulas y comprimidos recubiertos de gelatina, se puede usar Fluidos Gástrico o Intestinal Simulado USP (con enzimas). Los aparatos para probar la disolución utilizados en esta evaluación deberán conformarse a los requisitos de la USP (<711> Disolución). La selección del aparato para probar la disolución (Aparato USP I o II) durante el desarrollo del fármaco deberá basarse en una comparación de la disolución *in vitro* y los datos farmacocinéticos *in vivo* disponibles para el producto. Se deberá evaluar un mínimo de 12 unidades posológicas de un producto medicamentoso para respaldar una solicitud de bioexención. Se deberá recolectar las muestras en un número suficiente de intervalos para caracterizar el perfil de disolución del producto medicamentoso (p.ej., 10, 15, 20 y 30 minutos). Cuando se comparan los productos de prueba y referencia, se deberá comparar los perfiles de disolución usando un factor de similitud (f_2). El factor de similitud es una transformación logarítmica de la raíz cuadrada recíproca de la suma del error cuadrado y es una medición de la similitud en el porcentaje (%) de disolución entre las dos curvas. Los dos perfiles se consideran similares cuando el valor de f_2 es mayor o igual a 50. Para permitir el uso de datos medios, el coeficiente de variación no deberá ser más del 20% en los puntos temporales más tempranos (p.ej., 10 minutos), y no deberá ser más del 10% en los otros puntos temporales. Nótese que cuando los productos tanto de prueba como de referencia disuelven el 85% o más de la cantidad marcada del fármaco en 15 minutos usando los tres medios de disolución recomendados, no hace falta la comparación de perfiles con una prueba de f_2 .²⁵

2.15.2. Organización Mundial de la Salud (OMS)

El documento de la Organización Mundial de la Salud recomienda en forma general, a los 192 Estados Miembros de la OMS, tender a la demostración de equivalencia terapéutica y declaración de intercambiabilidad de todos los productos multifuente. Al mismo tiempo, recomienda establecer los criterios básicos, tanto para la realización de los estudios *in vivo* e *in vitro* para garantizar la intercambiabilidad de los productos multifuente sin comprometer la seguridad, calidad y eficacia de los productos farmacéuticos, tomando en cuenta los criterios para las exenciones de los estudios *in vivo* según el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica. Cabe destacar que la exención de bioequivalencia utilizando Sistema de Clasificación Biofarmacéutica no es una exención para

establecer bioequivalencia, sino una exención para conducir estudios de bioequivalencia *in vivo*.²⁶

Recientemente la Organización Mundial de la Salud dentro de su propuesta preliminar, ha propuesto extender la bioexención a: los productos que contengan drogas de Clase II si el producto multifuente se disuelve rápidamente (85% o más en pH 6.8 en 30 mín. o menos) y si el perfil de disolución es similar al producto comparador a pH 1,2; 4,5 y 6,8 , los productos de Clase III, si el producto multifuente y comparador son rápidamente disueltos (85% o más en 15 min o menos a pH 1.2, 4.5 y 6.8) si aseguran determinados criterios de disolución. Aquellas drogas que presentan baja solubilidad y baja permeabilidad, pertenecen a la clase IV y no se encuentran exceptuadas de la realización de estudios de equivalencia *in vivo*.¹⁹

2.15.3. Ley 29459: Ley de los Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios.

Artículo 10: Clasificación en el registro sanitario de los medicamentos.

Para la inscripción y reinscripción en el Registro Sanitario se requiere los estudios de intercambiabilidad, en las condiciones y prioridades que establece el Reglamento respectivo, de acuerdo a lo recomendado por la Organización mundial de la Salud (OMS). Solamente son exigibles estudios de bioequivalencia *in vivo* a los productos de riesgo sanitario alto y considerado las excepciones de acuerdo a la clasificación biofarmacéutica atendiendo al principio de gradualidad.²⁷

2.15.4. Decreto Supremo 016 -2011. Reglamento para el registro, control y vigilancia sanitaria de productos farmacéuticos, dispositivos médicos y productos sanitarios.

Capitulo II: De Los Medicamentos, Sub capítulo I del registro sanitario de especialidades farmacéuticas, Artículo 40°: Requisitos para la inscripción y reinscripción de Especialidades Farmacéuticas.

Es requisito para la inscripción y reinscripción de especialidades farmacéuticas presentar los estudios de la equivalencia terapéutica para demostrar la intercambiabilidad, según lo establecido en la directiva sanitaria correspondiente.²⁸

2.15.5. Reglamento que regula la intercambiabilidad de medicamentos. Resolución ministerial 708-2015/MINSA (6 de noviembre del 2015)¹¹

Título IV de los estudios de equivalencia terapéutica *in vitro* o bioexenciones.

Artículo 20.- Estudios de equivalencia terapéutica *in vitro* o bioexenciones Los estudios de equivalencia terapéutica *in vitro* o bioexenciones pueden basarse en:

- a) El Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB)
- b) La proporcionalidad de dosis
- c) La forma farmacéutica.

Capítulo I: Del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB) y la proporcionalidad de dosis Artículo 23.- Medicamentos que pueden optar por la bioexención basada en el SCB.

Pueden optar por estudios *in vitro* o bioexenciones basada en SCB, los siguientes medicamentos equivalentes farmacéuticos:

- a) Medicamentos solidos orales de liberación inmediata y de disolución rápida (>85% liberados en 30 min) que contengan IFA(s) que pertenecen a la Clase I del SCB, siempre que no contengan excipientes que afecten la absorción del fármaco.
- b) Medicamentos solidos orales de liberación inmediata y disolución muy rápida (> 85% liberados en 15 min.) que contengan IFA(s) que pertenecen a la Clase III del SCB, siempre que contengan los mismos excipientes en cantidades similares que el producto comparador.²

III. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1. UBICACIÓN

El presente trabajo de investigación se realizó en el área de Estabilidades del Laboratorio IQFARMA S.A. – Lima, durante los meses de agosto a diciembre del 2017.

3.2. POBLACIÓN

Medicamento genérico (multifuelle) de Valsartán 160 mg tabletas y el medicamento innovador (referencia) Diován 160 mg tabletas, expendida en las farmacias y boticas de Lima – Perú.

Criterios de inclusión:

- Tabletás de Valsartán 160 mg de un laboratorio farmacéutico cuya fecha de vencimiento sea después del año 2016.
- Tabletás de Diován 160 mg cuya fecha de vencimiento sea después del año 2016.

Criterios de Exclusión:

- Tabletás de Valsartán 160 mg de un laboratorio farmacéutico cuya fecha de vencimiento sea en el año 2017 o anterior.
- Tabletás de Diován 160 mg cuya fecha de vencimiento sea en el año 2017 o anterior.

3.3. MUESTRA

Se realizó un muestreo no probabilístico, teniendo en cuenta los lotes más recientes que se expendían en farmacias y boticas de Lima – Perú, se adquirió 70 tabletás de Valsartán 160 mg de dos diferentes lotes y 70 tabletás de Diován 160 mg de dos diferentes lotes.

Criterios de inclusión:

- Lotes de Valsartán: 7GC1042A (lote 1), 7GC1054A (lote2).
- Lotes de Diován: 1642403 (lote1), 1656423 (lote2).

Criterios de Exclusión:

- Lotes de Valsartán 160 mg y Diován 160 mg diferentes a los mencionados anteriormente.

3.4. EQUIPO INSTRUMENTAL

- Cromatógrafo Líquido de Alta Performance (HPLC) Marca Elite Lachrom, modelo 1200 con detector (UV –Visible)-, Series Quaternary LC System equipado con columna de tipo L18 de 4,6mm de diámetro y 250mm de largo y 5µm diámetro de partícula.
- Equipo Disolutor de 8 vasos. Marca Electrolab, equipo integrado con 8 vasos.
- Balanza analítica. Marca Ohaus.
- Medidor de pH (potenciómetro) Marca Toledo, con rango de pH 1 a 14.
- Equipo de filtración.
- Espectrofotómetro marca Agilent

3.5. MATERIALES

- Membranas de nylon 0,22 µm.
- Papel filtro Whatman.
- Viales para HPLC.
- Fiolas de 25, 50, 100, 250 y 1000mL.
- Pipetas de 3,6 y 10 mL.
- Jeringas de 5 y 10 mL.
- Propipetas

- | | |
|--|--|
| 3.5.1. Estándares y reactivos - | : Valsartán N° de análisis: S-89/16, |
| Estándar secundario | Potencia: 100,465%, expira: 03-2018. |
| - Ácido acético glacial | : Marca Merck |
| - Acetonitrilo | : Grado HPLC, marca Merck |
| - Agua | : Tipo II |
| - Ácido clorhídrico | : Grado reactivo, concentrado al 37%,
marca Merck |
| - Fosfato monobásico de potasio | : Grado reactivo, marca Merck |
| - Hidróxido de sodio | : Grado reactivo, marca Merck |
| - Acetato de sodio | : Grado reactivo, marca Merck |
| - Ácido fosfórico | : Grado reactivo, marca Sigma Aldrich |
| - Cloruro de potasio | : Grado reactivo, marca Sigma Aldrich |

3.6. MÉTODOS INSTRUMENTALES PARA LA RECOLECCIÓN DE DATOS

3.6.1. Evaluación del perfil de disolución del Valsatán y Diován 160 mg tabletas^{11,25,29}

Antes de iniciar la prueba de disolución se constató que el disolutor a utilizar se encontraba en óptimas condiciones y previamente verificada.

En un estudio de perfil de disolución, se deben seleccionar condiciones óptimas para obtener una adecuada diferenciación, una predicción del comportamiento *in vivo* y una posible correlación *in vivo-in vitro*.¹¹

Las condiciones experimentales deben ser idénticas para el producto multifuente y para el producto de referencia

- La prueba de disolución se realizó en el equipo de disolutor marca Electrolab, integrada con ocho vasos; con las siguientes condiciones operativas:
- Aparato : II (Paletas)
- Medio de disolución : Buffer pH 1,2; 4,5 y 6,8 respectivamente.
- Velocidad : 75 rpm
- Tiempo de muestreo : 5, 10,15, 20, 30, 45, 50,60 minutos
- Volumen del medio : 900 mL
- Temperatura : 37 +/- 0,5 °C

Nota: Los tiempos de muestreo se determinaron de acuerdo a lo recomendado en la Directiva sanitaria que regula los estudios de equivalencia terapéutica para demostrar la intercambiabilidad de medicamentos. Directiva sanitaria 29459.¹¹

Se debe recolectar las muestras en un número suficiente de veces para caracterizar el perfil de disolución del medicamento usando como mínimo, cuatro tiempos de muestreo, sin considerar el tiempo cero, y éstos deben ser los mismos para ambos perfiles. En ambos productos, una vez obtenido el 85% disuelto, es suficiente un punto de muestreo adicional.¹¹

Preparación de muestras: Para la prueba de disolución se utilizarán 12 tabletas de cada lote de cada uno de los medicamentos (genérico y de referencia) y se procederá de la siguiente manera:

- Solución estándar: Se pesó una cantidad equivalente a 20 mg de Valsartán estándar de referencia tal cual y transferir a una fiola de 250 mL. Adicionar 150 mL de medio de disolución, sonicar por 10 minutos, llevar a temperatura ambiente, diluir a volumen con medio de disolución y mezclar. Se transfirió 6 mL de la solución anterior a una fiola de 25 mL y se completó a volumen con medio de disolución y mezclar. (Concentración aproximada: 0,02 mg/mL).²⁹

- Preparación de la muestra: transcurridos los tiempos de disolución se muestrearon 5 mL de cada vaso de disolución utilizando una jeringa de 5 mL de capacidad, filtrar individualmente a través de un portafiltro conteniendo papel filtro de celulosa de velocidad media a depósitos de vidrio, descartando los primeros mililitros. Transferir 3 mL del líquido filtrado a fiola de 25 mL, completar con volumen de disolución y mezclar.²⁹

Nota: reponer 5 mL de medio de disolución por cada tiempo de muestreo.

Lectura: Se determinó las absorbancias de las soluciones estándar y muestra en el espectrofotómetro Agilent, modelo, con una celda de cuarzo de 1 cm, a una longitud de onda de 250 nm, utilizando medio de disolución como blanco.

$$X = \frac{Abs\ mp}{Abs\ st} \times \frac{W\ st}{250} \times \frac{6}{25} \times \frac{Pot\ \%t/c}{100} \times \frac{900}{160} \times \frac{25}{3} \times 100$$

Donde:

- X : Porcentaje de droga disuelta
- Abs mp : Lectura de la absorbancia de muestra problema
- Abs st : Lectura de la absorbancia del estándar
- W st : peso del estándar en mg
- Pot % t/c : Potencia del estándar en porcentaje de droga tal cual

3.6.2. Cálculo del factor de similitud f_2

Cuando se analizaron los productos de prueba y referencia, se comparó los perfiles de disolución usando un factor de similitud (f_2).

Principio: Los dos perfiles se consideran similares cuando el valor de f_2 es mayor o igual a 50. Para concluir que el producto a ensayar es equivalente debe obtener una media de dos lotes diferentes, y alcanzar un valor de f_2 mayor al producto en referencia y por tanto se establece la intercambiabilidad terapéutica. Cuando los productos tanto de prueba como de referencia disuelven el 85% o más de la cantidad marcada del fármaco en menos de 15 minutos usando los tres medios de disolución recomendados, no hace falta la comparación de perfiles con una prueba de f_2 .²⁵

3.6.3. Parámetros de control de calidad

- **Peso promedio**²⁹

Se obtuvo el peso promedio de 20 unidades por lote y por medicamento (genérico e innovador).

- **Identificación** ²⁹

Se realizó por HPLC, con las mismas soluciones de estándar y muestras preparadas en el ensayo de la valoración y bajo las mismas condiciones cromatográficas.

El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma de la muestra se corresponde con el del pico principal en el cromatograma del estándar.

- **Valoración de Valsartán por HPLC** ²⁹

Condiciones cromatográficas:

Longitud de onda : 230 nm

Flujo : 1,0 mL/min

Volumen de inyección: 20 µL

Temperatura : 30 °C ± 1°C

Fase móvil: Se preparó una solución de Acetonitrilo, agua purificada y ácido acético glacial (50:50:0,1). Filtrar por membrana de nylon 0,2 µm de porosidad y desgasificar por 3 minutos.

Diluyente: Acetonitrilo y agua purificada (1:1).

Procedimiento:

Solución de aptitud del sistema: 2µg/mL de compuesto relacionado B de Valsartán y 20 µg/mL de Valsartán en diluyente.

Preparación del estándar: Se pesó aproximadamente 20 mg de Valsartán y transferir a una fiola de 100 mL. Adicionar 60 mL de diluyente, sonicar por 10 minutos, enfriar a temperatura ambiente, diluir a volumen con diluyente y mezclar. Filtrar una porción de esta solución por membrana de nylon de 0,2 µm de porosidad. (Concentración aproximada: Valsartán 0,2 mg/mL).

Preparación de la muestra: Se colocó no menos de 20 tabletas en una fiola de 1000 mL, adicionar 100 mL de agua purificada, mezclar o agitar mecánicamente hasta que las tabletas se desintegren (aproximadamente 5 minutos), adicionar 700 mL de Acetonitrilo mezclar o agitar durante 30 minutos y sonicar por 10 minutos. Enfriar a temperatura ambiente, diluir a volumen con Acetonitrilo y mezclar. Centrifugar una porción de la muestra a 3000 rpm por 10 minutos, transferir 3,0 mL del sobrenadante a una fiola de 50 mL y diluir a volumen con diluyente. Filtrar una porción de esta solución por membrana de nylon de 0,2 µm de porosidad. (Concentración aproximada: Valsartán 0,2 mg/mL).

$$X = \frac{A_{mp}}{A_{st}} \times \frac{W_{st}}{100} \times \frac{Pot \%t/c}{100} \times \frac{1000}{(160 \times 20)} \times \frac{50}{3} \times 100$$

Donde:

X : Cantidad de Valsartán en mg/tab

Amp : Lectura de área de muestra problema

Ast : Lectura de área de estándar

Wst : peso del estándar en mg

Pot % t/c : Potencia del estándar en porcentaje de droga tal cual

• **Uniformidad de unidades de dosificación**²⁹

Se valoró 10 unidades individualmente usando un método de variación de peso.

Especificación: Valor de aceptación (AV) $\leq 15,0\%$

Formula general:

$/M - X/ + ks$

3.7. DISEÑO METODOLÓGICO

3.7.1. Tipo de investigación

Según su propósito es aplicada, según el nivel o tipo de investigación es descriptivo y según su diseño es pre experimental.

3.7.2. Diseño de investigación

Pre-experimental con dos grupos.

$G_G \quad X \quad \%D_M$

$G_G \quad X \quad \%D_M$

3.8. ANÁLISIS DE DATOS

Se elaboran y se evalúan los perfiles de disolución, utilizando el programa OriginPro8. Los datos obtenidos fueron sometidos a análisis estadístico mediante la prueba de Factor de similitud f_2 dado por la siguiente ecuación:

Dónde:

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

n = número de tiempos de muestreo

Rt = porcentaje disuelto promedio en el tiempo t del producto de referencia

Tt = porcentaje disuelto promedio en el tiempo t del producto multifuente

En el presente estudio de intercambiabilidad terapéutica, no se hace necesario aplicar ninguna prueba estadística adicional, puesto que el cálculo del factor de similitud (f_2) se deduce a partir de la función de Weibull (Moore 1996) y es un indicador de la diferencia promedio entre el perfil de referencia y el de prueba (diferencia de lo cuadrados medios).³¹

IV. RESULTADOS

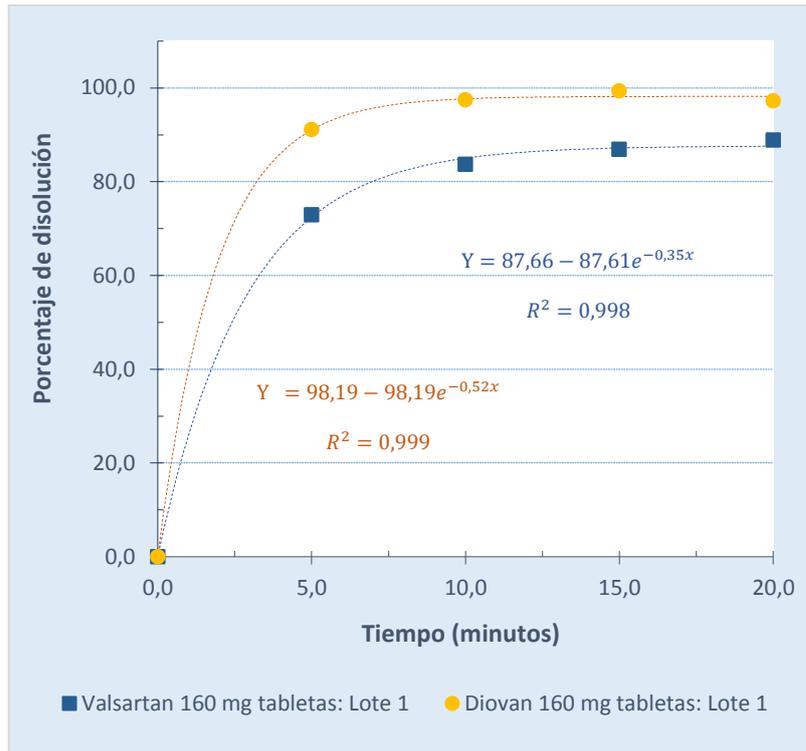


Figura 1. Variación del porcentaje de disolución en función del tiempo, de Valsartán 160 mg tabletas genérico lote 1 vs Diován 160 mg tabletas, en medio de disolución a pH 1,2. Lima 2017.

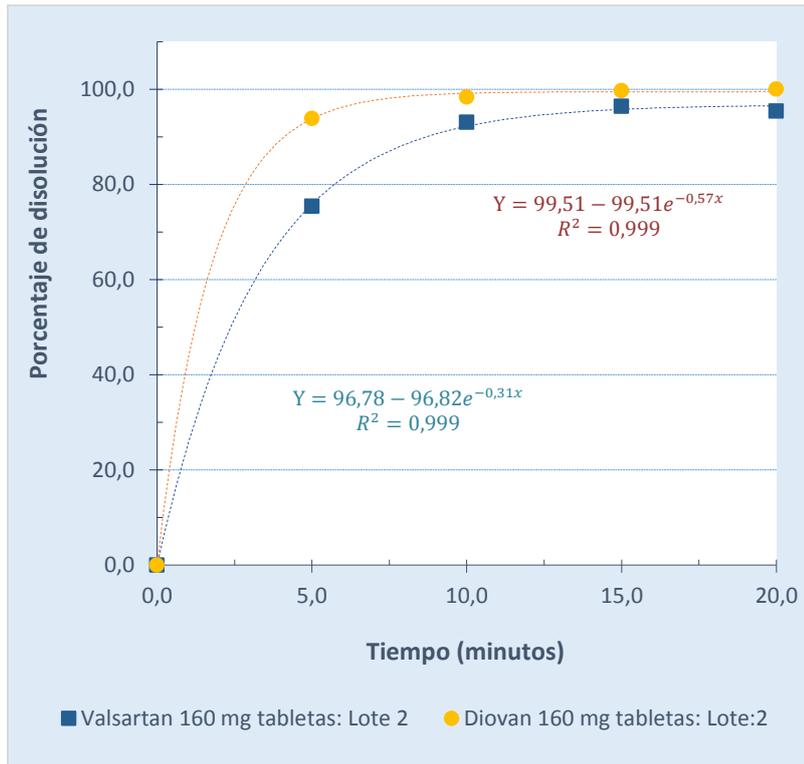


Figura 2. Variación del porcentaje de disolución en función del tiempo, de Valsartán 160 mg tabletas genérico lote 2 vs Diován 160 mg tabletas, en medio de disolución a pH 1,2. Lima 2017.

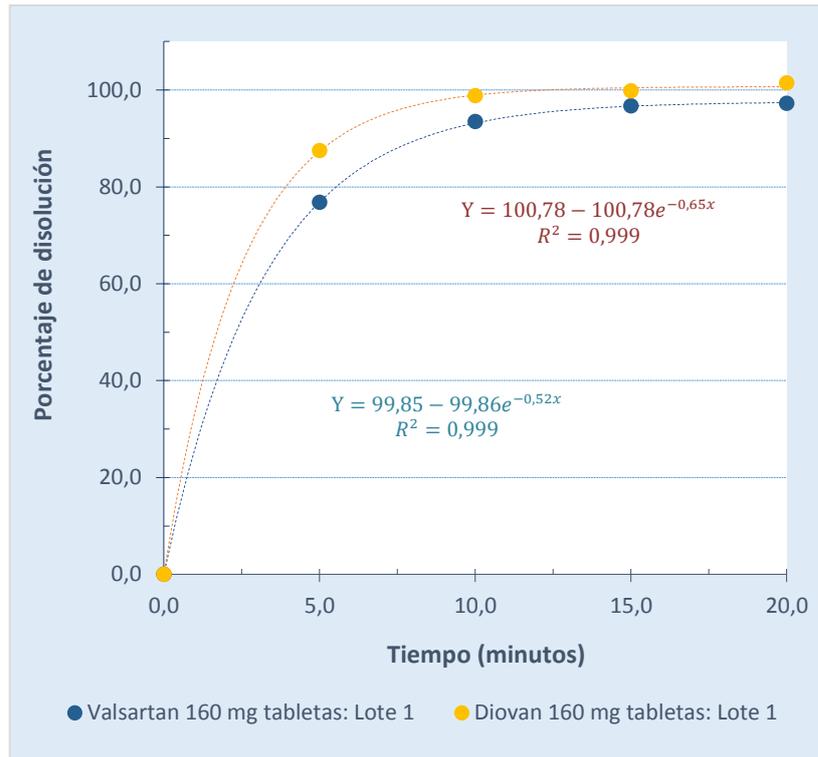


Figura 3. Variación del porcentaje de disolución en función del tiempo, de Valsartán 160 mg tabletas genérico lote 1 vs Diován 160 mg tabletas, en medio de disolución a pH 4,5. Lima 2017.

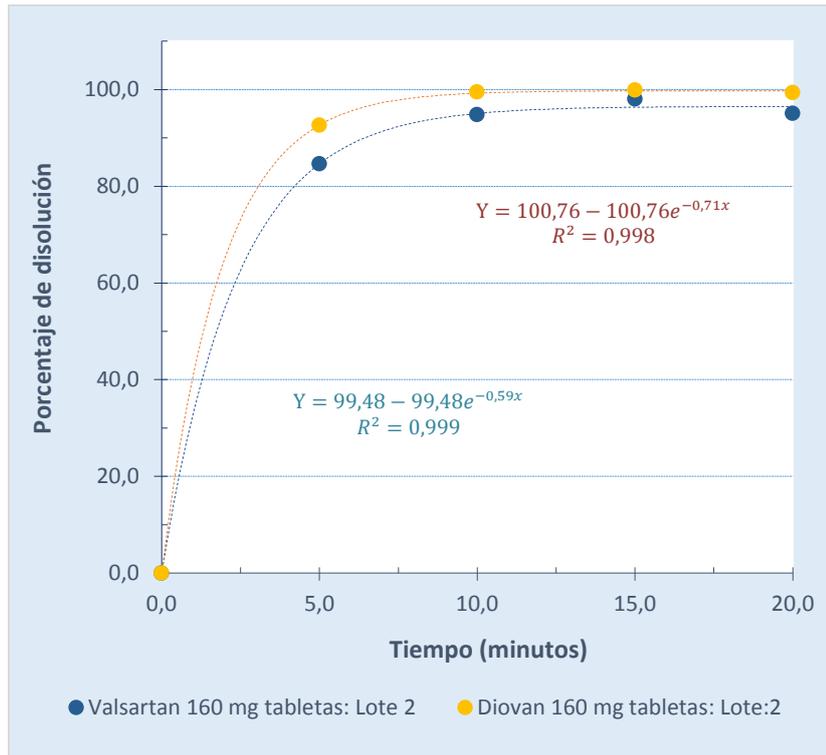


Figura 4. Variación del porcentaje de disolución en función del tiempo, de Valsartán 160 mg tabletas genérico lote 2 vs Diován 160 mg tabletas, en medio de disolución a pH 4,5. Lima 2017.

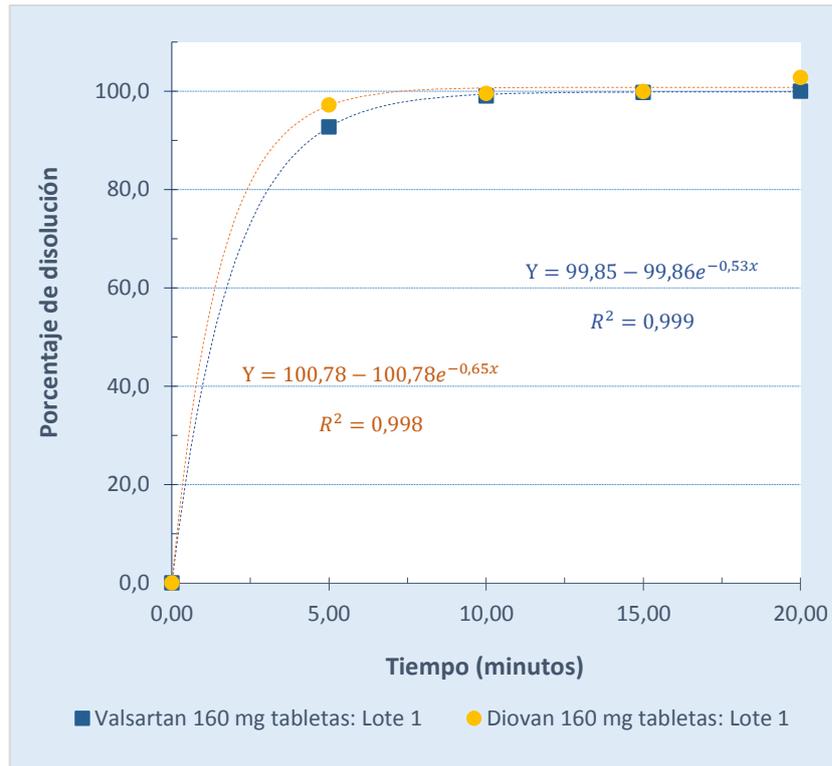


Figura 5. Variación del porcentaje de disolución en función del tiempo, de Valsartán 160 mg tabletas genérico lote 1 vs Diován 160 mg tabletas, en medio de disolución a pH 6,8. Lima 2017.

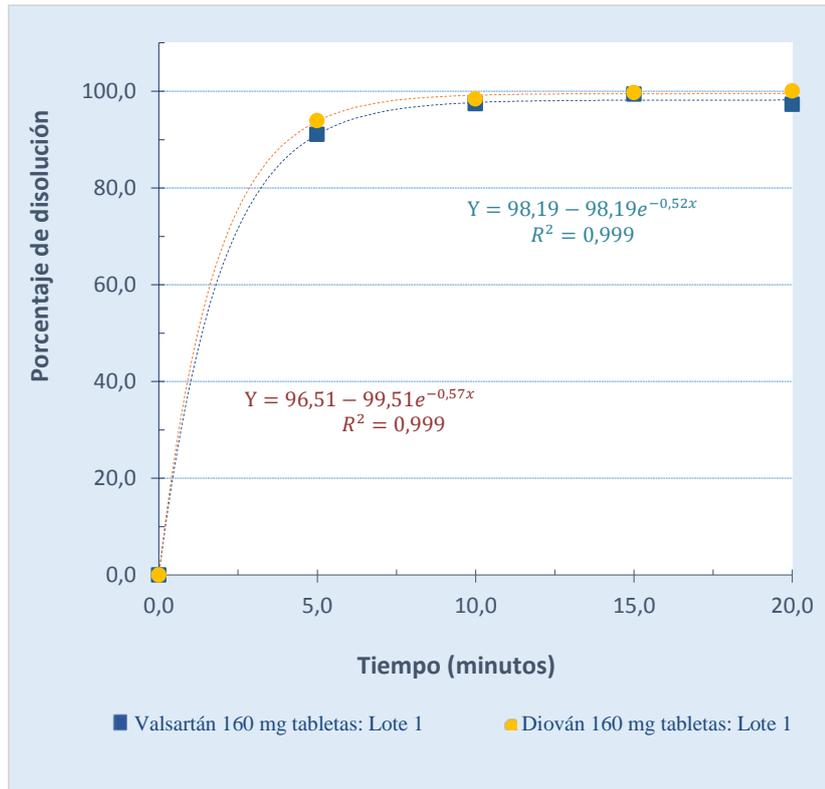


Figura 6. Variación del porcentaje de disolución en función del tiempo, de Valsartán 160 mg tabletas genérico lote 2 vs Diován 160 mg tabletas, en medio de disolución a pH 6,8. Lima 2017.

Tabla 3: Obtención del valor del factor de similitud (f_2) para los dos lotes de Valsartán y Diován 160 mg tabletas en los diferentes medios de disolución.

Lima- 2017.

Medicamento de prueba	Medicamento de referencia	Medio de disolución	Factor de similitud f_2	Promedio factor de similitud f_2	Conclusión por lote
Lote 1	Lote R	pH 1,2	53,954	54	Existe intercambiabilidad
Lote 2			54,352		
Lote 1	Lote R	pH 4,5	64,574	66	Existe intercambiabilidad
Lote 2			67,611		
Lote 1	Lote R	pH 6,8	84,949	83	Existe intercambiabilidad
Lote 2			81,008		

V. DISCUSION

Existen situaciones específicas, en que no se puede aplicar una bioexención (bioequivalencia *in vitro*). La primera de estas situaciones, es en el caso de medicamentos con ventanas terapéuticas estrechas, estos medicamentos, son aquellos que contienen principios activos sujetos a control de la concentración plasmática del fármaco (monitoreo terapéutico) o a monitoreo farmacodinámico. En el segundo caso, tenemos los medicamentos de absorción en la cavidad oral, como los comprimidos sublinguales o bucales, entre otros.²

El empleo de estudios de liberación-disolución *in vitro*, se sustenta en el hecho de que después de la administración de un medicamento sólido por vía oral, la absorción del principio activo depende de los procesos de liberación y disolución del mismo.²⁰

La presente investigación tuvo como objetivo determinar la intercambiabilidad terapéutica entre Valsartán genérico y el medicamento innovador Diován tabletas de 160 mg, el cual se realizó mediante la comparación de perfiles de disolución. Actualmente, las enfermedades cardiovasculares constituyen la principal causa de mortalidad en América Latina y por consiguiente en nuestro país. Por lo anterior, se considera importante el análisis del Valsartán ya que está indicado para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares.²⁰

El producto innovador se utiliza como referencia, ya que su comportamiento es considerado ideal, debido a que, por ser el primero en salir al mercado debió evaluarse y comprobarse su eficacia y seguridad.²⁰

Recientemente la Organización Mundial de la Salud extendió la bioexención a productos formulados con principio activos de la clase III que tengan muy rápida disolución ($\geq 85\%$ disuelto en 15 minutos)⁴; con el Valsartán se confirma que de acuerdo a lo resultados obtenidos en los perfiles de disolución en los tres medios de disolución (pH 1,2; pH 4,5 y pH 6,8) en los cuales se observó que a los 15

minutos o incluso antes en algunos casos más del 85% del principio activo se encuentra disuelto (Anexo 5). Y antes de realizar esta prueba se hizo la verificación del disolutor, como lo indica la FDA; de esta manera garantizar la trazabilidad de nuestros resultados (Anexo 1).

Para la realización de dichos perfiles, se utilizaron dos lotes diferentes para el medicamento innovador y genérico. Se desarrolló el perfil de disolución para ambas formulaciones (Valsartán 160 mg tabletas genérico y Diován 160 mg tabletas) en intervalos de 5,10, 15, 20, 30, 45, 50 y 60 minutos, utilizando doce tabletas por cada uno de los dos lotes de cada formulación analizada en los tres medios de disolución a 37°C, los cuales consisten en soluciones amortiguadoras de buffer ácido pH1,2, buffer acetato pH 4,5 y buffer fosfato pH 6,8, preparados de acuerdo a lo establecido en la Farmacopea de los Estados Unidos (USP) (Anexo 7).

En el perfil de disolución se muestrearon 5 mL de cada vaso de disolución utilizando una jeringa de 5 mL de capacidad, y se tuvo que reponer 5 mL de medio de disolución por cada tiempo de muestreo, el volumen extraído puede o no reemplazarse, cuando no se reemplace el volumen, no se debe extraer más del 10% del medio de disolución. En cualquier caso, para el cálculo de porcentaje de disuelto se debe considerar el volumen de la alícuota tomada en cada muestra.²⁸

En la figura 1 y 2 se observa los valores de disolución, en medio ácido a pH 1,2 en el cual podemos observar que tanto el medicamento genérico (Valsartán) y el medicamento de marca (Diován) tienen una disolución lenta.

En la figura 3 y 4 se observan los valores de disolución en medio buffer acetato pH 4,5 en el cual podemos observar que tanto el medicamento genérico (Valsartán) y el medicamento de marca (Diován) aún tienen una disolución lenta. Esta diferencia de liberación tanto en la figura 1,2 y en figura 3,4 se debe a que los excipientes y el proceso de manufactura no son iguales.

Por otro lado, se observa que en el medio de disolución de pH 6,8 (figura 5 y 6), los resultados del perfil de disolución muestran mayor semejanza entre el medicamento genérico y el de referencia, esto debido a que es en este medio de disolución recomendado por la farmacopea de los estados unidos.

Para que un medicamento ejerza una acción terapéutica óptima, la forma farmacéutica que lo contiene debe liberarlo de tal forma que alcance una concentración eficaz en su lugar de acción durante un determinado periodo de

tiempo y este proceso de liberación del fármaco debe ser lo más uniforme posible, sin que se presenten variaciones significativas entre los distintos lotes de fabricación, con la finalidad de que se pueda garantizar una respuesta terapéutica reproducible.¹²

La biodisponibilidad de un fármaco puede verse afectada tanto por factores endógenos como por factores exógenos, los factores endógenos están relacionados básicamente con el paciente y esto pueden ser: estado de ayuno, motilidad gastrointestinal, vaciado gástrico, flujo sanguíneo en el sitio de absorción, procesos de distribución, metabolismo y excreción del fármaco, condiciones fisiopatológicas del paciente, edad y uso de otros medicamentos.¹²

Por otra parte, los factores exógenos son los relacionados directamente con el fármaco y son en general modificables entre los distintos productos e incluso entre los diferentes lotes de fabricación de un mismo producto; por lo tanto, puede inferir que al no presentar equivalencia terapéutica en ensayos *in vitro* llevarlos a ensayos *in vivo*.¹²

En forma de resumen en la figura 1 hasta la figura 6 se muestra el resultado de la investigación, el perfil de disolución del medicamento genérico (Valsartán 160 mg tabletas) y de referencia (Diován 160 mg tabletas), en los cuales se observa gráficamente que en cada medio de disolución (pH 1,2; pH 4,5 y pH 6,8) se evidencia que a los 15 minutos o antes, ambas formulaciones (Valsartán 160 mg tabletas y Diován 160 mg tabletas) se disuelven en más del 85%.

Teniendo como respaldo lo mencionado por la Food Drug Administration (FDA): "Que cuando los productos tanto de prueba como de referencia disuelven el 85% o más de la cantidad marcada del fármaco en 15 minutos usando los tres medios de disolución recomendados, no hace falta la comparación de perfiles con una prueba de f_2 "²⁵

En el Salvador, García en el año 2012 en su investigación: Determinación de parámetros del desempeño del método de disolución de tabletas de Alopurinol 300 mg aplicado espectrofotometría ultravioleta visible, se comprobó que los parámetros de desempeño determinados espectrofotométricamente cumplen con las especificaciones establecidas, concluyendo que dicho método satisface los requerimientos para la aplicación analítica deseada, es decir es un método seguro y confiable, lo cual coincide con lo encontrado en esta investigación.³²

En la tabla N° 3, se aplicó la prueba de similitud f_2 obteniendo como resultados: pH1,2= 54, pH 4,5= 66, y pH 6,8=83., se debe tener en cuenta que dos perfiles

de disolución se consideran similares cuando el valor de f_2 se encuentra entre 50 – 100, por lo que con estos resultados podemos confirmar que si existe intercambiabilidad terapéutica entre el medicamento genérico Valsartán y su innovador Diován 160 mg tabletas.

El factor de similitud (f_2) es una medición de la similitud en la disolución porcentual entre las dos curvas. Según la comparación matemática de los perfiles de disolución, las curvas se consideran similares cuando el valor de f_2 estuvo comprendido entre 50 – 100, con lo cual se aseguró la igualdad o equivalencia de las dos curvas y por lo tanto el rendimiento del producto genérico, con respecto al innovador.³³

En Guatemala, Lucre A en su investigación: Determinación de la intercambiabilidad terapéutica de medicamentos genéricos esenciales a través de ensayos de disolución, se determinaron los factores de diferencia f_1 y de similitud f_2 al ser comparados los perfiles de disolución de los productos genéricos contra el producto de referencia, para lo cual el 100 % de los medicamentos genéricos de Amoxicilina y Doxiciclina cumplieron los factores, no así los medicamentos de Cloroquina y Metronidazol, donde solamente dos genéricos estuvieron dentro de los límites de los factores de diferencia y de similitud.³⁴

En Pakistán, Shoaibcol en el año 2013 en su investigación: Evaluación farmacéutica de diferentes marcas de comprimidos de Levofloxacino (500mg) disponible en Pakistán aplicando espectrofotometría ultravioleta visible, se estudiaron los perfiles de disolución de 10 marcas donde se encontró que solo 2 de estas cumplen sus criterios (no menos del 85% en todos medios a los 15 minutos), los cuales son corroborados en este estudio donde ambos fármacos (innovador y multifuente) alcanzan más del 85% de su disolución en 15 minutos. Uno de los criterios que se consideran para determinar la bioequivalencia *in vitro* de dos formulaciones es que estén sean de disolución rápida, es decir que se disuelvan el 85% o más de su principio activo en 30 minutos en 3 medios de disolución a diferentes pH (1,2;4,5 y6,8). En nuestro ensayo el principio activo (Valsartán 160 mg), en los tres medios se disolvió antes de los 30 minutos, e decir que presenta una disolución rápida.³⁵

En el anexo 3 se realizó la prueba de determinación de peso promedio de 20 tabletas para el medicamento innovador (Diován 160 mg tabletas) lote 1 y lote 2 fue de 328,20 mg/tableta y 323,76 mg/tableta; en tanto que para el medicamento

genérico (Valsartán 160 mg tableta) lote 1 y Lote 2 fue de 334,02 mg/tableta y 338,25 mg /tableta, respectivamente y las cuales presentaron una desviación porcentual de 0,759%; 0,722%; 1,007% y 0,695% respectivamente. Cumpliendo con los criterios establecidos por la USP 40, que indican 7,5 de desviación porcentual.

Las dimensiones físicas del material junto con la densidad de los materiales en la formulación de las tabletas determinaran sus pesos, es así que, en nuestro caso no hay mucha diferencia entre los pesos de las tabletas genéricas y las tabletas de referencia (Anexo 3), la tableta del producto de referencia tiene el promedio del peso en 334 mg y el innovador de 328 mg, pero ambas formulaciones contienen 160 mg de Valsartán.

También se tiene que tener en cuenta que la diferencia entre los perfiles de disolución entre el producto genérico y el producto de referencia también está dado por el uso de los excipientes en la formulación, son numerosos los estudios que han puesto de manifiesto de forma clara que el uso de excipientes como almidón, lactosa, celulosa micro cristalina, tiende a aumentar la hidrofilia de los fármacos y mejorará con ello características de disolución y la calidad de éstos, así también los procesos farmacotécnicos a los que son sometidos, así por ejemplo el método de granulación, produce en general un aumento de la velocidad de disolución de los fármacos poco solubles, la granulación por vía húmeda se ha considerado tradicionalmente como el mejor método de preparación de granulados, tanto para la elaboración de cápsulas como de comprimidos cuando se compara con la granulación seca o doble compresión, ya que puede producir un aumento de la hidrofilia en los gránulos obtenidos, disminuyendo los ángulos de contacto con el medio.

En un estudio denominado equivalencia terapéutica entre Aciclovir genérico y el innovador por medio de comparación de perfiles de disolución, concluye que dos (A y B) de los tres medicamentos evaluados son intercambiables con el innovador obteniendo resultados de f_2 de 80 y 54 respectivamente y el tercer medicamento (C) obtuvo un f_2 de 45.³⁶

En la prueba de uniformidad de unidades de dosificación de 10 unidades para el medicamento innovador (Diován 160 mg tabletas) lote 1 y lote 2 fue de 102,9% y 101,4% en tanto que para los medicamentos genérico (Valsartán 160 mg tableta) lote 1 y Lote 2 fue de 99,7% y 99,0%, respectivamente y las cuales presentaron valores del valor de aceptación (AV) 3,8%; 2,2%; 2,4% y 1,4% respectivamente

(Anexo 4). Cumpliendo con los criterios establecidos por la USP 40 que indica un valor de aceptación (AV) menor o igual a $L1\% = 15,0$.²⁹ Por tanto la uniformidad de unidades de dosificación de las tabletas de Valsartán es adecuada y se refleja en los resultados de los perfiles de disolución, dónde la variación de los valores medios, tanto del medicamento de referencia y de prueba no superan el 10% establecido por la OMS.³⁰

Por otra parte se realizaron los ensayos de control de calidad (peso promedio, identificación, disolución, valoración, uniformidad de contenido) a ambas formulaciones (Anexo 2) en los cuales se obtienen resultados que se encuentran dentro de las especificaciones establecidas por la Farmacopea de los Estados Unidos USP 40, caso particular es el ensayo de valoración debido que la Organización Mundial de la Salud pone como requisito que para realizar la intercambiabilidad terapéutica *in vitro*, que la diferencia entre los porcentajes obtenidos de la valoración no debe ser mayor a 5% entre ambas formulaciones (genérico e innovador), este requisito se cumple ya que ambas formulaciones tiene un porcentaje de valoración que varía entre 99% y 102% (Anexo 2).

La experiencia de Brasil, país en el cual para poner en el mercado un medicamento genérico se exige que se evidencie la intercambiabilidad terapéutica con el innovador, es un proceso largo de adaptación pero que hoy en día demuestra que hay mayor accesibilidad de medicamentos y los medicamentos genéricos tienen un menor costo, por otra parte, se tiene la confianza que los medicamentos genéricos son de buena calidad ya que tienen estudios que los respaldan.³⁷

Se debe mencionar también que una de las principales ventajas de los medicamentos genéricos sobre los innovadores es que son más baratos, tanto para el paciente como para los sistemas sanitarios ya que la inversión económica que hace el laboratorio farmacéutico que lo propone, para efectos de su desarrollo y comercialización, es significativamente menor que la realizada para los medicamentos innovadores. A este nivel, ya no es necesario demostrar la eficacia y la favorable relación beneficio-riesgo del producto, ni descubrir las indicaciones terapéuticas, sus efectos secundarios, contraindicaciones, ni la pauta de administración (dosificación) más apropiada, ya que son aspectos que han sido demostrados previamente por el fabricante del producto innovador. Asimismo, desde el punto de vista de la información y promoción comercial del producto, el esfuerzo que se debe realizar es menor, ya que su principio activo

es de sobra conocido. Otra ventaja que presentan los productos genéricos es que su nombre coincide con el del principio activo del medicamento innovador, lo que facilita su identificación por parte de los profesionales sanitarios. Además, como última ventaja se puede agregar que la aparición de los genéricos en el mercado afecta de manera positiva la oferta, y como consecuencia, se genera una reducción en los precios del medicamento innovador y de los demás que contengan el mismo principio activo.³⁸

En esta investigación se pone en evidencia que el Valsartán 160 mg tabletas es equivalente a su innovador Diován 160 mg tabletas, pero este estudio se llevó a cabo teniendo como prueba al medicamento genérico de unas de las industrias de mayor reconocimiento (líder en medicamentos genérico) a nivel nacional, pero se debe tener en cuenta que el resultado de esta investigación no puede generalizarse a todos los genéricos de Valsartán de 160 mg tabletas de las diferentes industrias que comercializan en nuestro país, se menciona también en los antecedentes que hay investigaciones que demuestran que los medicamentos genéricos no son intercambiables con sus respectivos innovadores lo cual debe ser una señal de alerta para que las autoridades correspondientes pongan firmeza en la implementación de la directiva de la Intercambiabilidad de medicamentos.

En nuestro país los medicamentos genéricos son los más accesibles para la población, pero sin estudios de intercambiabilidad terapéutica que los respalden no podemos confiar en que sean medicamentos de calidad, seguros y eficaces, se está poniendo en riesgo de esta manera la salud de muchas personas.

VI. CONCLUSIONES

1. El Valsartán genérico y el medicamento innovador Diován tabletas de 160 mg son intercambiables.
2. Los perfiles de disolución fueron establecidos a partir de los porcentajes de disolución, de las formulaciones respecto del tiempo en cada uno de los medios de disolución: buffer ácido pH 1,2; buffer acetato pH 4,5 y buffer fosfato pH 6,8.
3. Se comparó el perfil de disolución al través del cálculo del factor de similitud (f_2) mostrando valores mayores a 50 en los tres medios de disolución: pH 1,2 ($f_2=54$), pH 4,5 ($f_2=66$) y pH 6,8 ($f_2=83$), con lo cual podemos afirmar la intercambiabilidad terapéutica entre el Valsartán genérico y el medicamento innovador Diován tabletas de 160 mg.

VII. RECOMENDACIONES

1. Que el Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines incluya obligatoria u opcionalmente la prueba de perfiles de disolución para la obtención del registro sanitario, y si fuera la segunda opción, incluir en la etiqueta que el producto es bioequivalente, para que se conozca como la mejor opción (en relación con los productos que no realizan esta prueba), haciéndolo competitivo ante el mercado nacional e internacional.
2. La autoridad sanitaria (DIGEMID) debe aplicar lo más antes posible la directiva de bioequivalencia y biodisponibilidad de medicamento, el cual garantizaría que los medicamentos genéricos del mercado farmacéutico peruano sean de calidad en beneficio de los pacientes.
3. Se debe fomentar la realización de estudios de Biodisponibilidad en las escuelas de Farmacia y Bioquímica de las universidades debido a que serán partícipes en la implementación de los Centros Nacionales de estudios de bioequivalencia en un futuro próximo.

VIII. REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

1. Aravena V, Calera C. Desarrollo del medicamento genérico en el Perú. Universidad ESAN. Perú. Editorial Cordillera S.A.C.2008.pp 63 – 67.
2. Saavedra I, Iturriaga V, Avila L, Quiñones L: Estudios de bioexención (*in vitro*) para establecer bioequivalencia de medicamentos. Cuad Med Soc (Chile). 2011; 5(2): 66 – 79
3. Placencia Medina, M. La bioequivalencia como requisito de calidad de los medicamentos genéricos y multifuente: estudio comparativo en países latinoamericanos. [Tesis para optar el título profesional de Químico farmacéutica]. Lima. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. 2010.
4. Martínez E, Camacho I, Gracia Y, Gracia S: Evaluación *in vitro* de doce marcas de comprimidos de Ciprofloxacino que se comercializan en el mercado mexicano. Rev. Mexicana de Ciencias farmacéuticas. 2010;41(4):43-49
5. Fuentes Ureta, M. Comparación de los perfiles de disolución de clorhidrato de Metformina tabletas de 850 mg entre genéricos de producción guatemalteca distribuidos en farmacias comerciales y el producto innovador. [Tesis para optar el título de Químico farmacéutica]. Guatemala. Universidad de San Carlos de Guatemala; 2011
6. Llerena Chang, A. Comparación de los perfiles de disolución de tabletas de Ciprofibrato 100 mg genéricas de producción nacional con el medicamento innovador. [Tesis para optar el título de Químico farmacéutica]. Guatemala. Universidad de San Carlos de Guatemala; 2011.
7. Bayona M, Barrueto L. “Equivalencia de perfiles de disolución de tabletas de Levofloxacino 500 mg multifuente e innovador comercializadas en Perú” [Tesis para optar el título de Químico farmacéutico]. Universidad Nacional De Trujillo Trujillo, 2017.
8. Esparza José Paul, Gerónimo José. “Comparación de perfiles de disolución de tabletas de Alopurinol de 300 mg. multifuente e innovador” [Tesis para optar el título de Químico farmacéutico], Universidad Nacional De Trujillo. Trujillo 2017.
9. Soto Vílchez, Y. Intercambiabilidad terapéutica entre Atomoxetina genérica y el medicamento innovador Strattera. [Tesis para optar el título profesional de Químico farmacéutica]. Universidad Nacional De San Cristóbal de Huamanga Ayacucho, 2012.
10. Flores Calderón, D. Intercambiabilidad terapéutica entre Aciclovir genérico y el medicamento innovador Zovirax. [Tesis para optar el título profesional de Químico farmacéutica]. Universidad Nacional De San Cristóbal de Huamanga Ayacucho, 2016.
11. DIGEMID. Directiva sanitaria que regula los estudios de equivalencia terapéutica para demostrar la intercambiabilidad de medicamentos. Directiva sanitaria 29459 – MINS/DIGEMID. V 01.
12. Martínez de Haase A, Determinación de la intercambiabilidad terapéutica de medicamentos genéricos esenciales a través de ensayos de disolución. Proyecto FODECYT N° 32-2007. Guatemala 2009.
13. Delgado O, Puigventos F, Pintteño M, Ventayol P. Equivalencia terapéutica: concepto y niveles de evidencia. Med Clin (Barc).2007,129(19):736-45.
14. Saavedra I, Iturriaga V, Ávila L, Quiñones L: Estudios de bioexención (*in vitro*) para establecer bioequivalencia de medicamentos. Cuad Med Soc (Chile). 2011; 5(2): 66 – 79
15. Borrador de la propuesta de modificación del decreto ejecutivo N° 6 de 2005 relativo a equivalencia terapéutica e intercambiabilidad. Abril 2010.

16. Medina, A. *In Vitro*: Bioexenciones y estudios de bioequivalencia *In Vitro*.CECIF.2009; 5:9-15.
17. Placencia Medina, M. La Bioequivalencia como requisito de calidad de los medicamentos genéricos/multifuentes: estudio comparativo en países latinoamericanos. [Tesis para optar el título profesional de Químico farmacéutica]. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima. 2010.
18. Pérez M, Orobio Y, Estudio comparativo de la liberación *in vitro* de Metformina a partir de dos productos multifuentes de liberación inmediata, comercializados en Colombia. Rev. Colom. Cienc. Quim. Farm. Vol. 42(2), 169-189. 2013.
19. Bermejo Marival. Perfil de disolución. Seminario Ciencias Farmacéuticas. Memorias CECIF. Octubre 2007.
20. Ochatea Estela. Determinación de la intercambiabilidad terapéutica de clorhidrato de propanolol genérico 40 mg tabletas, producido por los laboratorios nacionales, por medio de la comparación de perfiles de disolución. Universidad De San Carlos De Guatemala. Guatemala 2014.
21. CENADI. Bioequivalencia: Sistema de Clasificación Biofarmacéutica. Ministerio de Salud. DIGEMID.Edición 2. abril 2006.
22. Guillermo H, Rubio K, Mayet Comparación de perfiles de disolución impacto de los criterios de diferentes agencias regulatorias en el cálculo de f_2 . Rev. Mexicana de Ciencias.
23. Domenech Berrozpe J, Martinez Lanao J, Pla Delfina J. Biofarmacia y farmacocinética. Madrid: Editorial Sintesis;2008.
24. Medscape Valsartán (sede web) [acceso el 29 de agosto del 2017]. Disponible en:<https://reference.medscape.com/drug/diovan-prexxartan-valsartan-342325>
25. FDA. Exención de los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia *in vivo* para formas posológicas orales solidas de liberación inmediata en base a un sistema de clasificación biofarmacéutica. [actualizada el 24 de febrero del 2010; acceso 10 de marzo del 2016]. Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm201453.htm>
26. Organización panamericana de la Salud. marco para la ejecución de requisitos de equivalencia para los productos farmacéuticos. Washington D.C. 2011.
27. Ley de productos farmacéuticos, dispositivos médicos y productos sanitarios. Ley 29459 26/11/2009.
28. Serrano, D. Normatividad en el estudio de disolución. [online] [actualizado el 17 de noviembre de 2014, acceso 10 de junio de 2016]). Disponible en <https://prezi.com/ko3ys6krxnjv/normatividad-en-el-estudio-de-disolucion/>
29. United States Pharmacopeia 40 – National Formulary 37.EE.UU. 2017.
30. OMS, 2006. WHO Expert committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations (serie de informes técnicos de la OMS N° 937 “informe 40”).
31. Milán S. Cinéticas de Disolución. Ponencia presentada en el III Encuentro de Estudios de Bioequivalencia y Biodisponibilidad en Río de Janeiro. 2007, Brasil. [Acceso 30 de setiembre de 2017. Disponible en: <https://docs.google.com/viewer?a=v&q=cache:fhbl5eYjdOcJ:anguiano.8m.com/Rosy/S107/Cinetica%2520de%2520disolucion.pdf>
32. García M. Determinación de parámetros del desempeño del método de disolución de tabletas de Alopurinol 300 mg aplicado espectrofotometría ultravioleta visible. Universidad de el Salvador. Facultad de farmacia química. 2012. [acceso 22 noviembre 2017].

33. Red panamericana de armonización de la reglamentación farmacéutica. Marco para la ejecución de los requisitos de equivalencia para los productos farmacéuticos. Red PARF Documento Técnico N°8. Jun 2011; disponible en: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content/view=category/id=1156/layout=blog/Itemid=513/lang=es.
34. Lucre Alma. Determinación de la intercambiabilidad terapéutica de medicamentos genéricos esenciales a través de ensayos de disolución. Proyecto fodecyt N°32-2007. Guatemala, junio 2009.
35. Muhammad S., AbdulS., Muhammad N. Pharmaceutical Evaluation of different brands of Levofloxacin Tablets (500mg) Available in Pakistan.2012. Department of pharmacology, Faculty of Pharmacy, University of Sargodha, Sargodha 40100, Pakistan.
36. Sajquim S. Equivalencia Terapéutica entre Aciclovir genérico y el innovador por medio de comparación de perfiles de disolución [Tesis para optar el título profesional de Químico farmacéutica]. Universidad de San Carlos de Guatemala. Guatemala. 2007.
37. Storpirtis S. Estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia de medicamentos. Curso realizado por LATFAR del 8 al 12 de noviembre del 2015. Lima 2015.
38. Pereira Z. Oferta y demanda de estudios de equivalencia terapéutica (*in vitro* e *in vivo*) de medicamentos de Costa Rica. Tecnología en marcha, Vol 29, N° 1, Enero- Marzo 2016.

ANEXOS

Anexo 1. Resultados de la verificación del disolutor marca Electrolab. Lima 2017-2018.

	FECHA	26/12/2017	03/01/2018	03/03/2018
	Inspección visual general			
1	del equipo: Limpieza detección de grietas, roturas , etc.	Conforme	Conforme	Conforme
2	Geometría del equipo	cumple con las condiciones especificadas	cumple con las condiciones especificadas	cumple con las condiciones especificadas
3	Nivel del baño	a 10 cm de la altura total	a 10 cm de la altura total	a 10 cm de la altura total
4	Verificar centrado de los vasos	Conforme	Conforme	Conforme
5	Verificación de la altura de las paletas o canastillas	a 2 cm del fondo del vaso	a 2 cm del fondo del vaso	a 2 cm del fondo del vaso
6	Verificación de las cánulas de muestreo (limpio y uniforme en todos los vasos)	Conforme	Conforme	Conforme
7	Verificación de la temperatura del medio de disolución (todos)	37°C	37°C	37°C

Anexo 2. Resultados de ensayos de control de calidad para Valsartán 160 mg tabletas y Diován 160 mg tabletas. Lima 2017.

Ensayo	Especificaciones	Resultados	
Valoración	152,0 mg/tab – 168 mg/tab (95,0% – 105,0%)	Diován 160 mg tabletas	164,6 mg/tab
		Lote 1	102,9%
		Diován 160 mg tabletas	162,2 mg/tab
		Lote 2	101,4%
		Valsartán 160 mg tabletas	159,5 mg/tab
		Lote 1	99,7%
Disolución	No menos de 80% (Q) en 30 minutos. Medio de disolución solución amortiguadora de fosfato pH 6,8	Diován 160 mg tabletas	100%
		Lote 1	101%
		Diován 160 mg tabletas	101%
		Lote 2	98%
		Valsartán 160 mg tabletas	98%
		Lote 1	99%
Identificación	El tiempo de retención del pico principal de la muestra corresponde al del estándar (HPLC)	Diován 160 mg tabletas	Conforme
		Lote 1	Conforme
		Diován 160 mg tabletas	Conforme
		Lote 2	Conforme
		Valsartán 160 mg tabletas	Conforme
		Lote 1	Conforme
Uniformidad de unidades de dosificación	Valor de aceptación (AV) ≤ 15,0%	Diován 160 mg tabletas	3,8 %
		Lote 1	2,2 %
		Diován 160 mg tabletas	2,2 %
		Lote 2	2,4 %
		Valsartán 160 mg tabletas	2,4 %
		Lote 1	1,4 %
Valsartán 160 mg tabletas	1,4 %		
Lote 1			

Anexo 3. Resultados del peso promedio de las tabletas de Valsartán 160 mg tabletas y Diován 160 mg tabletas. Lima 2017.

Tableta	Valsartán 160		Diován 160	
	mg tabletas		mg tabletas	
	Lote 1	Lote 2	Lote 1	Lote 2
1	346,4	336,7	332,4	329,3
2	345,2	340,1	324,1	321,2
3	340,2	334,2	326,3	325,1
4	343,4	336,9	322,3	326,9
5	350,6	339,2	329,4	323,5
6	341	338,2	326,4	321,6
7	346,9	340,1	331,8	322,5
8	345,1	340,7	328,5	322,2
9	341,3	340,1	330,4	320,6
10	340,1	336,3	330,4	324,7
11	342,1	341	326,5	320,6
12	342,5	338,6	330	324,6
13	344,1	338,4	327,5	322,7
14	347,3	332,8	327,4	322
15	346,2	339,6	329,4	324
16	346,6	340,1	327,4	327,3
17	336,4	340,3	328,5	322,1
18	344,6	340,2	330,4	323,6
19	346,4	336,1	326,4	325,4
20	338,5	335,4	328,5	325,3
Promedio	344,02	338,25	328,2	323,76
DSR	1,007	0,695	0,759	0,722

Anexo 4. Resultados del ensayo de uniformidades de dosificación en Valsartán 160 mg tabletas y Diován 160 mg tabletas. Lima 2017.

N°	Valsartán 160 mg tabletas		Diován 160 mg tabletas	
	Porcentaje (%)		Porcentaje (%)	
	Uniformidad lote 1	Uniformidad lote 2	Uniformidad lote 1	Uniformidad lote 2
1	100,4	98,5	104,2	103,1
2	100,0	99,5	101,6	100,6
3	98,6	97,8	102,3	101,8
4	99,5	98,6	101,1	102,4
5	101,6	99,3	103,3	101,3
6	98,8	99,0	102,3	100,7
7	100,5	99,5	104,0	101,0
8	100,0	99,7	103,0	100,9
9	98,9	99,5	103,6	100,4
10	98,6	98,4	103,6	101,7
Promedio	99,7	99,0	102,9	101,4
Desviación estándar	1,0	0,6	1,0	0,9
AV (%)	2,4	1,4	3,8	2,2

Anexo 5. Resultados de los perfiles de disolución en los tres medios diferentes de Valsartán 160 mg tabletas y Diován 160 mg tabletas. Lima 2017

pH 1,2			
Tiempo (min)	INNOVADOR	GENÉRICO	
		Lote 1	Lote 2
0	0	0	0
5	91,07	72,93	75,43
10	97,41	83,64	93,09
15	99,35	86,84	96,44
20	97,24	88,85	95,45

pH 4,5			
Tiempo (min)	INNOVADOR	GENÉRICO	
		Lote 1	Lote 2
0	0	0	0
5	87,43	76,75	84,66
10	98,81	93,42	94,80
15	99,76	96,70	98,08
20	101,42	97,19	95,04

PH 6,8			
Tiempo (min)	INNOVADOR	GENÉRICO	
		Lote 1	Lote 2
0	0	0	0
5	97,15	92,65	91,07
10	99,49	98,95	97,41
15	99,91	99,72	99,35
20	102,72	99,95	97,24

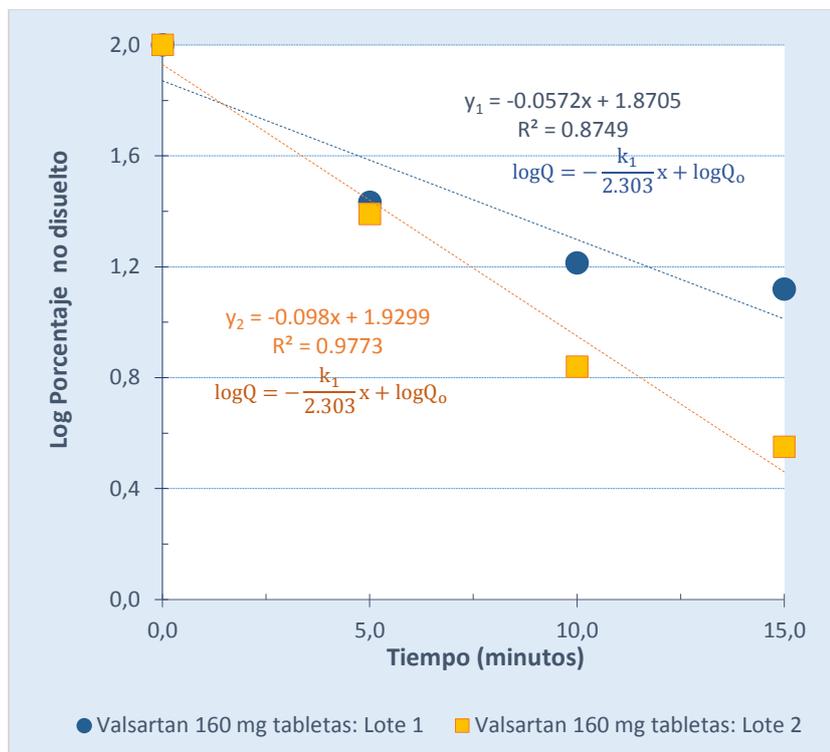
Anexo 6. Tabla de decisión para el ensayo uniformidad de unidades de dosificación.

Variable	Consideraciones	Valor
M(Caso 1) a aplicar cuando $T \leq 101,5$	Si $98,5\% \leq X \leq 101,5\%$, entonces	$M=X$ $(AV=ks)$
	Si $X < 98,5\%$, entonces	$M=98,5\%$ $(AV=98,5 - X + ks)$
	Si $X < 101,5\%$, entonces	$M=101,5\%$ $(AV= X - 101,5 + ks)$
M(Caso 2) a aplicar cuando $T > 101,5$	Si $98,5\% \leq X \leq T$, entonces	$M=X$ $(AV=ks)$
	Si $X < 98,5\%$, entonces	$M=98,5\%$ $(AV=98,5 - X + ks)$
	Si $X > T$, entonces	$M=T$ $(AV= X - T + ks)$

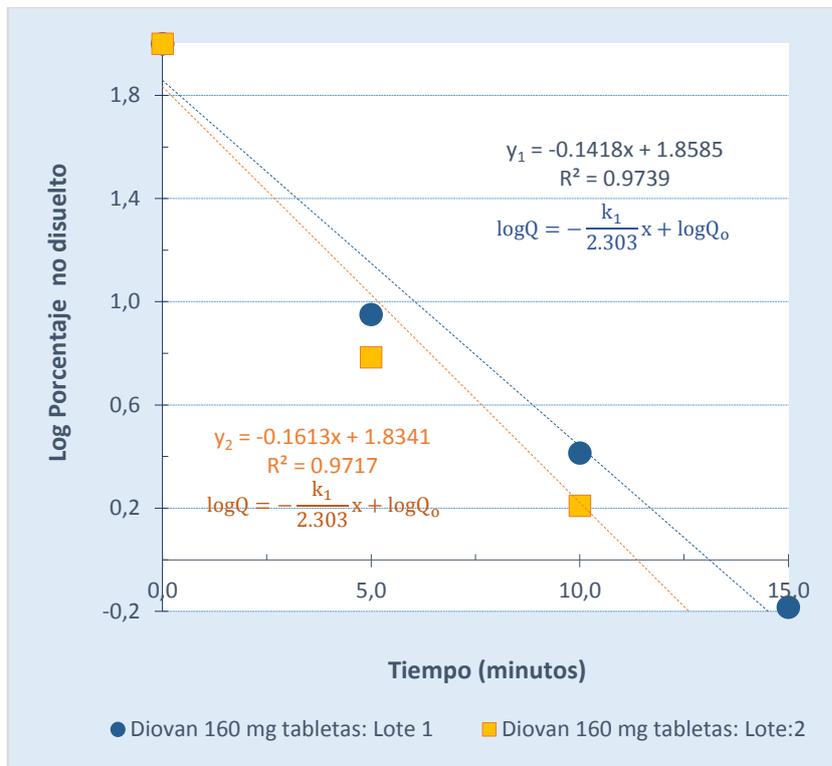
Anexo 7. Preparación de medios de disolución, pH1,2, pH4,5 y pH 6,8.

Solución amortiguadora	Preparación
solución amortiguadora de pH 1,2	Mezclar 50 mL de solución de KCl 0,2M y 85 mL de HCl 0,2 M y aforar a 200 mL con agua purificada. La solución resultante debe tener pH 1,2.
Solución amortiguadora de pH 4,5 (tampón acetato)	Transferir 2,99 g de acetato de sodio ($\text{CH}_3\text{COONa} \times 3\text{H}_2\text{O}$) a un matraz aforado de 1000 mL. Agregar 14,0 mL de ácido acético 2N y llevar a volumen con agua purificada. Homogeneizar. El pH final debe ser de 4,5.
Solución amortiguadora de pH 6,8 (tampón fosfato)	Transferir 50 mL de solución de fosfato monobásico de potasio (KH_2PO_4) 0,2M a un matraz aforado de 200 mL. Agregar 22,4 mL de NaOH 0,2M y llevar a volumen con agua purificada. Homogeneizar. La solución resultante tiene pH 6,8.

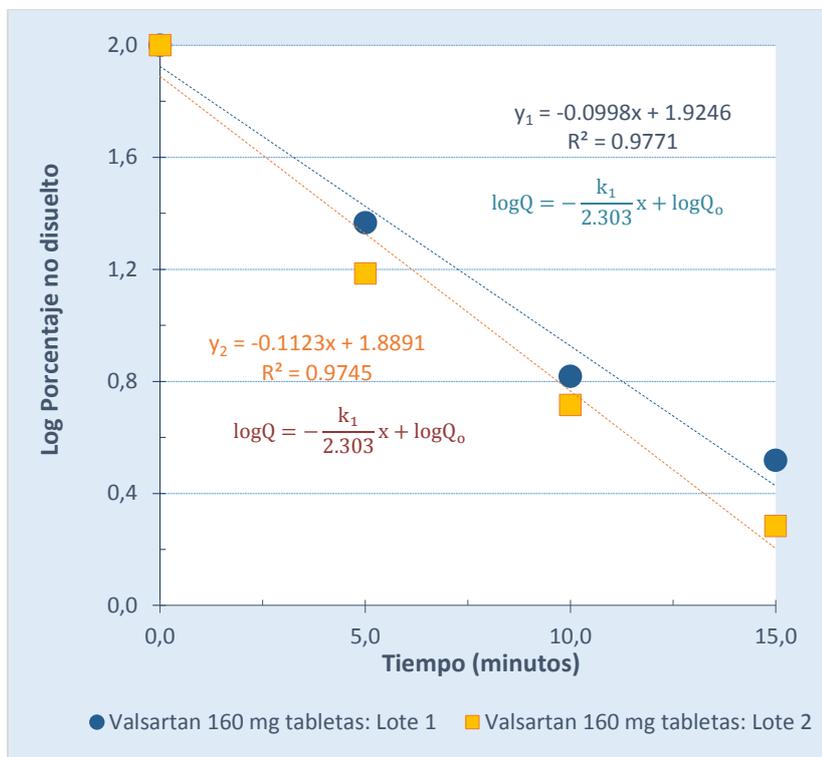
Anexo 8. Variación del porcentaje de Valsartán no disuelto en función del tiempo, a pH 1,2 para una ecuación de primer orden. Lima 2017



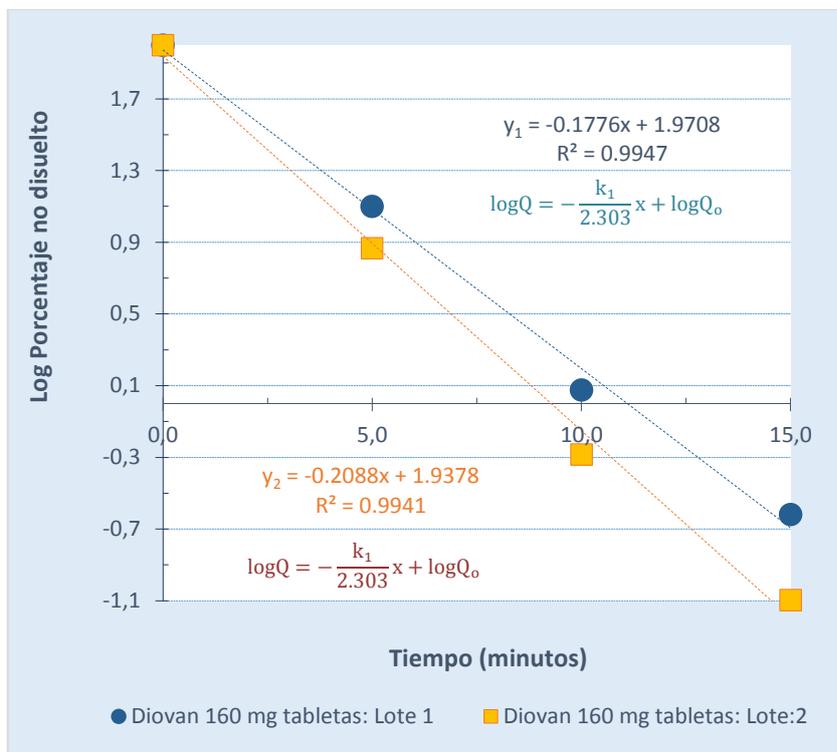
Anexo 9. Variación del porcentaje de Diován no disuelto en función del tiempo, a pH 1,2 para una ecuación de primer orden. Lima 2017



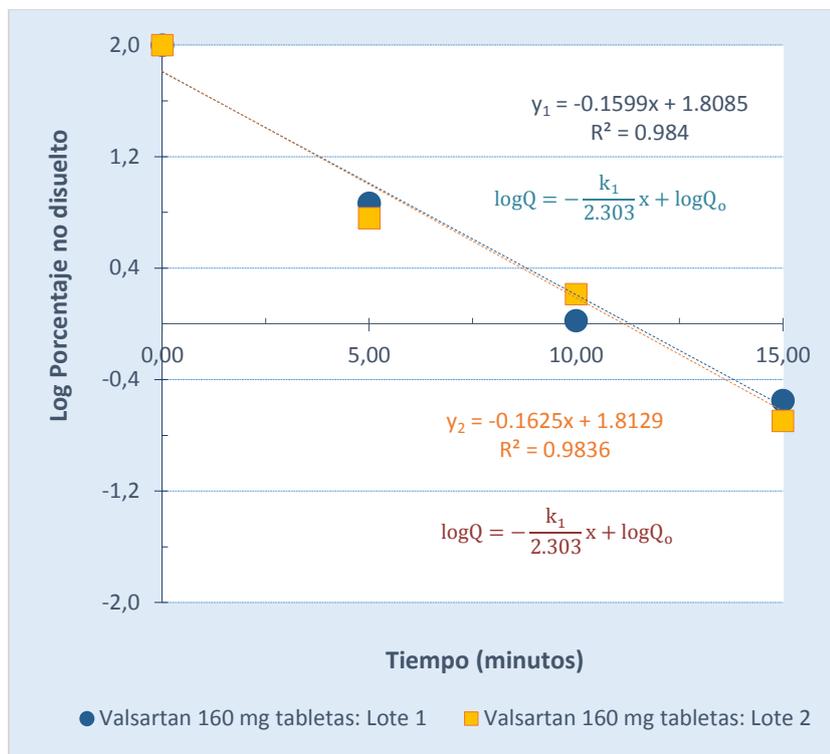
Anexo 10. Variación del porcentaje de Valsartán no disuelto en función del tiempo, a pH 4,5 para una ecuación de primer orden. Lima 2017



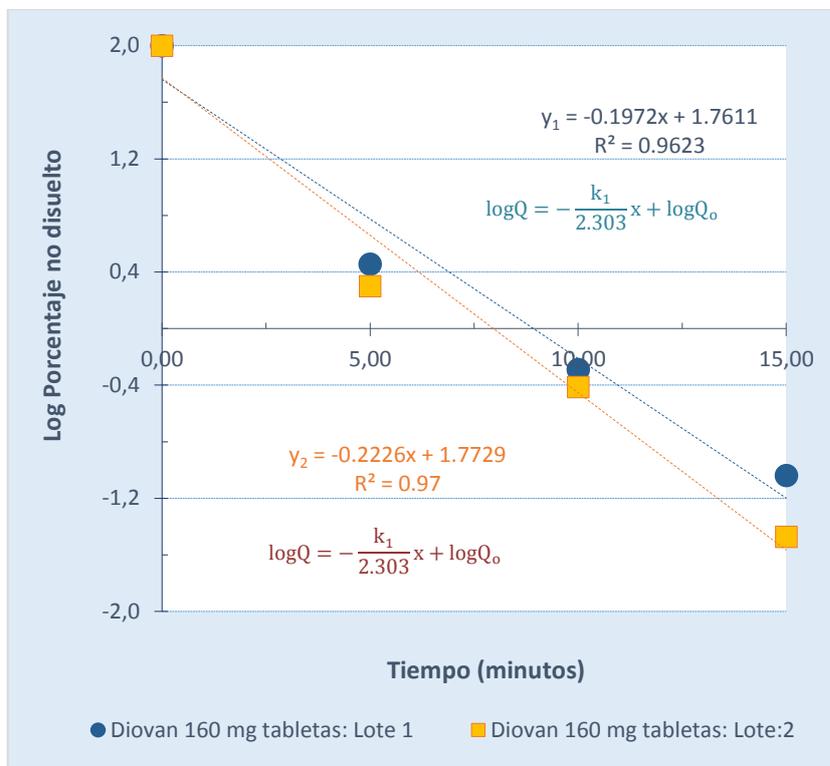
Anexo 11. Variación del porcentaje de Diován no disuelto en función del tiempo, a pH 4,5 para una ecuación de primer orden. Lima 2017



Anexo 12. Variación del porcentaje de Valsartán no disuelto en función del tiempo, a pH 6,8 para una ecuación de primer orden. Lima 2017



Anexo 13. Variación del porcentaje de Diován no disuelto en función del tiempo, a pH 6,8 para una ecuación de primer orden. Lima 2017



Anexo 14. Matriz de consistencia

TITULO: Intercambiabilidad terapéutica entre Valsartán genérico y el medicamento innovador Diován tabletas 160 mg. Lima-2017

TITULO	PROBLEMA	OBJETIVOS	MARCO TEÓRICO	HIPÓTESIS	VARIABLES	METODOLOGÍA
“Intercambiabilidad terapéutica entre Valsartán genérico y el medicamento innovador Diován tabletas de 160 mg. Lima - 2017”	¿Serán intercambiables terapéuticamente el Valsartán genérico y el medicamento innovador Diován tabletas de 160 mg?	<p>Objetivos Generales</p> <p>Determinar la intercambiabilidad terapéutica entre Valsartán genérico y el medicamento innovador Diován tabletas de 160 mg.</p> <p>Objetivos Específicos</p> <p>-Evaluar el perfil de disolución del Valsartán genérico.</p> <p>-Evaluar el perfil de disolución del innovador Diován.</p> <p>- Comparar el perfil de disolución del Valsartán genérico y el innovador Diován tabletas de 160 mg a través del cálculo del Factor de similitud (f_2).</p>	<p>Medicamento intercambiable.</p> <p>Es aquél que es terapéuticamente equivalente al producto de referencia y que puede ser intercambiado con éste en la práctica clínica.</p> <p>Estudios In Vitro</p> <p>Los estudios in vitro están constituidos por estudios comparativos de perfiles de disolución, en donde se determina la cantidad o porcentaje del principio activo disuelta en función del tiempo bajo condiciones controladas y validadas.</p> <p>Equivalencia terapéutica in vitro.</p> <p>La prueba consiste en el estudio comparativo de los perfiles de disolución entre el producto farmacéutico genérico y el producto farmacéutico innovador.</p> <p>Valsartán. Es un antagonista específico de la angiotensina II que bloquea selectivamente el receptor AT1, que media los efectos vasopresores de la angiotensina II y de la aldosterona. Valsartán está aprobado actualmente como un agente antihipertensivo oral, ya sea solo o en combinación con otros agentes antihipertensivos.</p>	<p>El Valsatán genérico y el medicamento innovador Diován tabletas de 160 mg son intercambiables terapéuticamente.</p>	<p>Variable de Interés</p> <p>Indicador:</p> <p>- pH 1,2</p> <p>- pH 4,5</p> <p>- pH 6,8</p> <p>Variable de caracterización de Perfil de disolución.</p> <p>Indicador:</p> <p>Porcentaje de disolución</p> <p>Variable Intervinientes</p> <p>- Tiempo</p> <p>- Temperatura.</p> <p>- Velocidad de agitación.</p> <p>- Volumen del medio de disolución.</p>	<p>Tipo de investigación:</p> <p>Descriptivo</p> <p>Diseño experimental:</p> <p>Muestra - Observación</p> <p>Población:</p> <p>Medicamento genérico (multifente) de Valsatán 160 mg tabletas y el medicamento innovador (referencia) Diován 160 mg tabletas, expendida en las farmacias y boticas de Lima – Perú.</p> <p>Muestra:</p> <p>70 tabletas de Valsartán 160mg de dos diferentes lotes y 70 tabletas de Diován 160 mg de dos diferentes lotes.</p> <p>Criterio de muestreo: No probabilístico.</p> <p>Método:</p> <p>La equivalencia terapéutica se determinará por medio de comparación de perfiles de disolución. Los medios de disolución serán: pH: 1.2, 4.5 y 6.8, preparados según lo descrito en la USP 40. Se realizará la disolución con doce tabletas por lote y el tiempo de muestreo será en intervalo de 5, 10, 15, 20, 30, 45, 50 y 60 minutos. Se leerán las muestras en espectrofotómetro en comparación con el estándar.</p> <p>Análisis de datos:</p> <p>Se realizará el análisis por medio del cálculo del factor de similitud (f_2).</p>