

UNIVERSIDAD NACIONAL DE SAN
CRISTÓBAL DE HUAMANGA
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA PROFESIONAL DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA



Intercambiabilidad terapéutica entre Topiramato
producto farmacéutico multifuente y el innovador
Topamac® tabletas recubiertas de 50 mg. Lima-2021

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO PROFESIONAL DE
QUÍMICO FARMACÉUTICO

PRESENTADO POR EL:

Bach. SOCA SOLORZANO, Marco Antonio

ASESORADO POR EL:

MG. QF. ARONÉS JARA, Marco Rolando

AYACUCHO - PERÚ

2023

ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS

RESOLUCIÓN DECANAL N° 032-2023-FCSA-UNSCH/D

BACHILLER: MARCO ANTONIO SOCA SOLORZANO

En la ciudad de Ayacucho, siendo las ocho y veinticinco de la mañana del día veinte del mes de enero del año dos mil veintitrés, nos reunimos de forma presencial los docentes miembros del jurado de la Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica, para el acto de sustentación de trabajo de tesis titulado: "Intercambiabilidad terapéutica entre topiramato producto farmacéutico multifuente y el innovador Topamac® tableta recubierta de 50mg. Lima - 2021". Presentado por el bachiller MARCO ANTONIO SOCA SOLORZANO para optar el título profesional de Químico Farmacéutico. Los miembros del Jurado de Sustentación conformado por:

Presidente : Prof. José A. Yarleque Mujica

Miembros : Prof. Maricela López Sierralta

Prof. Juan C. Paniagua Segovia

4to jurado y secretario docente : Prof. Osmar Héctor Huaranca Cárdenas

Asesor : Prof. Marcos R. Arones Jara

Asimismo, el Presidente informa de la inasistencia de la Prof. Osmar Héctor Huaranca Cárdenas, 4to jurado de sustentación y secretaria docente, por lo que en uso de sus atribuciones, encargar al Prof. Juan C. Paniagua Segovia como secretario docente.

Con el quorum de reglamento se dio inicio la sustentación de tesis, el presidente de la comisión pide al secretario docente dar lectura a los documentos presentados por el recurrente, resolución decanal y algunas indicaciones al sustentante.

Da inicio la exposición el Bachiller: MARCO ANTONIO SOCA SOLORZANO, una vez concluida. El presidente de la comisión solicita a los miembros del jurado evaluador realizar sus respectivas preguntas, seguidamente da pase al asesor de tesis Profesor Juan C. Paniagua Segovia, para que pueda aclarar algunas preguntas, interrogantes, aclaraciones.


El presidente invita al sustentante abandonar el auditorio para que puedan proceder con la calificación.

RESULTADO DE LA EVALUACIÓN FINAL

Bachiller: MARCO ANTONIO SOCA SOLORZANO

JURADOS	TEXTO	EXPOSICIÓN	PREGUNTAS	P. FINAL
Prof. José A. Yarleque Mujica	16	16	15	16
Prof. Maricela López Sierralta	17	17	17	17
Prof. Juan C. Paniagua Segovia	17	17	17	17
Prof. Marcos R. Arones Jara	18	17	17	17
PROMEDIO FINAL				17

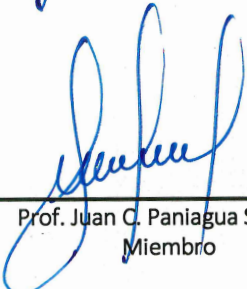
De la evaluación realizada por los miembros del jurado calificador, llegaron al siguiente resultado: Aprobar al Bachiller MARCO ANTONIO SOCA SOLORZANO; Quien obtuvo la nota final de diecisiete para la cual los miembros del jurado evaluador firman al pie del presente, siendo las diez y tres de la mañana, se da por concluido el presente acto académico presencial.



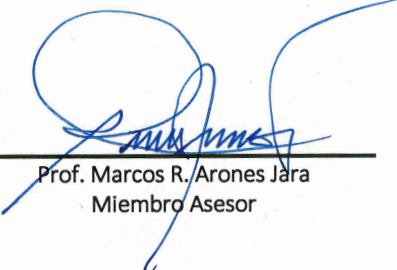
Prof. José A. Yarleque Mujica
Presidente



Prof. Marcela López Sierralta Miembro



Prof. Juan C. Paniagua Segovia
Miembro



Prof. Marcos R. Arones Jara
Miembro Asesor

A mis padres Juan y Carmen, por ser
ejemplo e inspiración en mi vida.

AGRADECIMIENTOS

A Dios por guiarme a lo largo de mi carrera profesional por ser mi fortaleza y no dejarme solo en los momentos de debilidad habiéndome permitido lograr mis objetivos trazados.

A la Universidad Nacional De San Cristóbal de Huamanga, por brindarme la sazón de completar mi instrucción académica impartíendome cognición, rectitud, moralidad, honestidad, honradez y probidad.

A la Facultad de Ciencias de la Salud, a la Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica por acogerme en sus aulas, que con sus excelentes docentes me formaron y guiaron en mi vida universitaria de manera íntegra.

A mi asesor Mg. Q.F. Marco Rolando Arones Jara quien de manera incondicional accedió a brindarme su paciencia, capacidad e experiencia.

De igual manera agradecer a Dios por la fuerza y el coraje a lo largo de este camino lleno de retos y aprendizajes.

ÍNDICE GENERAL

	Pág.
ÍNDICE DE TABLAS	ix
ÍNDICE DE FIGURAS	xi
ÍNDICE DE ANEXOS	xiii
RESUMEN	xix
I. INTRODUCCIÓN	1
II. MARCO TEÓRICO	5
2.1. Antecedentes del estudio	5
2.2. Marco conceptual	10
2.2.1. Medicamento multifuente	10
2.2.2. Medicamento innovador	10
2.2.3. Medicamento intercambiable	10
2.2.4. Equivalentes farmacéuticos	10
2.2.5. Equivalentes terapéuticos	11
2.2.6. Biodisponibilidad	11
2.2.7. Bioequivalencia	11
2.2.8. Perfil de disolución	11
2.3. Bases teóricas	11
2.3.1. Estudios de equivalencia terapéutica	11
2.3.2. Sistema de clasificación biofarmaceutica	13
2.3.3. Evaluación de la bioxención según el SBC	14
2.3.4. Evaluación y comparación de los perfiles de disolución	15
2.3.5. Cinética de disolución	17
2.3.6. Factores que afectan la velocidad de disolución	18
2.4. Marco legal	19
III. MATERIALES Y MÉTODOS	23
3.1. Lugar de ejecución	23
3.2. Definición de la población y muestra	23
3.3. Metodología de recolección de datos	24
3.3.1. Ensayo de control de calidad	24
3.3.2. Desarrollo de los perfiles de disolución	24
3.4. Tipo de investigación	26

3.5. Diseño de investigación	26
3.6. Análisis de datos	27
IV. RESULTADOS	29
V. DISCUSIÓN	37
VI. CONCLUSION	45
VII. RECOMENDACIONES	47
VIII. REFRENCIAS BIBLIOGRAFICAS	49
IX. ANEXOS	55

ÍNDICE DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1. Resultados de los controles de calidad de las diferentes formulaciones de Topiramato 50 mg tabletas recubiertas .Lima 2022.	30
Tabla 2. Resultado del factor de similitud (f_2) para los medicamentos multifuentes A y B de Topiramato 50 mg tabletas recubiertas, en los tres medios de disolución establecido. Lima 2022.	34
Tabla 3. Resultados de los parámetros cinéticos de orden cero para los medicamentos multifuentes A y B de Topiramato y el innovador Topamac 50 mg tabletas recubiertas, en los tres medios de disolución establecidos. Lima 2022.	35
Tabla 4. Resultados de los parámetros cinéticos de primer orden para los medicamentos multifuentes A y B de Topiramato y el innovador Topamac 50 mg tabletas recubiertas, en los tres medios de disolución establecidos. Lima 2022.	36

ÍNDICE DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1. Perfil de disolución de los medicamentos multifuentes A y B de Topiramato 50 mg tabletas recubiertas y el medicamento innovador Topamac, en medio de disolución a pH 1,2. Lima 2022.	31
Figura 2. Perfil de disolución de los medicamentos multifuentes A y B de Topiramato 50 mg tabletas recubiertas y el medicamento innovador Topamac, en medio de disolución a pH 4,5. Lima 2022.	32
Figura 3. Perfil de disolución de los medicamentos multifuentes A y B de Topiramato 50 mg tabletas recubiertas y el medicamento innovador Topamac, en medio de disolución a pH 6,8. Lima 2022.	33

ÍNDICE DE ANEXOS

	Pág.
Anexo 1. Resultados de la verificación del disolutor. Lima 2022.	56
Anexo 2. Descripción y función de los excipientes utilizados en la formulación del Topiramato multifuente e innovador.	57
Anexo 3. Resultados de la uniformidad de masa de las formulaciones de Topiramato.	58
Anexo 4. Resultado del ensayo de valoración de las formulaciones multifuentes de Topiramato 50 mg tabletas recubiertas y el innovador Topamac. Lima 2022.	59
Anexo 5. Resultados del ensayo de identificación por HPLC y absorción en el Infrarrojo de las formulaciones de Topiramato 50 mg tabletas y el innovador Topamac .Lima 2022.	60
Anexo 6. Resultado del ensayo de la uniformidad de unidades de dosificación de las Formulaciones multifuentes de Topiramato 50 mg tabletas recubiertas y el innovador Topamac. Lima 2022.	61
Anexo 7. Tabla de decisiones para el cálculo de los resultados de la uniformidad de unidades de dosificación. Lima 2022	62
Anexo 8. Resultados del ensayo de disolución de los medicamentos multifuente de Topiramato 50 mg tableta recubierta y el innovador Topamac. Lima 2022.	63
Anexo 9. Resultado promedio del porcentaje disuelto en función al tiempo de las tres formulaciones de topiramato 50 mg tableta recubierta, en medio de disolución a pH 1,2. Lima 2022.	64
Anexo 10. Resultado promedio del porcentaje disuelto en función al tiempo de las tres formulaciones de topiramato 50 mg tableta recubierta, en medio de disolución a pH 4,5. Lima 2022.	65
Anexo 11. Resultado promedio del porcentaje disuelto en función al tiempo de las tres formulaciones de topiramato 50 mg	

	tableta recubierta, en medio de disolución a pH 6,8. Lima 2022.	66
Anexo 12.	Cinética de disolución de orden cero de los medicamentos multifuentes A y B de Topiramato 50 mg tabletas recubiertas y el medicamento innovador Topamac, en medio de disolución a pH 1,2. Lima 2022.	67
Anexo 13.	Cinética de disolución de orden cero de los medicamentos multifuentes A y B de Topiramato 50 mg tabletas recubiertas y el medicamento innovador Topamac, en medio de disolución a pH 4,5. Lima 2022.	68
Anexo 14.	Cinética de disolución de orden cero de los medicamentos multifuentes A y B de Topiramato 50 mg tabletas recubiertas y el medicamento innovador Topamac, en medio de disolución a pH 6,8. Lima 2022.	69
Anexo 15.	Cinética de disolución de primer orden de los medicamentos multifuentes A y B de Topiramato 50 mg tabletas recubiertas y el medicamento innovador Topamac, en medio de disolución a pH 1,2. Lima 2022.	70
Anexo 16.	Cinética de disolución de primer orden de los medicamentos multifuentes A y B de Topiramato 50 mg tabletas recubiertas y el medicamento innovador Topamac, en medio de disolución a pH 4,5. Lima 2022.	71
Anexo 17.	Cinética de disolución de primer orden de los medicamentos multifuentes A y B de Topiramato 50 mg tabletas recubiertas y el medicamento innovador Topamac, en medio de disolución a pH 6,8. Lima 2022.	72
Anexo 18.	Valores de coeficiente de determinación (r^2) para los modelos de cinética de disolución a pH 1,2 de las formulaciones multifuentes de Topiramato 50 mg tableta recubierta y el innovador Topamac. Lima 2022.	73
Anexo 19.	Valores de coeficiente de determinación (r^2) para los modelos de cinética de disolución a pH 4,5 de las formulaciones multifuentes de Topiramato 50 mg tableta recubierta y el innovador Topamac. Lima 2022.	74

Anexo 20.	Valores de coeficiente de determinación (r^2) para los modelos de cinética de disolución a pH 6,8 de las formulaciones multifuentes de Topiramato 50 mg tableta recubierta y el innovador Topamac. Lima 2022.	75
Anexo 21.	Porcentajes de disolución del primer lote del medicamento multifuente A de Topiramato 50 mg tabletas recubiertas, en el medio de disolución a pH 1,2. Lima 2022.	76
Anexo 22.	Porcentajes de disolución del primer lote del medicamento multifuente A de Topiramato 50 mg tabletas recubiertas, en el medio de disolución a pH 4,5. Lima 2022.	77
Anexo 23.	Porcentajes de disolución del primer lote del medicamento multifuente A de Topiramato 50 mg tabletas recubiertas, en el medio de disolución a pH 6,8. Lima 2022.	78
Anexo 24.	Porcentajes de disolución del segundo lote del medicamento multifuente A de Topiramato 50 mg tabletas recubiertas, en el medio de disolución a pH 1,2. Lima 2022.	79
Anexo 25.	Porcentajes de disolución del segundo lote del medicamento multifuente A de Topiramato 50 mg tabletas recubiertas, en el medio de disolución a pH 4,5. Lima 2022.	80
Anexo 26.	Porcentajes de disolución del segundo lote del medicamento multifuente A de Topiramato 50 mg tabletas recubiertas, en el medio de disolución a pH 6,8. Lima 2022.	81
Anexo 27.	Porcentajes de disolución del primer lote del medicamento multifuente B de Topiramato 50 mg tabletas recubiertas, en el medio de disolución a pH 1,2. Lima 2022.	82
Anexo 28.	Porcentajes de disolución del primer lote del medicamento multifuente B de Topiramato 50 mg	

	tabletas recubiertas, en el medio de disolución a pH 4,5. Lima 2022.	83
Anexo 29.	Porcentajes de disolución del primer lote del medicamento multifuente B de Topiramato 50 mg tabletas recubiertas, en el medio de disolución a pH 6,8. Lima 2022.	84
Anexo 30.	Porcentajes de disolución del segundo lote del medicamento multifuente B de Topiramato 50 mg tabletas recubiertas, en el medio de disolución a pH 1,2. Lima 2022.	85
Anexo 31.	Porcentajes de disolución del segundo lote del medicamento multifuente B de Topiramato 50 mg tabletas recubiertas, en el medio de disolución a pH 4,5. Lima 2022.	86
Anexo 32.	Porcentajes de disolución del segundo lote del medicamento multifuente B de Topiramato 50 mg tabletas recubiertas, en el medio de disolución a pH 6,8. Lima 2022.	87
Anexo 33.	Porcentajes de disolución del medicamento innovador Topamac 50 mg tabletas recubiertas, en el medio de disolución a pH 1,2. Lima 2022.	88
Anexo 34.	Porcentajes de disolución del medicamento innovador Topamac 50 mg tabletas recubiertas, en el medio de disolución a pH 4,5. Lima 2022.	89
Anexo 35.	Porcentajes de disolución del medicamento innovador Topamac 50 mg tabletas recubiertas, en el medio de disolución a pH 6,8. Lima 2022.	90
Anexo 36.	Identificación por infrarrojo de Topiramato en el medicamento multifuente A. Lima 2022.	91
Anexo 37.	Identificación por infrarrojo de Topiramato en el medicamento multifuente B Lima 2022.	92
Anexo 38.	Identificación del pico de Topiramato en el perfil de disolución del medicamento multifuente A. Lima 2022.	93
Anexo 39.	Identificación del pico de Topiramato en el perfil de disolución del medicamento multifuente B. Lima 2022.	94

Anexo 40.	Identificación del pico de Topiramato en el perfil de disolución del medicamento innovador. Lima 2022.	95
Anexo 41	Matriz de consistencia	96

RESUMEN

Con el objetivo de mejorar la calidad de vida de sus ciudadanos, las autoridades de salud en nuestro país establecieron normas y procedimientos para regular y demostrar la intercambiabilidad terapéutica *in vitro* de medicamentos genéricos también llamados multifuentes, siguiendo la orientación de aplicación progresiva y el discernimiento del riesgo sanitario. Esta investigación de tipo descriptivo tuvo como objetivo demostrar la intercambiabilidad terapéutica entre formulaciones farmacéuticas multifuentes de Topiramato y su innovador Topamac realizándose en las instalaciones del departamento de control de calidad del laboratorio IQ FARMA. La metodología usada fue la intercambiabilidad terapéutica *in vitro*, el cual consistió en el desarrollo de curvas de disolución para la determinación del porcentaje de Topiramato disuelto en tres diferentes medios de disolución (ácido clorhídrico pH 1,2; buffer acetato pH 4,5 y buffer fosfato pH 6,8). La cuantificación de Topiramato se realizó mediante cromatografía líquida de alta eficiencia en fase reversa, utilizando como muestras problema doce tabletas de dos lotes diferentes tanto del medicamento multifuente como del innovador. La intercambiabilidad se estableció mediante el cálculo de factor de similitud así como también el cumplimiento de todos los controles de calidad establecidos. Los resultados demuestran que los productos evaluados cumplen con los criterios de conformidad, y los factores de similitud fueron superiores a 50 en los tres diferentes medios de disolución. Se concluye que los dos productos multifuentes son intercambiables en comparación a su innovador.

Palabras clave: Topiramato, factor de similitud, equivalencia terapéutica *in vitro*.

I. INTRODUCCIÓN

La epilepsia representa un problema de salud pública, ya que es la segunda condición neurológica más frecuente a nivel mundial y constituye la condición neurológica con mayores prejuicios por incapacidad, mortalidad, comorbilidad, estigma y costo. En el Perú se estima que la prevalencia de la epilepsia es de treinta y dos personas por cada mil de ellas, la mayor parte de los pacientes responden al tratamiento con fármacos antiepilépticos, pero debido a que el Perú convive con la pobreza y pobreza extrema, razón por lo cual un alto porcentaje de sus pobladores carecen del factor económico para acceder a medicamentos innovadores, en consecuencia se ha guiado a la introducción de medicamentos multifuentes en el mercado para superar dificultades de salud que aquejan a la población, los cuales cuentan con un costo inferior en comparación al innovador¹.

En tal sentido es imprescindible que se demuestre y asegure que aquellas formulaciones farmacéuticas cumplan con las condiciones y cualidades que ofrece la formulación innovadora, en consecuencia que el efecto terapéutico sea el esperado, y por tanto, puedan acreditarse como terapéuticamente intercambiables. Por tal motivo diversas instituciones universales como la Organización Mundial de la Salud (OMS), la Administración de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) y la Agencia Europea de Medicamentos recomiendan que es inexcusable la evidencia de la equivalencia terapéutica de formulaciones multifuentes mediante estudios *in vitro*, para lo cual estas sociedades orientadas a la salud desarrollaron procedimientos donde precisan como ejecutar dichos análisis, en donde hacen indicación que los estudios de

intercambiabilidad *in vitro* se producen en el desarrollo comparativo de curvas o perfiles de disolución entre el medicamento multifuente y el innovador, llegando a establecerse la intercambiabilidad terapéutica mediante modelos matemáticos como el cálculo del factor de similitud (f_2)².

Por tal motivo en el Perú se aprobó de manera gradual el requisito de intercambiabilidad terapéutica *in vitro* para el registro sanitario de productos farmacéuticos. Para tales fines se encuentra en vigor el decreto supremo N° 026-2019-SA, que acepta el decreto de urgencia N°007-2019, en donde se promueve el consumo de medicamentos multifuentes con denominación común internacional a nivel nacional, y para tales motivos más y por todo lo redactado líneas anteriores se aprueba el Decreto Supremo N°024-2018-SA, que aprueba el reglamento que regula los procedimientos para la intercambiabilidad de medicamento. Esta nueva regulación ayudará a reestablecer la confianza hacia los componentes activos farmacéuticos genéricos y alimentará un entorno donde profesionales de la salud como los Médicos, Químicos Farmacéuticos y consumidores en general utilicen opciones genéricas aprovechables y alcanzables, en función a su intercambiabilidad terapéutica con el medicamento innovador^{3,4}.

En vigencia del presente reglamento se publicó la primera lista que incluye cinco ingredientes farmacéuticos activos (IFAS) que deben realizar estudios *in vitro*, seguidamente se publicó un segundo listado donde se añadieron diecinueve IFAS al listado inicial en donde se encuentra el Topiramato.

Para tal fin se idearon los subsecuentes objetivos:

Objetivo general

- Determinar la intercambiabilidad terapéutica entre Topiramato tableta recubierta de 50 mg producto farmacéutico multifuente y su innovador Topamac®.

Objetivos específicos

- Evaluar los perfiles de disolución de los dos medicamentos multifuentes de Topiramato de 50 mg tableta recubierta y el medicamento innovador Topamac® en tres diferentes medios de disolución a pH 1,2:4,5 y 6,8.

- Calcular el factor de similitud (f_2) de los perfiles de disolución de los dos medicamentos multifuentes de Topiramato tableta recubierta de 50 mg y su innovador Topamac®.
- Estimar la cinética de disolución de primer orden y orden cero de los dos medicamentos multifuentes de Topiramato y el medicamento innovador Topamac® en tres diferentes medios de disolución a pH 1,2; 4,5 y 6,8.

II. MARCO TEORICO

2.1. Antecedentes del estudio

Calle J y Copete C⁵ ejecutaron un estudio cuyo objetivo fue determinar la bioequivalencia *in vitro* de tabletas de Ciprofloxacino de 500 mg, elaboradas por dos laboratorios farmacéuticos en Ecuador, por medio del desarrollo de perfiles de disolución. Donde el tanteo para el medicamento genérico A, el f_2 fue de 49,81 y en el caso del medicamento genérico B el valor de f_2 fue de 48,76, lo que demuestra que los dos productos no cumplieron con la prueba, ya que el rango de aceptación de f_2 es entre 50 y 100. Este trabajo concluyó determinando de los dos medicamentos multifuentes no cumplen con la intercambiabilidad en relación con el innovador, esto resultados no esperados se debió a la variabilidad en los excipientes así como también durante el desarrollo de la producción que impactaron en la liberación del activo.

Saravia G⁶ realizó un trabajo de investigación en el país de Bolivia cuyo objetivo fue determinar la intercambiabilidad *in vitro* mediante el cálculo de factor de similitud entre cinco medicamentos multifuentes (A, B, C, D y E) de Metformina de 850 mg comercializados en dicho país frente al medicamento innovador Glucophage. En dicha investigación se seleccionó la metodología por espectrofotometría UV para la recolección de datos. Se desarrollaron perfiles de disolución en tres medios diferentes de pH 1,2; 4,5 y 6,8 respectivamente. El trabajo concluyó a través del cálculo el factor de similitud que, el producto A, C, D y E no son bioequivalentes terapéuticos frente al innovador obteniendo resultados a pH 1,2 ($f_2=32$); pH 4,5 ($f_2=24$); pH 6,8 ($f_2=38$) en el producto A, a pH 1,2

($f_2=30$); pH 4,5 ($f_2=39$) ; pH 6,8 ($f_2=37$) en el producto C, a pH 1,2 ($f_2=33$); pH 4,5 ($f_2=42$) ; pH 6,8 ($f_2=36$) en el producto D y a pH 1,2 ($f_2=37$); pH 4,5 ($f_2=30$) y pH 6,8 ($f_2=26$) para el producto E. Por otro lado el producto B fue el que presentó mejores resultados demostrando su intercambiabilidad con valores de pH 1,2 ($f_2=69$); pH 4,5 ($f_2=60$) y pH 6,8 ($f_2=66$) en relación al producto innovador.

Fretes S, Vásquez M y Lugo G⁷ llevaron a cabo una investigación que tuvo como objetivo comparar los perfiles de disolución de comprimidos similares de Lamotrigina de 25 mg y el medicamento innovador Lamital, expendidos en Paraguay. Para la ejecución de la investigación se tomaron productos con registro sanitario en vigor y comercializado en dicho país, llevándose a cabo los ensayos de calidad de acuerdo a los criterios señaladas en las farmacopeas oficiales. Más adelante, se delimito la cinética de disolución de las formulaciones multifuentes y el innovador, en los tres medios de disolución recomendados (pH 1,2; 4,5 y 6,8). Se alcanzó como resultados, que los perfiles de disolución de las formulaciones valoradas presentaron comportamientos semejantes a los diferentes pH, eximiendo más del 85% de activo en 15 minutos en los tres medios de disolución, no siendo necesario el cálculo con el modelo matemático del factor de similitud (f_2). Se concluyó mencionando que la cinética de disolución de los comprimidos de Lamotrigina 25 mg analizados, demostraron un comportamiento *in vitro* parecido a los de la formulación innovadora.

Guerrero F⁸ llevo a cabo un tema de investigación en Ecuador que consistió en determinar la intercambiabilidad terapéutica de cápsulas de Fluconazol expendidas en dicho territorio en función a su innovador Diflucan. Se usó el método de recolección de datos la espectrofotometría UV. Se desarrollaron perfiles de disolución en tres diferentes medios para cuatro diferentes productos multifuentes (A, B, C y D) en tres medios diferentes a pH de 1,2; 4,5 y 6,8, el trabajo concluyó determinando que los productos multifuentes A y D son intercambiables con valores de $f_2 = 59,21$ y $f_2 = 50,37$ respectivamente y por otro lado los productos multifuentes B y C no son intercambiables frente a su innovador ya que se obtuvieron valores $f_2=31,33$ y $f_2=34,49$ respectivamente.

Sarheed O⁹ realizó una investigación cuyo objetivo fue tantear la equivalencia terapéutica *in vitro* de comprimidos de Cefuroxima Axetil disponibles en Emiratos Árabes Unidos en función al medicamento de referencia. Para la recolección de datos se calificó los perfiles de liberación de dichas formulaciones empleando el

aparato 2 (paletas) tomando como referencia a las monografías oficiales. Los resultados demostraron que las formulaciones tanteadas se liberan prontamente con más del 85% en 30 minutos, de tal manera que se reflejó similitud en los medios de pH 4,5 y 6,8 pero no en el medio pH 1,2; lo cual se atribuyó a la variedad de excipientes presentes en las formulaciones evaluadas. El estudio concluyó describiendo que las formulaciones tanteadas no se desempeñan con las perspectivas de la bioexención para activos de clase II.

Huamaní A¹⁰ realizó una investigación en la Universidad Nacional Mayor de San Marcos con la finalidad de tasar la equivalencia *in vitro* de tres medicamentos de Rifampicina 300 mg cápsulas comercializadas en territorio Peruano mediante el uso del modelo matemático del factor de similitud. Para dicha investigación desarrolló perfiles de disolución en tres medios diferentes (pH 1,2; pH 4,5 y pH 6,8), la metodología para la recolección de datos fue por espectrofotometría UV, llegándose a concluir que ningún medicamento llega a ser equivalente *in vitro* en función al medicamento innovador ya que el cálculo de factor de similitud tuvo como resultados valores que están por debajo de las especificaciones, es decir ningún medicamento llegó a superar el valor de 50.

Abad V y Quispe G¹¹ ejecutaron un tema de investigación con el objetivo de evaluar la intercambiabilidad de tres medicamentos de Amoxicilina 500 mg cápsulas de origen multifuente, expendidos en la ciudad de Lima y establecer la posibilidad de intercambiabilidad de tres medicamentos multifuentes de Amoxicilina 500 mg cápsulas. En el estudio se determinó los perfiles de disolución en tampones de pH 1,2; 4,5 y 6,8). Se requirió el uso del factor de similitud (f_2) donde se consiguió resultado de (f_2) para los medicamentos multifuentes seleccionados de Amoxicilina, la formulación B en el medio de pH 4,5 alcanzó un valor de (f_2) de 42,23; incumpliendo con los requisitos, la formulación A se liberó más del 85% en 15 minutos en los tres medios a pH 1,2; 4,5 y 6,8 cumpliendo así su intercambiabilidad con el innovador. Mientras el multifuente C a pH 1,2 y 6,8 se liberó más del 85 % en 15 minutos mientras a un pH 4,5 se liberó más lentamente por lo que se realizó el cálculo de (f_2) consiguiéndose un valor de 56,15. En consecuencia se demostró la intercambiabilidad de las formulaciones multifuentes A y C de Amoxicilina.

Salirrosas D¹² realizó una investigación en Trujillo cuyo objetivo fue tantear la equivalencia terapéutica entre dos medicamentos multifuentes (A y B) de

Ibuprofeno 600 mg tabletas y la formulación innovadora innovador Motrin, en dicho estudio se desarrollaron las curvas de disolución en tres diferentes medios de disolución a pH de 1,2; 4,5 y 6,8. Se calculó el factor de similitud (f_2) para establecer equivalencia *in vitro*, en el cual se determinó que, el medicamento multifuente (A) obtuvo mejores resultados con valores de pH 1,2 ($f_2=69$); pH 4,5 ($f_2=60$) y pH 6,8 ($f_2=66$) frente al multifuente (B) con resultados a pH 1,2 ($f_2=50$); pH 4,5 ($f_2=49$) y pH 6,8 ($f_2=37$), concluyendo que el medicamento multifuente (A) es intercambiable con su medicamento innovador.

Ledezma M¹³ ejecutó una investigación en Trujillo titulado “Equivalencia de los perfiles de disolución de Doxiciclina Hiclato en cápsulas de 100 mg de liberación inmediata innovador y multifuente de mercado nacional”, la finalidad del estudio fue evaluar la intercambiabilidad entre las curvas de disolución de Doxiciclina Hiclato de dos medicamentos multifuentes de laboratorio nacional y Vibramicina. En la indagación se calificaron los perfiles de disolución de dos medicamentos multifuentes A y B y su medicamento innovador Vibramicina, en tres medio de disolución a pH 1,2; pH 4,5 y pH 6,8. Se calculó el factor de similitud (f_2) para establecer equivalencia y se determinó a que mejor modelo cinético pertenece. Se determinó como mejor modelo cinético al de Weibull. Los datos de (f_2) calculados para el multifuente A fueron: pH 1,2 ($f_2= 36$), pH 4,5 ($f_2=46$) y pH 6,8 ($f_2=40$), no cumpliendo equivalencia ya que los valores no superan a 50. Para el caso del multifuente B los números de f_2 en los tres medios de disolución fueron convenientes ya que se consiguieron números mayores a 50. El trabajo de investigación llegó a la determinación que la caracterización de los perfiles de disolución de Doxiciclina Hiclato del medicamento multifuente B son similares con el medicamento innovador; en tal sentido, se demuestra la intercambiabilidad terapéutica.

Ccollana J¹⁴ realizó un trabajo de investigación cuyo objetivo fue evaluar la equivalencia terapéutica *in vitro* de medicamentos multifuentes de Cefuroxima 500 mg tabletas y el medicamento innovador Zinnat, por medio de la ejecución de perfiles de disolución en tres medios de disolución, pH 1.2; pH 4,5 y pH 6,8. El estudio utilizó la metodología para la recolección de datos por espectrofotometría UV. Como consecuencia se consiguió que todas las formulaciones tantedas cumplen con los ensayos de calidad, se consiguieron números de factor de similitud superiores a 50 para el multifuente A en los tres medios utilizados, y solo

en el medio de pH 6,8 para el multifuente B. El trabajo de investigación determinó que el medicamento multifuente A es equivalente terapéutico “*in vitro*” frente al medicamento innovador Zinnat.

Melgar Y¹⁵ realizó un estudio de Intercambiabilidad terapéutica con el objetivo de determinar la intercambiabilidad terapéutica entre Atenolol genérico y el medicamento innovador Ternormin. En el desarrollo de estudio se utilizó la técnica de evaluación de disolución de ambos medicamentos en tres distintos medios de disolución a pH 1,2; 4,5 y 6,8 empleando el factor de similitud para establecer la intercambiabilidad según las recomendaciones de la OMS Y FDA. Se calculó los porcentajes de disolución en diferentes tiempos de muestreo y se cuantificó el analito por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), dando como resultados que los valores de f_2 fueron menores a 50 en los tres medios, pH 1,2 ($f_2=22,05$); pH 4,5 ($f_2=41,23$) y pH 6,8 ($f_2=39,55$) lo cual se concluyó que los medicamentos en cuestión no son intercambiables.

Huamanrimachi E¹⁶ realizó un estudio cuyo objetivo fue determinar la intercambiabilidad terapéutica entre la Isoniazida genérica y el medicamento innovador Isoniazid 100 mg tabletas mediante la elaboración de perfiles de disolución, en el cual se determinó los porcentajes disueltos en tres medios de disolución de pH diferente (1,2; 4,5; 6,8). Se hizo necesario la comparación de los perfiles de disolución de cada uno de los medicamentos y el cálculo del factor de similitud (f_2) para establecer la intercambiabilidad terapéutica. La cuantificación del principio activo fue realizada empleando la metodología por espectrofotometría UV-Visible. Obteniendo como resultados de similitud mayores a 50 cumpliendo con los requisitos en los tres diferentes medios de disolución pH 1,2 ($f_2=75$); pH 4,5($f_2=87$) y pH 6,8 ($f_2=67$), el trabajo de investigación determinó que el medicamento multifuente de Isoniazida y el medicamento innovador Isoniazid son intercambiables terapéuticos.

Cárdenas J¹⁷ realizó un estudio de intercambiabilidad con el objetivo de determinar la intercambiabilidad terapéutica entre Metformina genérica y el medicamento innovador Glucophage comprimido recubierto de 875 mg. El estudio utilizó como metodología el ensayo *in vitro* mediante la comparación de los perfiles de disolución de ambos medicamentos en tres distintos medios de disolución a pH 1, 2; pH 4,5 y pH 6,8. La ponderación del activo se tanteó utilizando la metodología por espectrofotometría UV-VIS y las consecuencias obtuvieron valores de (f_2)

menores a 50 en los tres medios de disolución, pH1, 2 ($f_2=21$); pH 4,5($f_2=25$) y pH 6,8($f_2=42$). La síntesis de la investigación concluyó determinando que no cumplen con el criterio de intercambiabilidad terapéutica entre las formulaciones multifuentes de Metformina y el medicamento innovador Glucophage.

2.2. Marco conceptual

2.2.1. Medicamento multifuente

Formulaciones farmacéuticas elaboradas por diversos laboratorios que son equivalentes farmacéuticos, es decir, contienen idéntica cantidad de IFA (ingrediente farmacéutico activo) con igualdad de forma farmacéutica y están destinadas a ser administrados por la misma vía cumpliendo con las exigencias establecidas en las monografías oficiales en cuanto a su identidad, potencia y calidad. Las formulaciones multifuentes que demuestran equivalencia *in vivo* o *in vitro* según corresponda, se estiman terapéuticamente intercambiables a la formulación innovadora¹⁷.

2.2.2. Medicamento innovador

Es el medicamento que es resultado de una investigación contemplando controles y ensayos clínicos y pre clínicos, es aquel medicamento que fue autorizado por primera vez en su país de origen y que esta satisfactoriamente documentado acerca de su calidad, seguridad y eficacia. Los laboratorios farmacéuticos que realizan estas investigaciones se convierten en el dueño exclusivo de la patente de la formulación del medicamento hasta por 20 años¹⁸.

2.2.3. Medicamento intercambiable

Medicamento que es intercambiable a la formulación innovadora y que mediante estudios *in vivo* o *in vitro* puede llegar a ser intercambiable con este en la práctica terapéutica. Para algunas formulaciones, la intercambiabilidad es adecuadamente demostrada por la implementación de las Buenas Prácticas de Manufactura y evidencia su aceptación en las delimitaciones establecidas de las monografías oficiales¹⁸.

2.2.4. Equivalentes farmacéuticos

Dos formulaciones farmacéuticas son equivalentes siempre en cuando la concentración del IFA sea idéntica, contenidos en la misma forma farmacéutica, destinados a ser administrados por la misma vía y cumplen con los requisitos de

calidad establecidos en las monografías oficiales. Sin embargo la equivalencia farmacéutica no necesariamente implica equivalencia terapéutica ya que diferencias en los excipientes y/o cambios en el proceso de manufactura y algunas otras variables pueden determinar disparidades en el comportamiento de las formulaciones¹⁸.

2.2.5. Equivalentes terapéuticos

Es aquel equivalente farmacéutico que después de la administración en la misma dosis molar, sus efectos con respecto a la eficacia y seguridad serán esencialmente los mismos. Esto puede demostrarse por estudios de equivalencia apropiados como farmacocinéticas, farmacodinámicos, estudios clínicos o estudios *in vitro*¹⁸.

2.2.6. Biodisponibilidad

Se define como la velocidad y cantidad con la cual el IFA es absorbido desde la forma farmacéutica y se encuentra disponible en forma inalterada en la circulación sistémica¹⁸.

2.2.7. Bioequivalencia

La equivalencia farmacocinética en relación a la concentración versus el tiempo, es lo que hoy conocemos como bioequivalencia, dos formulaciones son bioequivalentes si no desemejan considerablemente en su biodisponibilidad, es decir, en la velocidad y la cantidad absorbida de principio activo cuando se administran en la misma dosis molar e igual condiciones experimentales¹⁸.

2.2.8. Perfil de disolución

Hace referencia al tanteo experimental de una curva que caracteriza la cinética de disolución de una formulación, el cual se representa gráficamente la concentración expresada en porcentajes liberado en función del tiempo en condiciones controladas¹⁸.

2.3. Bases teóricas

2.3.1. Estudios de equivalencia terapéutica

Son estudios que nos permite inferir la equivalencia terapéutica entre el medicamento multifuente y el de referencia o innovador, empleando metodología de tipo *in vivo* o *in vitro*¹⁹. Los análisis de este tipo pueden ser, estudios de

bioequivalencia que tiene que ver con el comportamiento del organismo, es decir, estudios farmacodinámicos así como también ensayos clínicos y pre clínicos comparativos, los estudios de **bioequivalencia *in vivo*** han sido considerados como los puntos de referencia para la demostración de la intercambiabilidad terapéutica sin embargo, en los recientes 15 años este enfoque cambio gradualmente con el surgimiento de Sistema de Clasificación Biofarmaceutica a (SCB) el cual tiene el respaldo de la FDA¹⁹.

Los estudios de **equivalencia *in vitro*** se conocen o están contemplados por estudios comparativos que corresponden a curvas de disolución del ingrediente activo de la formulación multifuente y del innovador, en donde se determina la cantidad o porcentaje de ingrediente activo disuelto en función del tiempo bajo condiciones de temperatura controlada, pH controlada, así como otros requisitos que nos ayuden entender y comparar las características de liberación del principio activo contenido en una forma farmacéutica solida oral de liberación inmediata¹⁹.

Para estas formulaciones multifuentes se utilizan curvas comparativas en relación a sus perfiles de disolución así como también a los perfiles de las formulaciones innovadoras, a disimilitud de las investigaciones farmacocinéticas, farmacodinámicas y clínicos comparativos los cuales se realizan de manera *in vivo*, con el motivo de documentar la equivalencia terapéutica entre la formulación farmacéutica multifuente y la formulación farmacéutica innovadora, que posee estudios clínicos y farmacéuticos y es usado como patrón de referencia.

La **bioexención** es la alternativa al estudio de bioequivalencia *in vivo* por medio de la demostración de la demostración de equivalencia terapéutica *in vitro* para un determinado grupo de medicamentos que reúnen los requisitos exigidos por el Sistema de Clasificación Biofarmaceutica (SCB). Las bioexenciones implican demostrar la equivalencia terapéutica realizando pruebas *in vitro* que consisten en el desarrollo y comparación de perfiles o cinéticas de disolución de un producto multifuente y su innovador respectivamente. Hoy en día los procesos de bioexención se utilizan muy seguido por los países de alta vigilancia sanitaria de tal manera que la OMS ya tiene disponible los procedimientos y recomendaciones para la realización de los análisis correspondientes para dicho proceso²⁰.

En casos prácticos esta metodología representa virtudes sobre los estudios *in vivo* ya que representa una menor variabilidad, el control y las probabilidades de detectar diferencias entre formulaciones farmacéuticas se engrandecen. Además

el uso de recursos humanos para la investigación son innecesarios, hecho que descarta la posibilidad de tener efectos tóxicos a futuro en los voluntarios por reacciones adversas medicamentosas (RAMs).

2.3.2. Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB)

Su surgimiento en el año 1995 tuvo como objetivo clasificar a las IFAs (ingrediente farmacéutico activo) en relación a sus características biofarmaceuticas, es decir, a su solubilidad acuosa y su permeabilidad a través de la membrana gastrointestinal. Las organizaciones reguladoras de medicamentos y las autoridades en la salud han utilizado al SCB como un instrumento regulador para suplir investigaciones de bioequivalencia *in vivo* por estudios de disolución *in vitro* de formas farmacéuticas sólidas de liberación inmediata que serán administradas por vía oral. Cuando la clasificación del IFA se combina con la disolución de la formulación, el SCB toma en cuenta tres factores que comandan la cinética y la cantidad de activo liberado, las cuales son la disolución, solubilidad y permeabilidad. Según la SCB los IFA se clasifican de la siguiente manera²⁰.

- Clase I: Alta solubilidad - Alta permeabilidad
- Clase II: Baja solubilidad - Alta permeabilidad
- Clase III: Alta solubilidad - Baja permeabilidad
- Clase IV: Baja solubilidad - Baja permeabilidad

Los pasos limitantes de la absorción intestinal humana son:

- Clase I: velocidad de vaciamiento gástrico
- Clase II: Disolución *in vivo*
- Clase III: Permeabilidad
- Clase IV: Disolución *in vivo* /Permeabilidad

Dentro de los **factores del sistema de clasificación biofarmacéutica** se considera con respecto a la **solubilidad** que, una formulación se disuelve **muy rápidamente** siempre en cuando más del 85% de principio activo contenido se libera en menos de 15 minutos, usando el aparato n° 02 (paletas) a 75 revoluciones por minuto (rpm) o usando el aparato n° 01 (canastillas) a 100 rpm en un medio de disolución con un volumen de 900 mililitros o menos²¹. Por otra parte una formulación se disuelve **rápidamente** cuando más del 85% del principio activo contenido se libera en 30 minutos usando el aparato n° 02 (paletas) a 75

revoluciones por minuto (rpm) o usando el aparato n° 01 (canastillas) a 100 rpm en un medio de disolución con un volumen de 900 mililitros o menos. Para dicha determinación se hace uso de los siguientes medios de disolución: solución de ácido clorhídrico (HCl) a pH 1,2; buffer acetato a pH 4,5 y buffer fosfato a pH 6,8²¹.

2.3.3. Evaluación de la bioexención de acuerdo al sistema de clasificación biofarmacéutica (SCB)

Para llevar a cabo la bioexención, las formulaciones farmacéuticas en estudio deben pertenecer a una misma categoría del SCB y los estudios de disolución se deben realizar en idénticas condiciones experimentales. Existen algunos criterios exigidos por la OMS que todo medicamento multifuente debe de cumplir para que sea considerado apto para la bioexención tales como la solubilidad y permeabilidad de su ingrediente activo, la similitud de los perfiles de disolución y los excipientes utilizados en su formulación. La autoridad reglamentaria opta por la bioexención cuando se cumplan los criterios basado en la clasificación biofarmaceutica y en el desarrollo comparativo de los perfiles de disolución²².

Los **medicamentos de clase I** son aquellos cuyos ingredientes farmacéuticos son altamente soluble y altamente permeables deben de cumplir con lo siguiente para optar a la bioexención: a) si el medicamento innovador y el multifuente se disuelven rápidamente ($\leq 85\%$ disuelto en 15 minutos) se consideran equivalentes sin necesidad de calcular el factor de similitud; b) si la curva de liberación del medicamento multifuente es similar a su innovador en los medios de disolución establecidos²².

Los **medicamentos de clase II** son aquellos con baja solubilidad y alta permeabilidad se consideran aptos para la bioexencion si cumplen lo siguiente: a) que tanto el innovador como el multifuente se disuelven rápidamente en soluciones a pH 6,8; b) que según el cálculo del factor de similitud entre el medicamento multifuente y el de referencia en diferentes soluciones amortiguadores (pH 1,2; pH 4,5 y pH 6,8) sean mayores a 50²².

Los **medicamentos de clase III** son aquellos que tienen alta solubilidad y baja permeabilidad califican para entrar a estudios de bioexención siempre en cuando: a) que el medicamento multifuente como el de referencia son de muy rápida disolución ($\leq 85\%$ disuelto en 15 minutos); b) que tanto los excipientes utilizados

en el medicamento referente e innovador sean similares en la formulación y no afecten la biodisponibilidad de los mismos²².

De acuerdo con el SCB el Topiramato es un fármaco muy soluble en agua teniendo cualidades de clase III, de decir este fármaco es muy soluble pero baja permeabilidad. El fármaco de referencia seleccionado es el Topamac 50 mg tabletas recubiertas el cual es producido por el laboratorio Johnson & Johnson.

2.3.4. Evaluación y comparación de los perfiles de disolución

La disolución de un medicamento es imprescindible para su absorción y posterior respuesta farmacológica, el objetivo de la disolución es que el fármaco se libere lo más cerca al 100 % y que la velocidad de liberación sea uniforme y clínicamente significativo. La liberación *in vitro* de un fármaco depende de sus cualidades fisicoquímicas, de los coadyuvantes empleados en su formulación y de la tecnología utilizada para su manufactura. Los análisis son desarrollados tratando de aparentar el medio fisiológico a la cual el fármaco estará expuesta tras su administración de tal manera que los resultados conseguidos pretendan deducir la correlación *in vivo-in vitro* de las formulaciones en análisis²³.

Los parámetros a controlar y dar seguimiento dentro de un análisis de disolución incluyen a la temperatura, la velocidad y método de agitación, tiempo de disolución, volumen y tipo de medio de disolución. La temperatura del ensayo debe estar a 37°C +/- 0,5 °C ya que imita a la temperatura del organismo humano, las velocidades de agitación más usadas son de 50, 75 y 100 revoluciones por minuto, le método de agitación está señalada por la monografías oficiales y vigentes, los cuales pueden ser el aparato 1 o aparato 2 (canastillas y paletas respectivamente), el tiempo de disolución para formas farmacéuticas de liberación inmediata pueden ser entre 30, 45 y 60 minutos, el volumen del medio generalmente es de 900 mililitros aunque también se puede usar 500 o 1000 mililitros, finalmente la naturaleza del medio de disolución debe realizarse en medios acuosos con pH entre 1,2 y 6,8, esto ,para simular los fluidos gástricos e intestinales respectivamente, de tal manera que después de las pruebas se seleccione el medio que se ajusta mejor a su solubilidad ²³.

La comparación de las curvas de disolución se llevan a cabo utilizando modelos dependientes o independientes, el cálculo del factor de similitud es un modelo independiente, este modelo ha sido utilizado para estudios comparativos de

perfiles de disolución abarcando a todos los principios activos de liberación inmediata y ha sido aprobado internacionalmente por las organizaciones reguladoras como un criterio para asegurar la similitud de dos perfiles de disolución y por ende la intercambiabilidad de sus productos^{24, 25}.

Si bien los ensayos de disolución se encuentran ampliamente difundidos hoy en día, son escasos y/o nulos los estudios que se han realizado en nuestro país, sobre medicamentos a base de Topiramato y siendo un fármaco de enorme atención clínica por su eficacia en el tratamiento neurológico de las convulsiones, este debe obtener un mejor realce y por tanto una mayor producción que nos permita acceder a estas de una manera más factible.

El **factor de similitud (f₂)** establece una modificación logarítmica del equitativo de la raíz cuadrada del compendio de los errores al cuadrado y es una medida de la similitud entre los perfiles de disolución conseguidas de las formulaciones de prueba y de referencia. Este factor se calcula a partir de la diferencia entre los valores promedio de los perfiles de disolución en cada uno de los tiempos de muestreo y no toma en cuenta las diferencias individuales. Este factor se calcula a partir de la siguiente ecuación:

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

Donde:

n = número de tiempos de muestreo

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

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

El factor de similitud tiene valores comprendidos entre 0 y 100, una formulación farmacéutica cuyo valor es igual o mayor a 50 en relación a su innovador es considerado terapéuticamente intercambiable. El factor de similitud se calcula a partir de la diferencia entre sus valores promedios del porcentaje disuelto entre las formulaciones en análisis (innovador y multifuente) y no toma en cuenta las diferencias individuales.

2.3.5. Cinética de disolución

Existen varios modelos cinéticos que describen la liberación de fármacos a partir de sus formas farmacéuticas. Debido a que los cambios cualitativos y cuantitativos en una formulación, pueden alterar la liberación del fármaco y el rendimiento *in vivo*, se ha buscado la creación de herramientas que faciliten el desarrollo del producto mediante la reducción de la necesidad de bioestudios. De esta manera, el uso de los datos de disolución del fármaco *in vitro* para producir *in vivo* el biodesempeño puede ser considerado como el desarrollo racional de las formulaciones de liberación inmediata y modificada. Dichos modelos se basan en las diferentes funciones matemáticas que describen el perfil de disolución. Una vez que se ha seleccionado la función adecuada se evalúan los perfiles dependiendo de los parámetros derivados del modelo. En estos, se incluye el modelo de orden cero, el de primer orden, el de Higuchi, el de Korsmeyer, entre otros^{25, 26}.

El modelo cinético de **orden cero** es un modelo ampliamente utilizado para sistemas de dosificación que no se desagregan haciendo muy lenta la liberación del fármaco. Para este modelo, se asume que el área de la tableta no cambia considerablemente y que no se forman condiciones de equilibrio material²⁵⁻²⁶. Este es expresado a partir de la siguiente ecuación:

$$(Q_{\infty} - Q) = -K_0(T - T_0) + Q_{\infty}$$

Donde:

Q_{∞}	:	Dosis de principio activo disuelto en tiempo infinito
Q	:	Dosis de principio activo disuelto en cada tiempo
$(Q_{\infty} - Q)$:	Dosis de principio activo remanente
K_0	:	Constante de disolución de orden cero
T_0	:	Periodo de latencia

El modelo cinético de **orden uno** se utiliza para explicar la liberación, absorción y eliminación de algunos fármacos desde matrices porosas, también detalla el comportamiento de las formulaciones solubles en medios acuosos en la que su liberación es proporcional a la cantidad de ingrediente activo excedente en la forma farmacéutica, en tal sentido, la cinética de disolución aminora con el

tiempo^{25, 26}. La liberación de los fármacos que siguen esta cinética se pueden expresar en función la siguiente ecuación:

$$\text{Log}(Q_{\infty} - Q) = \text{Log}Q_{\infty} - \frac{Kd}{2.3}(T - T_0)$$

Donde:

Q_{∞} : Dosis de principio activo disuelto en tiempo infinito

Q : Dosis de principio activo disuelto en cada tiempo

$(Q_{\infty} - Q)$: Dosis de principio activo remanente

K_d : Constante de disolución de primer orden

T_0 : Periodo de latencia

2.3.6. Factores que afectan la velocidad de disolución

Entre los **factores relacionados con el medio de disolución** podemos señalar a la temperatura del medio, la viscosidad del medio y al pH del medio. Estos parámetros son necesarios tomar en cuenta ya que cuando entren en contacto con el fármaco dependerá de su naturalidad para su liberación de su activo, ya que la viscosidad es inversamente proporcional al coeficiente de difusión y la solubilidad es dependiente de la temperatura.

Entre los **factores relacionados con las propiedades fisicoquímicas** están los **dependientes de sólido** donde se encuentra el **polimorfismo**, que es la capacidad de los ingredientes activos para acoger diversas conformaciones espaciales, esto debido a las circunstancias fisicoquímicas específicas en las que se realiza la síntesis *in vitro*. Por ejemplo las conformaciones amorfas presentan una velocidad de disolución más acelerada en comparación a las formas cristalinas y, por tanto, son más fáciles a la absorción. Por otro lado las metodologías usadas para la manufactura de formulaciones en composición amorfa implican regularmente una simplificación del tamaño de partícula, lo cual ayuda al incremento de la velocidad de disolución de estas conformaciones frente a las formas cristalinas²⁷. El **grado de hidratación** en estado anhidra de los ingredientes activos exponen una mayor presteza termodinámica que sus correspondientes hidratos, por lo que coherentemente la forma anhidra tiene una mayor solubilidad y por lo tanto un incremento en la velocidad de disolución en comparación de las formas hidratadas²⁷. El **tamaño de partícula** indica que la

cinética de disolución es directamente proporcional a la superficie específica, si se reduce el tamaño de las partículas primarias de la formulación surge una mayor área superficial del sólido o comprimido en contacto con el medio de disolución, resultando con ello una alta velocidad de liberación del principio activo²⁷.

Respecto a los **factores de formulación**, se ha demostrado que las propiedades de disolución de los fármacos, pueden ser alteradas sustancialmente cuando se mezclan con diversos excipientes o tensioactivos durante el proceso de manufactura, este acontecimiento es reflejado en la variabilidad de la velocidad de liberación del ingrediente activo, por lo tanto, la selección de los excipientes y tensioactivos adecuados así como su correspondencia en la formulación se convierten en factores de gran impacto en un posterior análisis²⁷.

Los **factores que dependen del proceso tecnológico** son de mucha importancia ya que afectan de manera directa a la cinética de liberación de los ingredientes activos, factores tales como la forma de granulación que afecta la superficie, el tamaño, densidad y humedad de los gránulos obtenidos, la fuerza empujada en la compresión de los granulados, los procesos de mezclado e incluso los diversos tipos de maquinaria utilizadas pueden contribuir de forma no deseada a las características del producto final²⁷.

2.4. Marco legal

La guía titulada "Exención de estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia *in vivo* para formas de dosificación oral sólida de liberación inmediata basadas en un sistema de clasificación biofarmacéutica". Esta guía proporciona las sugerencias para requerir los estudios de bioexención de tal manera que se pueda sustituir los estudios *in vivo*. Según la guía citada los estudios *in vitro* son realizando empleado el aparato n°1 (canastillas) a 100 revoluciones por minutos (rpm) y el aparato n°2 (paletas) a 50 rpm, utilizando 500 mililitros o 900 mililitros de tres diferentes medios de disolución tales como: ácido clorhídrico 0,1N; buffer fosfato pH 4,5 y un buffer acetato pH 6,8²⁸.

La OMS, recomienda realizar la exhibición de la intercambiabilidad terapéutica y la declaración de la intercambiabilidad de todas las formulaciones multifuentes que cumplan con los requisitos establecidos por el SCB. Juntamente, encarga estatuir los criterios primarios para la ejecución de los estudios *in vivo* e *in vitro* garantizando una posible intercambiabilidad de las formulaciones multifuentes.

En el anexo n°7 del informe técnicos N° 937 de la OMS, establece los requisitos necesarios y aceptables para la ejecución de los estudios *in vivo* e *in vitro* para llevar a cabo una posible intercambiabilidad de formulaciones farmacéuticos multifuentes. Esta guía señala que las formulaciones farmacéuticas multifuentes, deben ser comercializados, expendidos y administrados siempre en cuando exista evidencia y demostración y posterior aprobación por la autoridad nacional de cada país, en tal sentido, las autoridades reguladoras y competentes debe exigir documentación necesaria, confiable y trazable que asegure que la formulaciones farmacéuticas multifuentes reúnan las disposiciones de las Buenas Prácticas de Manufactura²⁸.

La OMS establece la aplicación de la bioexención basada en la clasificación de la SCB tanto los ingredientes activos de la clase I y III además permite que las formulaciones que contienen IFAs de clase II sean aptos para solicitar la bioexención, siempre en cuando, se disuelva rápidamente a un buffer acetato a pH 6,8 y presenten similares curvas de disolución en los tres medios de ácido clorhídrico pH 1,2, buffer fosfato a pH 4,5 y buffer acetato pH6²⁸.

En el año 2009 un 26 de noviembre se consiente la Ley N° 29459 – Ley de los productos farmacéuticos, dispositivos médicos y productos sanitarios, en donde el artículo 10°, exige de manera gradual estudios de intercambiabilidad terapéutica para la inscripción y reinscripción de las formulaciones farmacéuticas multifuentes en el registro sanitario de la DIGEMID, todo esto en base a las recomendaciones dadas por la OMS³⁰.

El Decreto supremo N° 016 – 2011 S.A ordena la reglamentación para el registro, control y vigilancia sanitaria de productos farmacéuticos, dispositivos médicos y productos sanitarios en donde el artículo n°40 indica que, para la inscripción y reinscripción del registro sanitario de las especialidades farmacéuticas se debe documentar entre otras exigencias, estudios de equivalencia para demostrar una posible intercambiabilidad terapéutica³⁰.

En el año 2018 un 15 de setiembre se acepta la regulación de la intercambiabilidad terapéutica de formulaciones farmacéuticas, en función al Decreto Supremo N° 024 – 2018 – SA, esta ordenanza permite garantizar la eficacia, seguridad y calidad de las formulaciones multifuentes, evidenciando ser equivalentes terapéuticos con la formulación de referencia, en dicho reglamento se enlistaron cinco principios activos iniciales para la exigencia de estudios *in vitro* y solo dos

para estudios *in vivo*, actualmente se enlistaron 19 principios activos nuevos en donde se encuentra el Topiramato motivo por el cual se propuso en este trabajo de investigación, realizar su ejecución del estudio *in vitro* para demostrar una posible intercambiabilidad terapéutica con su formulación innovadora.

III. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1. Lugar de ejecución

Esta investigación fue ejecutada en el laboratorio de control fisicoquímico del Instituto Quimioterápico S.A–IQFARMA en el departamento de Lima–Perú.

3.2. Definición de la población y muestra

3.2.1. Población

Tabletas recubiertas de dos medicamentos multifuentes de Topiramato 50 mg y el innovador Topamac, recopilados en la base de datos del observatorio peruano de formulaciones farmacéuticas de la DIGEMID, adquiridos en farmacias de la ciudad de Lima.

3.2.2. Muestra

- **Medicamento innovador:** 100 tabletas recubiertas de Topamac® de 50 mg de un solo lote, fabricado por el laboratorio Johnson & Johnson.
- **Medicamentos multifuentes:** Se procedió a realizar un muestreo no probabilístico por conveniencia de medicamentos multifuentes de Topiramato 50 mg tabletas recubiertas, obtenidas en la base de datos del observatorio peruano de productos farmacéuticos de la DIGEMID.
- **Medicamento multifuente A:** 100 tabletas recubiertas de Topiramato de 50 mg de dos lotes diferentes, fabricados pro e laboratorio MEDROX S.A
- **Medicamento multifuente B:** 100 tabletas recubiertas de Topiramato de 50 mg de dos lotes diferentes, fabricados por el laboratorio IQFARMA S.A
- **Estándar :** Se usó como estándar al Topiramato tipo A con una pureza de 99.8 % tal cual proporcionado por el laboratorio IQ FARMA S.A

3.3. Metodología y recolección de datos

3.3.1. Ensayos de control de calidad

Se realizaron los análisis de uniformidad de masa, identificación, dosaje, disolución y uniformidad de unidades de dosificación a todas las formulaciones en estudio según la monografía oficial de la farmacopea de los Estados Unidos (USP 43- NF 38), previa al desarrollo de los perfiles de disolución.

3.3.2. Desarrollo de los perfiles de disolución

La metodología utilizada para la cuantificación del ingrediente activo fue la cromatografía líquida de alta eficiencia (HPLC).

Para realizar el ensayo se usaron dos lotes de los medicamentos multifuentes y uno del innovador, desarrollando cada curva de disolución con doce tabletas por formulación en los diferentes medios de disolución preparados según esta establecido en la USP 43- NF-38. Este análisis se realizó en un disolutor marca Electrolab modelo EDT-O8LX, conformado por catorce vasos.

La concentración liberada versus el tiempo fue caracterizada tomando en cuenta hasta un punto adicional después de que el medicamento innovador alcance el 85 % de principio activo disuelto en los tres medios de disolución establecidos.

a. Condiciones de disolución

Las condiciones experimentales deben ser idénticas para la formulación multifuente y para la formulación innovadora, se enumeran las siguientes condiciones operativas.

- Disolutor : Conformado por catorce vasos
- Aparato : 2 (paletas)
- Medio de disolución : Buffer pH 1,2;4,5 y 6,8 respectivamente
- Velocidad : 50 rpm
- Tiempo de muestreo : 2,4,6,8,10,15,20,30,40 y 50 minutos
- Volumen del medio : 900 mililitros
- Temperatura : 37 +/- 0,5 °C

Los tiempos de muestreo se seleccionan tomando en cuenta las recomendaciones establecidas por las guías de estudios de intercambiabilidad terapéutica para formulaciones farmacéuticas multifuentes brindadas por la OMS. En consecuencia

la recolección las muestras se debe realizar en un número significativo para poder caracterizar las curvas de disolución, empleando como mínimo cuatro tiempos de muestreo, sin contemplar el tiempo cero. Los tiempos de muestreo deben ser idénticos para todas las formulaciones farmacéuticas en estudio.

b. Condiciones cromatográficas

- Equipo : Cromatografo líquido LaChrom Elite
- Columna cromatografía : L1; 250 mm x 4,6 mm (5 µm)
- Detector : índice de refracción a 50 °C
- Temperatura de columna : 30 °C
- Flujo : 1,0 mL/min
- Volumen de inyección : 100 µL
- Tiempo de corrida : 10 minutos
- Fase móvil : Solución de agua y acetonitrilo (1:1)

c. Tratamiento del estándar de referencia

Se pesó aproximadamente 23 miligramos de Topiramato estándar de referencia, el cual se transfirió con mucho cuidado a un matraz volumétrico de 50 mililitros, se adicionó 30 mililitros de medio de disolución, se llevó a sonicar por 10 minutos, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se llevó a volumen con medio de disolución. Luego se transfirió tres mililitros de la solución anterior a un matraz volumétrico de 25 mililitros y se llevó a volumen con medio de disolución para finalmente homogenizar y filtrar.

d. Tratamiento de la muestra

Una vez iniciado el análisis y de acuerdo a los tiempos de muestreo establecidos, de cada vaso de disolución se tomaron alícuotas de 5 mililitros haciendo la reposición de 5 mililitros con cada medio de disolución atemperada a 37°C +/- 0,5 °C. Las muestras fueron filtradas directamente e individualmente a través de un porta filtro conteniendo papel de filtro de celulosa sin realizar diluciones.

e. Cálculo de porcentaje de disolución

Una vez finalizado el análisis, se realizó el cálculo de la concentración liberada en cada tempo de muestreo establecido, usando la siguiente ecuación.

Cálculos:

$$X = \frac{Amp}{Ast} \times \frac{Wst}{50} \times \frac{3}{25} \times \frac{Pot\%t/c}{100} \times \frac{900}{50} \times 100$$

Donde:

- X : Porcentaje de Topiramato disuelto por tableta
- Amp : Área de la muestra
- Ast : Área del estándar
- Wst : Peso del estándar en miligramo
- Pot % t/c : Potencia del estándar de referencia

3.4. Tipo de investigación

Esta investigación es considerada de tipo descriptiva, debido que se está evaluando el proceso de disolución de las formulaciones multifuentes e innovador en tres diferentes medios de disolución, teniendo en cuenta el cálculo de porcentaje disuelto en función al tiempo³¹.

3.5. Diseño de investigación

Pre experimental con dos grupos³¹.

G_M X O_M f₂>50

G_I X O_I f₂>50

Donde:

G_M : Grupo de la formulación farmacéutica multifuentes

G_I : Grupo de la formulación farmacéutica innovadora

O_M : Dosis (%) disuelto en función del tiempo de la formulación multifuente

O : Dosis (%) disuelto en función del tiempo de la formulación innovador

X : Medio de disolución a diferente pH (1,2; 4,5 y 6,8)

Nota: El medio de disolución no se manipulará premeditadamente para tantear el efecto, solo es parte de la metodología del perfil de disolución.

Hi : Existe intercambiabilidad terapéutica entre el Topiramato tabletas recubiertas de 50 mg formulación farmacéutica multifuente y la formulación innovadora Topamac.

Ho : Las dos formulaciones multifuentes de Topiramato 50 mg tabletas recubiertas no son terapéuticamente intercambiables *in vitro* con la formulación innovadora Topamac.

Ha : Al menos una de las dos formulaciones multifuentes de Topiramato 50 mg tabletas recubiertas es terapéuticamente intercambiable *in vitro* frente a la formulación innovadora Topamac.

3.6. Análisis de datos

- Se construirá gráficos bivariados de la variación del porcentaje disuelto en función del tiempo, para obtener el perfil de disolución.
- Se calculara la media, desviación estándar y coeficiente de variación para evaluar el porcentaje de disolución
- Los datos obtenidos serán sometidos a análisis estadísticos a través de la prueba de factor de similitud

El factor de similitud se calcula con la siguiente formula:

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

Donde:

n: número de tiempos de muestreo

Σ : Suma de todos los puntos

Rt: Dosis (%) disuelto promedio en el tiempo t del medicamento de referencia.

Pt: Dosis (%) disuelto promedio en el tiempo t del medicamento de prueba.

Interpretación: Un valor de f_2 entre 50 y 100 sugiere que los dos perfiles de disolución son similares o equivalentes.

IV. RESULTADOS

Tabla 1. Resultados de los controles de calidad de las diferentes formulaciones de Topiramato 50 mg tabletas recubiertas. Lima 2022.

Ensayo	Identificación	Peso promedio (mg)	Disolución (%)^a	Valoración (%)^b	Uniformidad de contenido^c
Innovador	Conforme	203,4 ± 0,5	101,0 ± 0,4	100,4 ± 0,3	1,9 ± 0,2
Multifuentes A (lote 1)	Conforme	217,2 ± 0,5	100,0 ± 1,1	100,2 ± 0,1	2,8 ± 0,4
Multifuentes A (lote. 2)	Conforme	217,6 ± 0,5	100,0 ± 1,1	100,2 ± 0,1	2,9 ± 0,4
Multifuentes B (lote 1)	Conforme	209,3 ± 0,4	101,0 ± 1,1	100,8 ± 0,4	2,5 ± 0,5
Multifuentes B (lote 2)	Conforme	209,4 ± 0,4	100,0 ± 1,1	100,6 ± 0,3	3,2 ± 0,4

^a (>80% en 40 minutos); ^b (90,0% -110,0%); ^c (AV≤15,0)

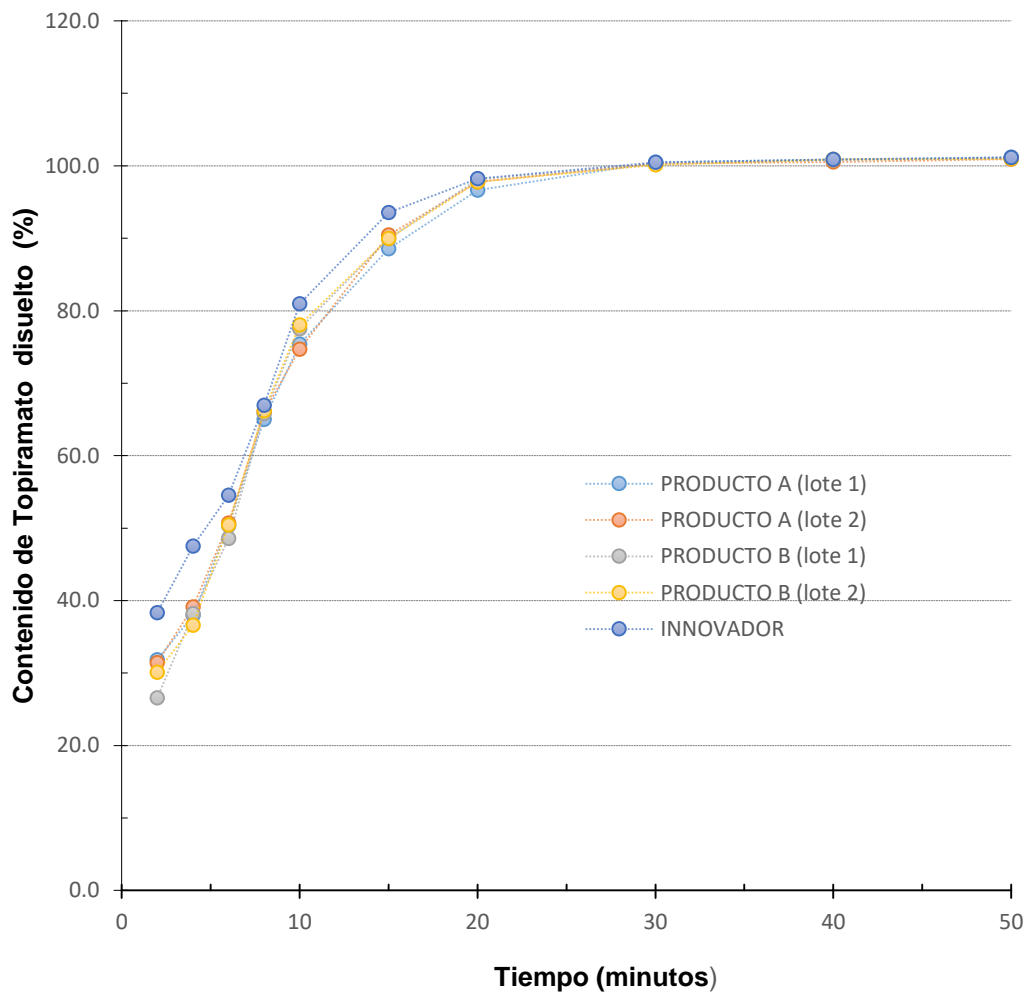


Figura 1. Perfil de disolución de los medicamentos multifuentes A y B de Topiramato 50 mg tabletas recubiertas y el medicamento innovador Topamac, en medio de disolución a pH 1,2. Lima 2022.

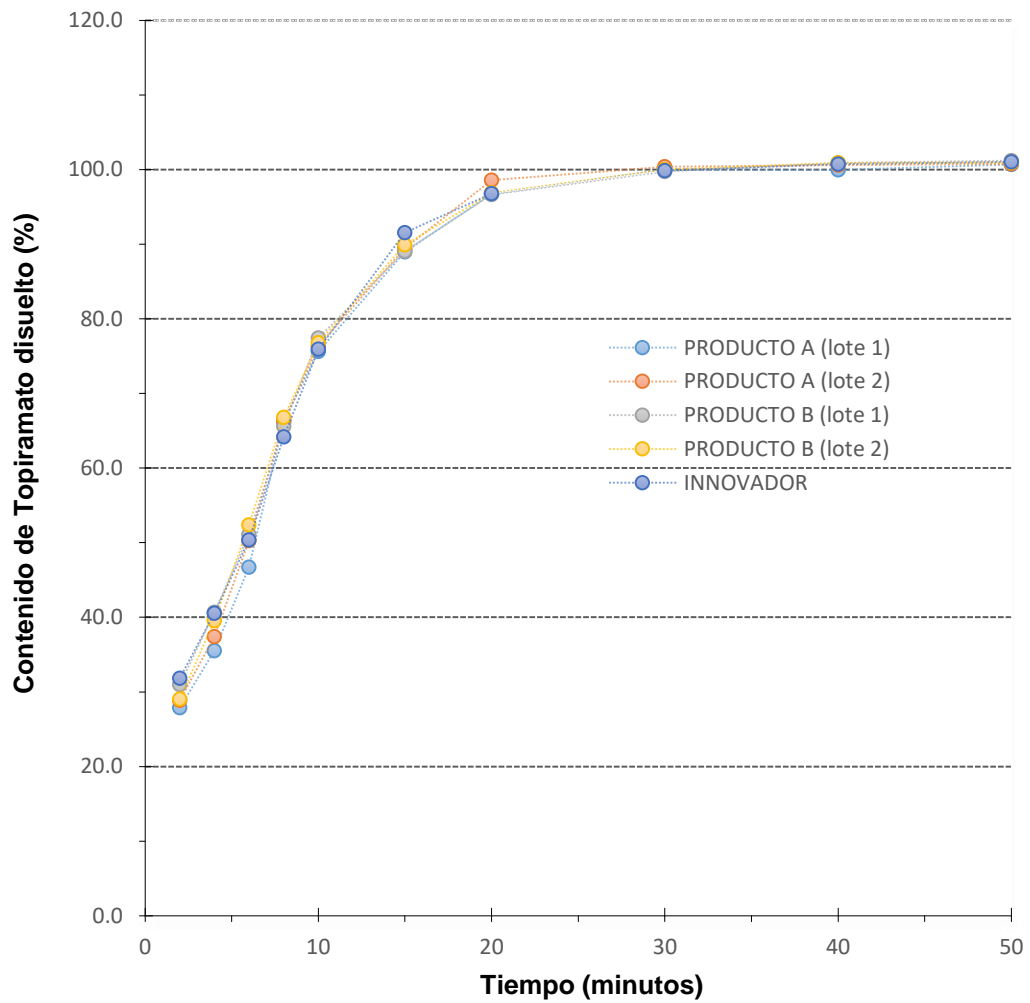


Figura 2. Perfil de disolución de los medicamentos multifuentes A y B de Topiramato 50 mg tabletas recubiertas y el medicamento innovador Topamac, en medio de disolución a pH 4,5. Lima 2022.

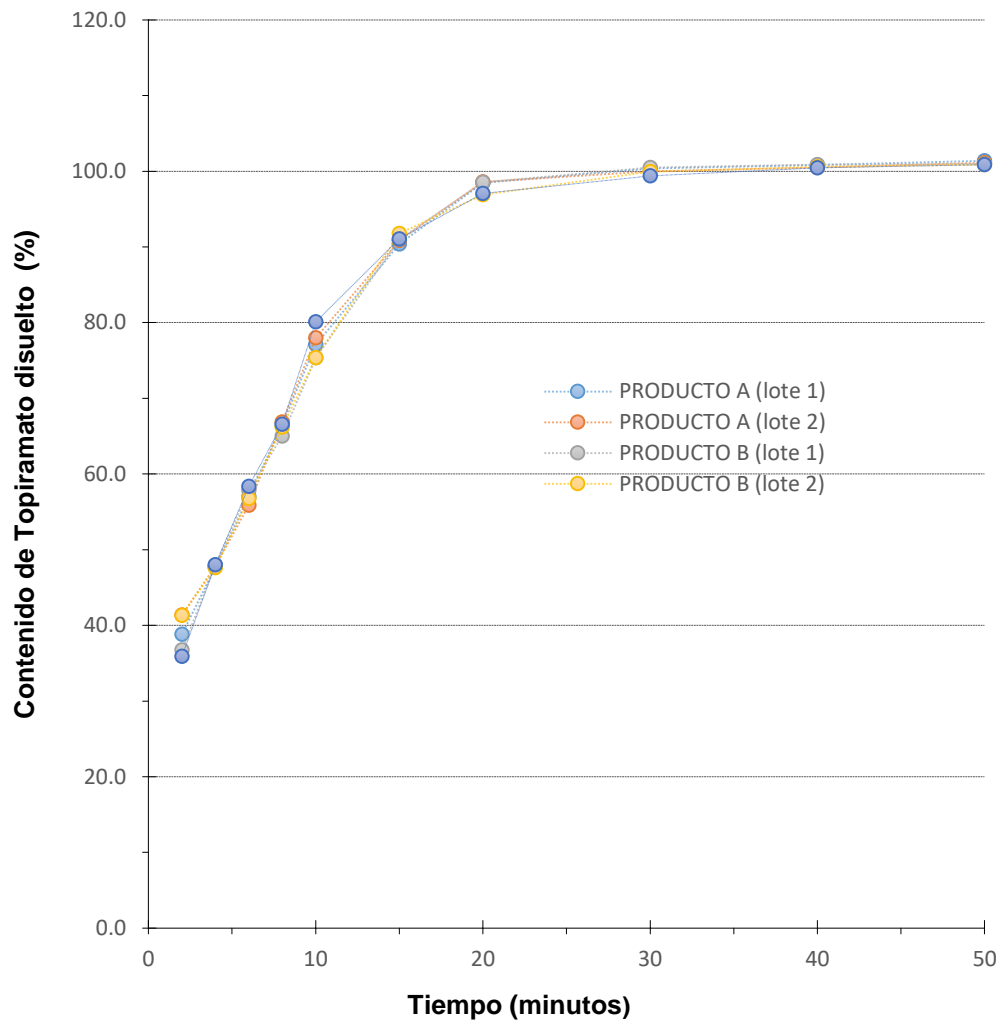


Figura 3. Perfil de disolución de los medicamentos multifuentes A y B de Topiramato 50 mg tabletas recubiertas y el medicamento innovador Topamac, en medio de disolución a pH 6,8. Lima 2022.

Tabla 2. Resultado de factor de similitud (f_2) para los medicamentos multifuentes A y B de topiramato 50 mg tabletas recubiertas, en diferentes medios de disolución establecidos. Lima 2022.

Formulación	Lote	Medio de disolución	Factor de similitud f_2)	Promedio	Conclusión
Multifuentes A	1	pH 1,2	61	63 ± 1,5	Equivalente
	2		64		
Multifuentes B	1	pH 1,2	59	61 ± 1,5	Equivalente
	2		62		
Multifuentes A	1	pH 4,5	68	71 ± 2,5	Equivalente
	2		73		
Multifuentes B	1	pH 4,5	79	77 ± 2,0	Equivalente
	2		75		
Multifuentes A	1	pH 6,8	83	81 ± 2,0	Equivalente
	2		79		
Multifuentes B	1	pH 6,8	78	77 ± 1,0	Equivalente
	2		76		

Tabla 3. Resultados de los parámetros cinéticos de orden cero para los medicamentos multifuentes A y B de Topiramato y el innovador Topamac 50 mg tabletas recubiertas, en diferentes medios de disolución establecidos. Lima 2022.

Formulación	Lote	Medio de disolución	K_0	Promedio	R^2	Promedio
Multifuyente A	1	pH 1,2	3,8068	3,8317 ± 0,1	0,9343	0,9373 ± 0,1
	2		3,8567		0,9403	
Multifuyente B	1		4,0640	4,0082 ± 0,1	0,9215	0,9204 ± 0,1
	2		3,9525		0,9192	
Innovador	-		3,5168	3,5168 ± 0,1	0,9182	0,9291 ± 0,1
Multifuyente A	1		pH 4,5	4,0202	4,0056 ± 0,1	0,9310
	2	3,9911		0,9265		
Multifuyente B	1	3,5747		3,8000 ± 0,1	0,9200	0,9233 ± 0,1
	2	3,8454			0,9579	
Innovador	-	3,8120		3,8120 ± 1,5	0,9573	0,9364 ± 0,1
Multifuyente A	1	pH 6,8		3,3908	3,3675 ± 0,1	0,9607
	2		3,3442	0,9583		
Multifuyente B	1		3,4570	3,3688 ± 0,1	0,9343	0,9595 ± 0,1
	2		3,2807		0,9403	
Innovador	-		3,4157	3,4157 ± 0,1	0,9215	0,9245 ± 0,1

Tabla 4. Resultados de los parámetros cinéticos de primer orden para los medicamentos multifuentes A y B de Topiramato y el innovador Topamac 50 mg tabletas recubiertas, en los tres medios de disolución establecidos. Lima 2022.

Formulación	Lote	Medio de disolución	K_1 (min ⁻¹)	Promedio	R ²	Promedio
Multifuentes A	1	pH 1,2	0,1691	0,1803 ± 0,1	0,9775	0,9715 ± 0,1
	2		0,1915		0,9654	
Multifuentes B	1		0,2011	0,1967 ± 0,1	0,9616	0,9654 ± 0,1
	2		0,1922		0,9692	
Innovador	-		0,2031	0,2031 ± 0,1	0,9182	0,9725 ± 0,1
Multifuentes A	1		pH 4,5	0,1745	0,1925 ± 0,1	0,9692
	2	0,2104		0,9407		
Multifuentes B	1	0,1692		0,1722 ± 0,1	0,9818	0,9835 ± 0,1
	2	0,1752			0,9852	
Innovador	-	0,1775		0,1775 ± 0,1	0,9573	0,9814 ± 0,1
Multifuentes A	1	pH 6,8		0,1640	0,1623 ± 0,1	0,9807
	2		0,1606	0,9818		
Multifuentes B	1		0,1635	0,1667 ± 0,1	0,9806	0,9766 ± 0,1
	2		0,1698		0,9726	
Innovador	-		0,1728	0,1728 ± 0,1	0,9215	0,9843 ± 0,1

V. DISCUSIÓN

Los fármacos antiepilépticos (FAE) son un grupo heterogéneo de compuestos con respecto a su estructura química, mecanismo de acción e indicaciones. Durante las últimas décadas, el vencimiento de las patentes de muchos FAE innovadores ha conducido a la existencia de formulaciones multifuentes para varios de estos. Por ello, en muchos países, para el tratamiento de la epilepsia como en otras áreas de la farmacoterapia se recurre a la utilización de medicamentos antiepilépticos multifuentes. Por tal motivo las organizaciones reguladoras internacionales como la OMS y la FDA mediante procedimientos estandarizados exigen demostración de equivalencia terapéutica *in vitro* (bioexención) a todos los medicamentos multifuentes con sus medicamentos innovadores, a través del desarrollo de perfiles de disolución y pruebas de control de calidad con el fin de asegurar su seguridad, eficacia y calidad^{32,33}.

En tal sentido la presente investigación tiene como propósito determinar la intercambiabilidad terapéutica entre formulaciones de Topiramato 50 mg tabletas recubiertas y el medicamento innovador Topamac, mediante el desarrollo de perfiles de disolución y el cálculo de factor de similitud (f_2), ajustándose a los lineamientos establecidos por la OMS y basándose en el sistema de clasificación biofarmaceutica. Recientemente la OMS extendió la Bioexención a formulaciones farmacéuticas con ingredientes activos pertenecientes a la case III, es decir, aquellos que tiene cualidades de alta solubilidad y baja permeabilidad, dentro de los cuales se encuentra el Topiramato.

Las recomendaciones de las agencias reguladoras así como el Decreto Supremo N° 024-2018-SA se enfocan a la realización de pruebas de control de calidad a todas las formulaciones en cuestión antes de iniciar con el proceso y desarrollo de

la intercambiabilidad terapéutica, para tales fines dichas formulaciones deben cumplir con los requisitos de identificación, valoración, disolución y uniformidad de unidades de dosificación rigiéndose según de las monografías oficiales vigentes. En la tabla 1 se detalla los resultados de ensayos de conformidad en donde se demuestran que las formulaciones cumplen con los criterios de aceptación. Otra recomendación de la OMS indica que en el ensayo de valoración, las formulaciones multifuentes en análisis no deben diferir en +/- 5 % en función al resultado del medicamento innovador, y según los resultados obtenidos las formulaciones multifuentes cumplen con este criterio y por lo tanto esta prueba respalda una de las condiciones de la bioequivalencia (ver tabla 1). Adicionalmente se realizó la prueba de uniformidad de masa en donde se demuestra que tanto los medicamentos multifuentes y el innovador llegan a tener pesos relativamente semejantes ya que no más de dos pesos individuales se desvían del peso promedio en más de 5 % de desviación porcentual y ninguna se desvía en más del doble de dicho porcentaje (ver anexo 2). Estos resultados demuestran que los pesos de los excipientes usados en las formulaciones son relativamente semejantes.

Seguidamente se desarrollaron los perfiles de disolución utilizando la monografía oficial USP 43. Viéndose en la tabla 2 los porcentajes de liberación usando el medio de disolución de ácido clorhídrico (pH 1,2) llegándose a determinar que las formulaciones multifuentes así como el medicamento innovador presentan una disolución muy rápida alcanzando más del 85 % de liberación en 15 minutos.

En la tabla 3, se muestran los porcentajes disueltos usando el medio de disolución de buffer acetato (pH 4,5). Apreciándose también que, las formulaciones multifuentes y el medicamento innovador muestran una liberación muy rápida alcanzando más del 85% en 15 minutos de disolución.

En la tabla 4, se describe los resultados obtenidos del perfil de disolución utilizando un medio de disolución de buffer fosfato (pH 6,8). Obteniéndose porcentajes mayores a 85 % en 15 minutos de disolución para todas las formulaciones analizadas, demostrándose así que, tienen una liberación muy rápida, el cual es una característica principal de los medicamentos pertenecientes a las clase III del sistema de clasificación biofarmaceutica (SCB).

Según los objetivos específicos de esta investigación se procedió a comparar los perfiles de disolución con un cálculo matemático llamado factor de similitud (f_2), de

tal manera que podamos comprobar la similitud de estos medicamentos en estudio para determinar realmente si son intercambiables o no intercambiables. Se observa en la tabla 5 que los productos multifuentes A y B son intercambiables terapéuticamente, ya que de acuerdo a la FDA y la información consignada en la literatura, el producto en análisis debe presentar una similitud superior a 50. Sin embargo teniendo como respaldo lo mencionado por la FDA, todo medicamento multifuente tanto como el medicamento innovador que tengan una liberación mayor a 85% o más de la cantidad declarada del fármaco en 15 minutos usando los tres medios de disolución establecidos, no hace falta el cálculo de factor de similitud, ya que en función a sus perfiles de disolución, se consideran semejantes. En estos casos, el paso limitante de velocidad de la absorción del fármaco es el vaciamiento gástrico, para lo cual es necesario saber que el tiempo de vaciamiento gástrico es de 15 a 20 minutos bajo condiciones de ayuno.

Estos resultados pueden ser contrastados por el estudio realizado por Alcarraz, quien evaluó determinar la intercambiabilidad terapéutica *in vitro* de formulaciones genéricas de Valsartan y su innovador Diovan tabletas de 160 mg, medicamento que pertenece a la clase III de la SCB. Sus resultados demuestran que tanto las formulaciones genéricas como el medicamento innovador tienen una disolución muy rápida, liberándose más del 85% en 15 minutos en los tres medios de disolución establecidas, dentro de sus resultados también se puede apreciar que en los ensayos de uniformidad de masa se muestra que existe una mínima desviación porcentual en función al peso promedio del medicamento innovador cumpliendo con los requisitos de las monografías oficiales³⁴. De la misma manera Huamanrimachi realizó un estudio de intercambiabilidad terapéutica entre dos medicamentos genéricos de Isoniazida y el medicamento innovador Isoniazid 100 mg tabletas, en donde demostró en función a los perfiles de disolución que a los 15 minutos de disolución tanto el innovador como los genéricos ya tenían una liberación de más de 90% de fármaco en los tres medio de disolución establecidos, reafirmando que la Isoniazida al pertenecer a la clase III de la clasificación biofarmaceutica , tiene una disolución muy rápida omitiéndose así el cálculo de factor de similitud ya que se consideran semejantes³⁵. Por otro lado Taipei demostró intercambiabilidad terapéutica entre formulaciones multifuentes de Ciprofloxacino y su medicamento innovador Ciproxina tabletas de 500 mg, en donde se encontraron porcentajes liberados de fármaco mayores al 85% en 15 minutos tanto el medio de disolución a pH 1,2 y 4,5; sin embargo en el medio de

disolución a pH 6,8 se encontraron resultados menores a 25 % de fármaco disuelto en 15 minutos, por lo cual fue necesario el cálculo de factor de similitud donde obtuvo valores mayores a 50 en los tres medio de disolución: pH 1, 2 ($f_2=87$); pH 4, 5 ($f_2=76$) y pH 6, 8 ($f_2=62$) concluyendo así, que los medicamentos en mención son terapéuticamente intercambiables³⁶. A estos resultados se le suman también los estudios realizados en la universidad de Guatemala donde Gandarias determinó la intercambiabilidad terapéutica entre comprimidos de Amoxicilina y su medicamento de referencia, en donde se determinó en función a sus perfiles de disolución que son intercambiables, encontrándose porcentajes mayores a 85 % en 15 minutos, demostrando que pertenece a la clase III de la clasificación biofarmaceutica³⁷. Actualmente no existen estudios publicados sobre equivalencia terapéutica *in vitro* de Topiramato, ya que recientemente fue incluido a la lista de medicamentos de clase III que son aptos para un estudio de bioequivalencia, sin embargo, en la ciudad de Lima, Soto demostró la intercambiabilidad terapéutica entre la atomoxetina medicamento multifuente y el medicamento innovador Strattera donde se obtuvieron cálculos de factores de similitud mayores a 50, necesario para poner en evidencia que, en función a los perfiles de disolución resultantes pueden concluirse que son equivalentes³⁸.

Los conceptos de biodisponibilidad y bioequivalencia están relacionadas estrechamente al desarrollo farmacéutico y particularmente a los procedimientos farmacocinéticos, es decir los procesos de fabricación de las formas farmacéuticas. Se asume que para que un fármaco luego de su administración pueda ejercer su acción, este debe en primer lugar liberarse de la forma farmacéutica, siendo este el paso previo y necesario para su posterior ingreso a la circulación general, y a partir de allí llegar al sitio de acción ejerciendo su efecto³⁹. Dada esta información existen factores que influyen en la biodisponibilidad de un fármaco en donde destacan los factores fisicoquímicos, es decir el pH, la ionización, el tamaño de partículas, los factores farmacotécnicos, es decir, los excipientes utilizados en la formulación. La farmacopea define a los excipientes como toda sustancia a parte del principio activo, que se encuentran en una forma de dosificación, las cuales se han evaluado de manera apropiada en su seguridad y que se incluyen en un sistema de suministro de fármacos para ayudar en su manufactura, para proteger, mejorar la estabilidad, mejorar la biodisponibilidad o la aceptabilidad del paciente. La selección de los excipientes

requiere un balance entre la eficiencia en tiempo, en costo y en desempeño esperando en el producto⁴⁰.

Por ello las agencias reguladoras establecen como requisito fundamental de intercambiabilidad que, para los medicamentos multifuentes con activos que pertenecen a la clase III del sistema de clasificación biofarmaceutica, deben de contener los mismos excipientes en cantidades similares al medicamento innovador, ya que se debe demostrar a la vez que estos no tienen que afectar la velocidad de disolución, ni la velocidad de absorción de los ingredientes activos. Por ello se procedió a comparar los excipientes en la formulación del medicamento innovador y en los medicamentos multifuentes establecidos en su inserto respectivamente (ver el anexo 2). Unos de los excipientes utilizados en la formulación, es la lactosa monohidratada como diluyente, el cual según la literatura, los carbohidratos forman comprimidos demasiado consistentes con lo cual la liberación de los fármacos son relativamente lentos, sin embargo este efecto es limitado por el uso del almidón como agente de desintegración, por lo cual la liberación del activo llega hacer eficiente. En otro estudio se reportó que el estereato de magnesio como lubricante no afecta la disolución siempre en cuando en el proceso de manufactura se utilice en concentraciones menores al 1 %. Este estudio es demostrado por Uzunovic y Vranic, los cuales determinaron el efecto de la concentración del estereato de magnesio sobre las propiedades de disolución de tabletas recubiertas de Ranitidina, en el estudio se puso a prueba dos formulaciones (A y B) que contenían 0.7 % y 1.1% de estereato de magnesio respectivamente, en el desarrollo de los perfiles de disolución se llegó a determinar que la formulación B, el activo tiende a liberarse de manera lenta, y contrario a esto la formulación A obtuvo una disolución muy rápida mostrando diferencias en los perfiles de disolución, concluyendo así, que dicho excipiente altera de manera directa la liberación del activo⁴¹.

Dentro de otros factores que influyen en la velocidad de disolución de los fármacos están los métodos de granulación húmeda y seca. En el primer método, estos producen en general un aumento en la velocidad de disolución de los medicamentos que pertenecen la clase II y clase IV, es decir para los fármacos poco solubles. Por otro lado la granulación por vía seca o por compresión directa es utilizado mayormente con el uso de la celulosa microcristalina, debido a que actúa como un agente diluyente y aglutinante y estos ayudan que lo comprimidos

tengan una dureza dentro de los rangos normales y que después no tengan problemas en la disgregación de los fármacos. Debido a esto la fuerza de compresión de la tabletas influye de manera fundamental ya que se relaciona directamente con al aumento de unión de partículas que causan aumento en la dureza y en consecuencia una reducción en la penetración del solvente al que está expuesto.

Al realizar la cinética de disolución, a través de la linealización de las curvas de disolución, se pudo determinar a través de los resultados respectivos de coeficientes de Pearson (r^2), que el modelo cinético que mejor se ajusta al Topiramato es el modelo cinético de primer grado en los tres medios diferentes establecidos, ver la tabla 6 y 7. El modelo cinético de primer orden es usado para describir la liberación y absorción de los fármacos, es decir, es un modelo independiente que expone a un fármaco en un medio de disolución y este varía su proceso de liberación en función a la cantidad de fármaco que aún no llega a liberarse. En este caso el medio de disolución se va enriqueciendo con el fármaco en función al tiempo, por lo tanto la velocidad de disolución está en función a la concentración del fármaco.

En la tabla 7 se pone en manifiesto los valores promedio de las constantes de velocidad de disolución de primer orden (K_d) de todos los medicamentos analizados en los tres medios establecidos. En el medio de disolución a pH 1,2 el medicamento innovador presenta un valor de K_d de $0,2031 \text{ min}^{-1}$, el medicamento multifuente A presenta valores de $0,1613$ y $0,1915 \text{ min}^{-1}$ tanto para el lote uno y dos respectivamente, el medicamento multifuente B presentan valores de $0,2011 \text{ min}^{-1}$ y $0,1922 \text{ min}^{-1}$ en los dos lotes analizados respectivamente. En el medio de disolución a pH 4,5 el medicamento innovador presenta un valor de $0,1775 \text{ min}^{-1}$, el multifuente A en los dos lotes presentan valores de $0,1745 \text{ min}^{-1}$ y $0,2104 \text{ min}^{-1}$ respectivamente, finalmente el multifuente B presenta valores de 0.1692 min^{-1} y 0.1752 min^{-1} . Finalmente en el medio de disolución a pH 6,8 el medicamento innovador presenta un valor de $0,1728 \text{ min}^{-1}$, para el multifuente A se obtuvieron valores de $0,1640 \text{ min}^{-1}$ y $0,1606 \text{ min}^{-1}$ en los dos lotes respectivamente, el medicamento multifuente B presenta valores de $0,1635 \text{ min}^{-1}$ y $0,1698 \text{ min}^{-1}$ en los dos lotes analizados. Con las pruebas de disolución y los perfiles de disolución elaborados se demuestra que la disolución del Topiramato no está limitada por el medio de disolución, además que se deben considerar intercambiables ya que se

disuelve más de 85% a los 15 minutos y no son necesarios los cálculos de factor de similitud, sin embargo un valor mayor a 50 en la ecuación ($f_2 \geq 50$) indica que un perfil de disolución es lo suficientemente similar como para estar realizando más estudios *in vivo*. Debido a que las agencias reguladoras requieren estos datos como requisito fundamental para el registro sanitario, se pone en manifiesto y se detalla los cálculos de factor de similitud en la tabla 5, en los cuales se evidencia que en los tres medios de disolución establecidos, tanto el medicamento multifuente A como el multifuente B presentan factores de similitud mayores a 50.

Teniendo en cuenta estos resultados se reafirma que el Topiramato experimenta una disolución muy rápida independiente del medio de disolución y significa que las tabletas de Topiramato se disuelven por completo en todo el tracto gastrointestinal ya que no es un inductor potente de enzimas metabolizadoras de medicamentos por lo tanto se puede administrar con independencia a las comidas. Previo a todas estas consideraciones podemos deducir que los medicamentos multifuentes (A y B) del Topiramato 50 mg tabletas recubiertas son intercambiables con el medicamento innovador Topamac.

VI. CONCLUSIÓN

1. Se determinó la intercambiabilidad terapéutica entre el Topiramato producto farmacéutico multifuente y el innovador Topamac tabletas recubiertas de 50 mg.
2. Se ejecutó las curvas de disolución de los dos medicamentos multifuentes de Topiramato y el medicamento innovador en los medios de disolución a PH 1,2; 4,5 y 6,8 en función los porcentajes liberados de los fármacos a lo largo del tiempo de muestreo.
3. Se comparó los perfiles de disolución por medio del cálculo matemático del factor de similitud (f_2) exhibiendo valores mayores a 50 en los tres medios de disolución: a PH 1,2 ($f_2=63$); pH 4,5 ($f_2=92$) y pH 6,8 ($f_2=78$) para el multifuente A, a pH 1,2 ($f_2=87$); pH 4,5 ($f_2=82$) y pH 6,8 ($f_2=79$) para el multifuente B respectivamente, con lo cual podemos afirmar que existe intercambiabilidad terapéutica.
4. Se evaluó la cinética de disolución de primer orden y orden cero de los dos medicamentos multifuentes de Topiramato y el medicamento innovador Topamac® en tres diferentes medios de disolución a pH 1,2; 4,5 y 6,8. con los cual e determinó que la cinética que más se ajusta al activo fue el de primer orden.

VII. RECOMENDACIONES

1. Se debe impulsar la realización de estudios de intercambiabilidad terapéutica *in vitro* en todas las facultades de farmacia y bioquímica a fin de demostrar si los medicamentos genéricos que se comercialicen en el Perú sean seguros en función al medicamento innovador.
2. Avivar la implementación de departamentos de intercambiabilidad terapéutica en los distintos laboratorios farmacéuticos nacionales, de tal manera que las autoridades sanitarias puedan autorizar de manera gradual la comercialización de formulaciones multifuentes que puedan evidenciar como también garantizar su intercambiabilidad terapéutica.
3. Capacitar a la ciudadanía sobre el uso de medicamentos multifuentes y los beneficios que estos pueden conllevar en la solución a los problemas de salud, así como también orientar sobre la importancia de la equivalencia terapéutica ya que se puede demostrar de manera *in vitro* que un medicamento multifuente puede llegar a tener la misma eficacia farmacológica en comparación a un innovador.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. MINSA. Análisis de la situación de salud del Perú. Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades. CDC – Perú. Lima - 2016. [Acceso 12 de Octubre del 2021]. Disponible en: <https://bit.ly/33uUN8P>
2. SIS: Las 10 enfermedades que más sufren los peruanos. Andina. 07 de noviembre del 2017. Perú. [Acceso 13 de junio del 2019]. Disponible en: <https://bit.ly/2Nrvhvz>.
3. DIGEMID. Decreto Supremo N° 024-2018-SA, Aprueba Reglamento que Regula la Intercambiabilidad de medicamentos. Diario oficial el peruano. 15 de setiembre de 2018. [Acceso 25 de Octubre del 2021]. Disponible en: <https://bit.ly/32ygyne>.
4. DIGEMID. Ley 29459- ley de los Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios. Perú – 2009. [Acceso 11 Octubre del 2021]. Disponible en: <https://bit.ly/36FYzOJ>.
5. Calle, J. y Copete, C. Estudio de la bioequivalencia in vitro de las tabletas de Ciprofloxacino de 500 mg, elaboradas por dos laboratorios farmacéuticos del ecuador, mediante el empleo de los perfiles de disolución. ecuador. 2016. <http://repositorio.ug.edu.ec/handle/redug/17941>
6. Saravia G. Estudio de bioequivalencia in vitro de comprimidos de liberación inmediata de Metformina de 850 mg comercializados en Bolivia, 2018. Tesis para obtener el grado de maestro. Universidad Mayor de San Andrés de Bolivia. La Paz –Bolivia. 2018. [Acceso 16 de Octubre del 2021]. Disponible en: <https://onx.la/23c17>
7. Fretes S, Vásquez M y Lugo G. Evolución comparativa entre los perfiles de disolución de comprimidos similares de Lamotrigina de 25 mg y el fármaco innovador, comercializados en Paraguay. Artículo de investigación. Instituto de Investigación Ciencia Salud. Paraguay – 2016. [Acceso 01 de Noviembre del 2021]. Disponible en: <https://bit.ly/3aWREIX>.
8. Guerrero F. Intercambiabilidad terapéutica de capsulas de fluconazol comercializados en el país en relación a su innovador Diflucan. Tesis para obtener el grado de Químico Farmacéutico. Universidad Central del Ecuador. Quito- Ecuador ,2013 [Acceso 01 de Octubre del 2021].Disponible en <https://onx.la/a4474>

9. Omar Sarheed. Investigación de equivalencia *in vitro* de tabletas de Cefuroxima Axetil, Ras AlKhaimah. Revista Indoamericana de Investigación Farmacéutica [Publicación periódica en línea]. 2014 [Acceso 18 de noviembre del 2022]. Disponible en: <https://bit.ly/2NPGG7v>.
10. Huamani A. Equivalencia *in vitro* de tres medicamentos de Rifampicina 300 mg cápsulas comercializados en el Perú, 2020. [Tesis]. Lima – Perú. 2020. [Acceso 5 de Julio del 2022]. Disponible en: <https://n9.cl/mpbnr>
11. Abab V, Quispe G. Intercambiabilidad de tres medicamentos de amoxicilina 500 mg cápsulas de origen multifuente, comercializados en la ciudad de Lima, 2018. [Tesis]. Lima – Perú. 2018. [Acceso 16 de Octubre del 2021]. Disponible en: <https://bit.ly/36E400N>
12. Salirrosas D. Equivalencia de los perfiles de disolución de Ibuprofeno en tabletas de 600 mg de liberación inmediata de referencia y multifuente del mercado nacional. Tesis para optar el grado de maestro. Universidad Nacional de Trujillo. Trujillo – Perú. 2017 [Acceso 01 de Octubre del 2021]. Disponible en: <https://bit.ly/3e6uSdD>.
13. Ledezma M. Equivalencia de los perfiles de disolución de Doxiciclina Hiclato en capsulas de 100 mg de liberación inmediata innovador y multifuente del mercado nacional. Tesis para optar grado de maestro. Universidad Nacional de Trujillo. Trujillo – Perú, 2017 [Acceso 01 de Octubre del 2021]. Disponible en: <https://bit.ly/2yQ8wwL>.
14. Ccollana J. Equivalencia terapéutica “*in vitro*” de dos medicamentos multifuentes de Cefuroxima 500 mg tabletas y el medicamento innovador Zinnat, Lima – 2020. Tesis]. Repositorio Institucional – UNSCH. Huamanga – Ayacucho, 2021 [Acceso 06 de Julio del 2022]. Disponible en: <https://bit.ly/34QsXED>.
15. Melgar Y. Intercambiabilidad terapéutica entre Atenolol genérico y el medicamento innovador Tenormin. Lima – 2017 [Tesis]. Repositorio Institucional – UNSCH. Huamanga – Ayacucho, 2018 [Acceso 18 de Octubre del 2021]. Disponible en: <https://bit.ly/34QsXED>.
16. Huamanrimachi E. Intercambiabilidad terapéutica entre la isoniazida genérica y el innovador Isoniazid 100 mg tabletas Lima -2015 [Tesis]. Repositorio Institucional – UNSCH. Huamanga – Ayacucho, 2018 [Acceso 18 de Noviembre del 2021]. Disponible en: <https://n9.cl/vt32i>

17. Cárdenas J. Intercambiabilidad terapéutica entre metformina genérica y el medicamento innovador Glucophage comprimidos recubiertos de 850 mg. Lima – 2015” [Tesis]. Repositorio Institucional – UNSCH. Huamanga – Ayacucho, 2016 [Acceso 18 de octubre del 2021]. Disponible en: <https://bit.ly/32qqtej>
18. DIGEMID. Aprueban reglamento que regula la intercambiabilidad de medicamentos. Notas de prensa. Perú; 17 de setiembre del 2018. [Sitio en internet], [Acceso 10 de agosto del 2019]. Disponible en: <https://bit.ly/36FWIPn>
19. Administración Nacional de medicamentos, alimentos y tecnología médica, productos medicinales. Criterios de Bioexención de Estudios de bioequivalencia para medicamentos sólidos de liberación inmediata. Disposición 758/2009. [Acceso 20 de octubre del 2021]. Disponible en: <https://bit.ly/2K2ffpX>.
20. Eugenia Rey. Bioequivalencia, biodisponibilidad y EFG. Algunas consideraciones. Elsevier [Publicación periódica en línea] 2001. Noviembre [Acceso 05 de diciembre del 2020]; 15 (10). [pag 88 - 93]. Disponible en: <https://bit.ly/3noQLrO>.
21. Food and Drug Administration (FDA). Guidance for Industry: Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification. 2017 [Acceso 03 de Octubre del 2021]. Disponible en: <https://bit.ly/2NpVASZ>.
22. OPS/OMS. Criterios científicos para los ensayos de bioequivalencia (in vivo e in vitro), las bioexenciones, y el marco estratégico para su implementación. República Dominicana, marzo de 2005 [Sitio en internet], [Acceso 05 diciembre del 2020]. Disponible en: <https://bit.ly/2MNAyQs>.
23. Doménech J. Martínez J y Pereira C. Tratado general de Biofarmacia y Farmacocinética. Volumen I. España: Editorial SINTESIS, 2013.
24. World Health Organization. Who Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Fifty - first report. Who Technical Report Series, N° 1003. 2017. [Sitio en internet], [Acceso 25 de octubre del 2020]. Disponible en: <https://bit.ly/2plhjg7>.
25. FDA. Guía para la industria. Pruebas de disolución de formas de dosificación oral sólida de liberación inmediata. Estados Unidos, 2018. [Sitio en internet], [Acceso 20 de diciembre del 2020]. Disponible en: <https://bit.ly/2XrHEvW>.

26. Jung Cook H, De Anda Jauregu, Rubio K y Mayet L. Comparación de perfiles de disolución. Impacto de los criterios de diferentes agencias regulatorias en el cálculo de f_2 . Revista mexicana de ciencias farmacéuticas [Publicación periódica en línea] 2012. Julio-septiembre [Acceso 22 de diciembre del 2020]; 43 (3) Disponible en: <https://bit.ly/33uAbh3>
27. Costa P, Sousa J. Modeling and comparison of dissolution profile. Portugal. European Journal of Pharmaceutical Sciences [Publicación periódica en línea] 2001. Mayo [Acceso 11 diciembre del 2020]; 13(2). [pág. 123 - 133]. Disponible en: <https://bit.ly/3D8keiK>
28. 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
29. Villafuerte L. Los excipientes y su funcionalidad en productos farmacéuticos sólidos. Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas [Publicación periódica en línea] 2011. Marzo. Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, Instituto Politécnico Nacional de México. [Acceso 17 de enero del 2021]; 42 (1). Disponible en: <https://bit.ly/2O8of1G>.
30. FDA. Administración Nacional de medicamentos, alimentos y tecnología médica, productos medicinales. Criterios de Bioexención de Estudios de Bioequivalencia para medicamentos sólidos de liberación inmediata. Disposición 758/2009, (23 de febrero del 2009). [Acceso 27 de noviembre del 2020]. Disponible en: <https://bit.ly/2K2ffpX>.
31. Hernandez R, Fernandez C y Baptista P. Metodología de la investigación. 6 a edición. México: Ed. McGraw-Hill LANGE; 2014
32. Organización Panamericana de la Salud (OPS). Marco para la ejecución de los requisitos de equivalencia para los productos farmacéuticos. Red PARF Documento Técnico N° 8. Washington, DC. 2011. OPS. [Acceso 11 Octubre del 2021]. Disponible en: <https://bit.ly/33ttOuu>.
33. Ley de los Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios. Publicado en el diario oficial el peruano. Ley 29459, (26 de noviembre del 2009). [Acceso 11 agosto del 2020]. Disponible en: <https://bit.ly/36FYzOJ>.
34. Alcarraz M. 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. Universidad Nacional de

- San Cristóbal de Huamanga. Ayacucho-Perú, 2018 [Acceso 15 de Febrero del 2022]. Disponible en <http://repositorio.unsch.edu.pe/handle/UNSCH/2626>.
35. Huamanrimachi E. Intercambiabilidad terapéutica entre la Isoniazida genérica y el innovador Isoniazid 100 mg tabletas Lima -2015. Tesis para obtener el título profesional de químico farmacéutico. Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga. Ayacucho-Perú, 2015 [Acceso 27 de Febrero del 2022]:Disponible en : <http://repositorio.unsch.edu.pe/handle/UNSCH/2552>
 36. Taype L. Intercambiabilidad terapéutica entre el Ciprofloxacino 500 mg tableta producto farmacéutico multifuente y el innovador Ciproxina® 500. Lima – 2017. Tesis para obtener el título profesional de químico farmacéutica. Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga. Ayacucho-Perú, 2017 [Acceso 15 de Febrero del 2022]
 37. Gandarias, I. Determinación de la intercambiabilidad de amoxicilina genérica de 500mg en capsulas, producidas por laboratorios nacionales comparado con el producto de referencia, mediante el establecimiento de perfiles de disolución. [Tesis para optar al título de químico farmacéutico] Guatemala. 2018. Disponible en : <https://acortar.link/bwIz9j>
 38. Soto Y. Intercambiabilidad terapéutica entre Atomoxetina genérica y el medicamento innovador Strattera® [tesis para optar el título profesional de Químico Farmacéutico]. Ayacucho. Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga. 2012.
 39. Administración Nacional de medicamentos, alimentos y tecnología médica, productos medicinales. Criterios de Bioexención de Estudios de bioequivalencia para medicamentos sólidos de liberación inmediata. Disposición 758/2009. [Acceso 20 de octubre del 2021]. Disponible en: <https://bit.ly/2K2ffpX>.
 40. Villafuerte L. Los excipientes y su funcionalidad en productos farmacéuticos sólidos. Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas [Publicación periódica en línea] 2011. Marzo. Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, Instituto Politécnico Nacional de México. [Acceso 17 de enero del 2021]; 42 (1). Disponible en: <https://bit.ly/2O8of1G>.
 41. Uzunovic A y Vranic E. Efecto de la concentración de estearato de magnesio sobre las propiedades de disolución de los comprimidos recubiertos de clorhidrato de Ranitidina. Bosnia y Herzegovina. Journal of the Association of Basic Medical Sciences [Publicación periódica en línea], 2007. Agosto

[Acceso 17 de Marzo del 2021]; 7 (3). [pág. 279 - 283]. Disponible en:
<https://bit.ly/3b5BrMK>.

ANEXOS

Anexo 1. Resultados de la verificación del disolutor. Lima 2021 - 2022.

Ítem	Descripción	15/12/2021	22/12/2021	08/01/2022
1	Inspección general del equipo Limpieza integridad, fecha de calificación vigente, etc.	Conforme	Conforme	Conforme
2	Conformación del equipo	Conforme	Conforme	Conforme
3	Inspección de los vasos disolutores : integridad y limpieza	Conforme	Conforme	Conforme
4	Inspección del aparatos de rotación: integridad y limpieza y a 2 cm del fondo del vaso	Conforme	Conforme	Conforme
5	Inspección de las cánulas de muestreo: Integridad y limpieza	Conforme	Conforme	Conforme
6	Verificación del termostato del equipo: 37°C +/- 5°C	Conforme	Conforme	Conforme
9	Verificación del nivel del baño que sumergen los vasos disolutores: a 10 cm de la altura total	Altura óptima	Altura óptima	Altura óptima

Anexo 2. Descripción y función de los excipientes utilizados en la formulación del Topiramato multifuente e innovador. Lima 2022

Formulación		Excipiente	Función
Innovador	Multifuente		
NÚCLEO			
SI	SI	Lactosa monohidrato	Diluyente
SI	SI	Celulosa microcristalina	Diluyente
SI	SI	Almidón glicolato sódico	Desintegrante
SI	S	Estereato de magnesio	Lubricante
RECUBIERTA			
SI	SI	Dióxido de titanio	Opacificante
SI	SI	Hipromelosa	Formador de película
SI	SI	Polisorbato 80	Estabilizante
SI	SI	polietilenglicol	Aglutinante
SI	-	Óxido de hierro amarillo	Colorante
-	SI	Colorante laca rojo	Colorante
SI	SI	Alcohol etílico 96%	Solvente
SI	SI	Agua purificada	Disolvente

Anexo 3. Resultados de la uniformidad de masa de las formulaciones de Topiramato. Lima 2022

N° Tableta	Multifuentes A (mg)		Multifuentes B (mg)		Innovador (mg)
	Lote 1	Lote 2	Lote 1	Lote 2	
1	217,232	218,112	209,63	211,921	200,212
2	215,543	219,003	210,762	209,773	200,432
3	216,623	217,604	209,737	208,763	200,443
4	216,629	214,611	209,872	210,733	201,838
5	215,998	218,523	208,272	212,972	203,212
6	214,654	217,622	207,442	211,662	204,883
7	220,232	219,442	206,762	208,733	205,884
8	221,746	220,216	205,762	207,543	206,772
9	219,322	220,001	206,664	209,882	204,737
10	218,342	216,002	210,653	210,773	205,434
11	217,424	219,984	211,863	209,787	204,873
12	215,342	215,042	211,655	209,763	203,883
13	216,532	218,032	209,763	208,539	205,773
14	217,423	214,423	210,767	206,852	207,262
15	215,323	213,301	209,822	211,983	203,773
16	214,534	215,036	208,762	212,882	202,558
17	213,543	214,043	207,872	208,882	201,887
18	220,423	214,023	212,872	210,883	200,221
19	219,323	220,823	209,772	210,733	201,883
20	218,736	218,426	206,987	209,828	202,882
Promedio	217,2	217,2	209,3	210,1	203,4

Anexo 4. Resultado del ensayo de valoración de las formulaciones multifuentes de Topiramato 50 mg tabletas recubiertas y el innovador Topamac. Lima 2022

Especificación	N° de muestra	Multifuentes A		Multifuentes B		Innovador
		Lote 1	Lote 2	Lote 1	Lote 2	
	Muestra 1	50,15	50,08	50,29	50,23	50,136
	Muestra 2	50,07	50,10	50,61	50,43	50,341
45,0 - 55,0mg 90.0 - 110,0%	Promedio	50,1	50,1	50,4	50,3	50,2
	%	100,2	100,2	100,8	100,6	100,4
	CV (%)	0,11	0,03	0,44	0,28	0,29
Diferencia de los resultados debe ser <5%	Diferencia de contenido	0,2	0,2	0,2	0,2	—

Anexo 5. Resultados del ensayo de identificación por HPLC y absorción en el Infrarrojo de las formulaciones de Topiramato 50 mg tabletas y el innovador Topamac. Lima 2022

Especificación	Multifuentes A		Multifuentes B		Innovador
	Lote 1	Lote 2	Lote 1	Lote 2	
El espectro IR de la preparación de la muestra presenta máximos solo a las mismas longitudes de onda que corresponden a los del estándar.	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
El tiempo de retención del pico del Topiramato de la solución muestra corresponde al de la solución estándar.	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme

Anexo 6. Resultado del ensayo de la uniformidad de unidades de dosificación de las Formulaciones multifuentes de Topiramato 50 mg tabletas recubiertas y el innovador Topamac. Lima 2022

N° tabletas	Multifuentes A		Multifuentes B		Innovador
	Lote 1	Lote 2	Lote1	Lote 2	
1	101,046	98,091	99,553	98,198	100,463
2	100,074	101,022	100,957	101,572	100,946
3	100,434	99,260	102,052	98,972	100,640
4	101,987	100,435	101,550	101,574	100,143
5	100,090	101,496	101,865	100,316	101,194
6	98,872	98,941	99,592	99,230	100,315
7	101,081	101,170	100,985	101,261	99,963
8	98,090	99,583	98,997	98,558	98,525
9	101,014	101,019	99,845	101,197	100,148
10	101,261	101,280	100,137	101,578	101,256
Promedio	100,395	100,230	100,553	100,246	100,359
Desviación (S)	1,173	1,177	1,072	1,372	0.785
AV %	2,816	2,825	2,572	3,292	1.885

Anexo 7. Tabla de decisiones para el cálculo de los resultados de la uniformidad de unidades de dosificación. Lima 2022.

Variable	Condiciones	Valor
		$M = \bar{X}$
	Si $98,5 \% \leq \bar{X} \leq 101,5\%$, entonces	$(AV = Ks)$
Cuando $T \leq 101,5 \%$	Si $\bar{X} < 98,5\%$, entonces	$M = 98,5\%$ $(AV = 98,5 - \bar{X} + Ks)$
	Si $\bar{X} > 101,5\%$, entonces	$M = 101,5\%$ $(AV = \bar{X} - 101,5 + Ks)$
		$M = \bar{X}$
Cuando $T > 101,5 \%$	Si $98,5 \% \leq \bar{X} \leq T$, entonces	$(AV = Ks)$
	Si $\bar{X} < 98,5 \%$, entonces	$M = 98,5\%$ $(AV = 98,5 - \bar{X} + Ks)$
	Si $\bar{X} > T$, entonces	$M = T\%$ $(AV = \bar{X} - T + Ks)$

Formula general: $|M - X| + K$

Donde:

\bar{X} : Promedio de los contenidos individuales

M : Valor de referencia

K : Constante de velocidad

Si $n = 10$, entonces $k = 2,4$

Si $n = 30$, entonces $k = 2,0$

n : Tamaño de la muestra (número de unidades en una muestra)

s : Desviación estándar de la muestra

T: Contenido deseado por unidad de dosificación al momento de la fabricación, expresados como porcentaje de la cantidad declarada. A menos que se indique lo contrario T es igual al 100 %.

Especificación: Valor de aceptación $(AV) \leq L1 \%$; $L1 = 15$

Anexo 8. Resultados del ensayo de disolución de los medicamentos multifuente de Topiramato 50 mg tableta recubierta y el innovador Topamac. Lima 2022.

N° Tableta	Multifuente A		Multifuente B		Innovador
	Lote 1	Lote 2	Lote 1	Lote 2	
1	101,435	101,025	101,129	100,098	101,231
2	100,137	101,393	101,889	98,609	101,349
3	100,513	99,047	101,922	101,485	100,778
4	98,966	100,470	98,572	98,480	101,892
5	100,509	98,649	101,485	98,609	101,495
6	98,506	99,889	101,347	100,038	100,691
Promedio	100,01	99,87	101,06	99,55	101,24
CV (%)	1,086	1,131	1,147	1,095	0,412

Anexo 9. Resultado promedio del porcentaje disuelto en función al tiempo de las tres formulaciones de topiramato 50 mg tableta recubierta, en medio de disolución a pH 1,2. Lima 2022.

Tiempo (min)	Multifuentes A		Multifuentes B		Innovador %
	Lote 1 %	Lote 2 %	Lote 1 %	Lote 2 %	
2	31,4 ± 0,6	31,4 ± 0,1	27,3 ± 0,8	30,3 ± 0,3	38,2 ± 0,9
4	38,3 ± 0,2	39,3 ± 0,8	38,3 ± 0,2	37,3 ± 0,8	48,3 ± 0,3
6	50,1 ± 0,1	51,3 ± 0,9	49,8 ± 0,5	50,2 ± 0,6	55,2 ± 0,8
8	65,9 ± 0,2	68,5 ± 0,7	67,2 ± 0,8	66,8 ± 1,0	67,2 ± 0,9
10	75,7 ± 0,6	75,7 ± 1,1	77,9 ± 0,8	78,2 ± 0,1	81,4 ± 0,3
15	88,8 ± 0,1	91,8 ± 0,7	90,5 ± 1,7	90,3 ± 0,2	94,3 ± 0,1
20	96,3 ± 0,5	99,3 ± 0,4	98,5 ± 0,3	98,2 ± 0,2	98,4 ± 0,2
30	100,4 ± 0,1	100,7 ± 0,1	100,3 ± 0,1	100,2 ± 0,8	100,4 ± 0,3
40	101,2 ± 0,1	100,9 ± 0,1	101,2 ± 0,1	101,3 ± 0,1	101,5 ± 0,1
50	101,8 ± 0,1	101,5 ± 0,1	101,7 ± 0,1	101,2 ± 0,1	101,7 ± 0,1

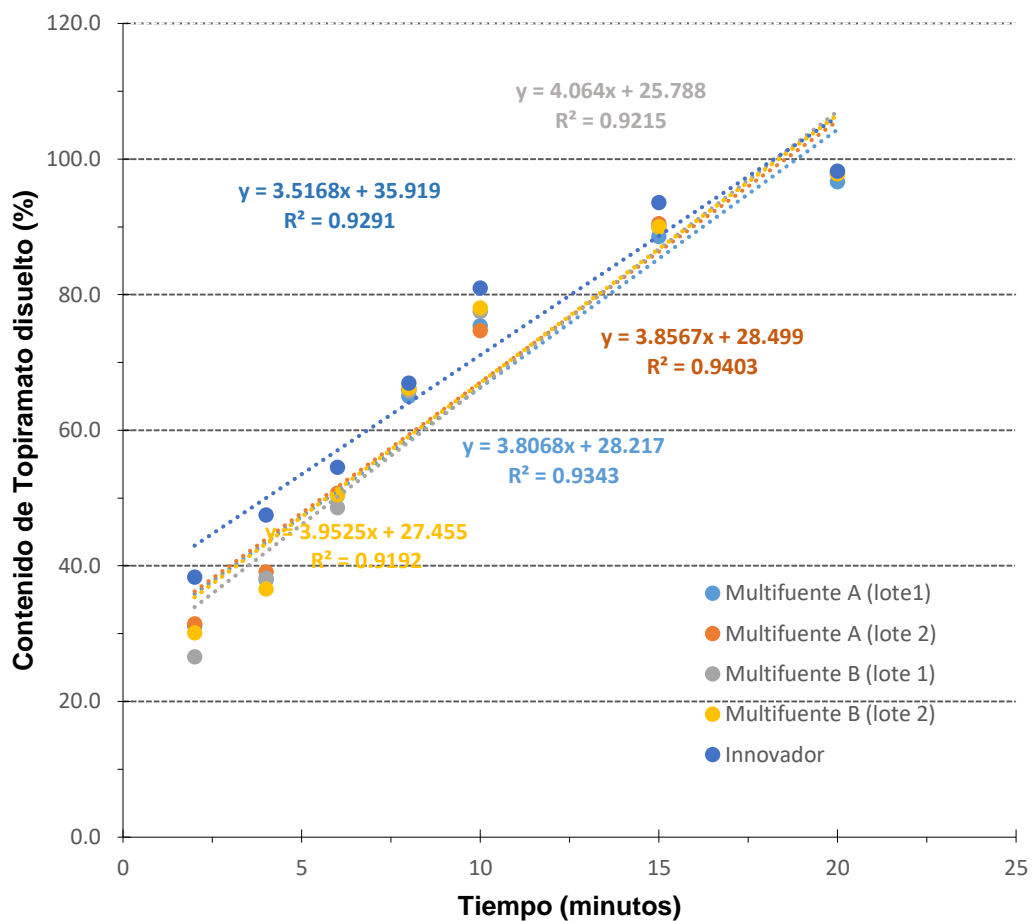
Anexo 10. Resultado promedio del porcentaje disuelto en función al tiempo de las 3 formulaciones de topiramato 50 mg tableta recubierta, en medio de disolución a pH 4,5. Lima 2022.

Tiempo (min)	Multifuentes A		Multifuentes B		Innovador
	Lote 1 %	Lote 2 %	Lote 1 %	Lote 2 %	%
2	28,3 ± 1,2	29,2 ± 0,8	31,3 ± 0,7	29,3 ± 1,4	32,2 ± 0,2
4	36,5 ± 0,7	37,4 ± 1,2	41,5 ± 1,3	40,4 ± 0,6	41,1 ± 0,3
6	47,5 ± 0,5	50,6 ± 1,4	51,2 ± 0,9	52,5 ± 0,6	50,4 ± 1,7
8	66,3 ± 0,7	66,1 ± 0,9	66,2 ± 0,8	67,6 ± 0,7	64,5 ± 0,4
10	76,3 ± 0,6	76,6 ± 0,7	77,3 ± 0,8	77,6 ± 0,4	76,3 ± 0,1
15	89,5 ± 0,4	89,7 ± 0,9	89,4 ± 0,4	90,1 ± 0,1	92,6 ± 0,1
20	97,2 ± 0,1	99,9 ± 0,1	97,1 ± 0,8	97,3 ± 0,6	97,7 ± 0,1
30	100,1 ± 0,2	100,4 ± 0,2	100,4 ± 0,1	100,5 ± 0,1	100,4 ± 0,1
40	100,4 ± 0,2	101,2 ± 0,2	101,2 ± 0,1	101,3 ± 0,1	101,2 ± 0,1
50	101,5 ± 0,1	101,5 ± 0,1	101,7 ± 0,1	101,4 ± 0,1	101,6 ± 0,1

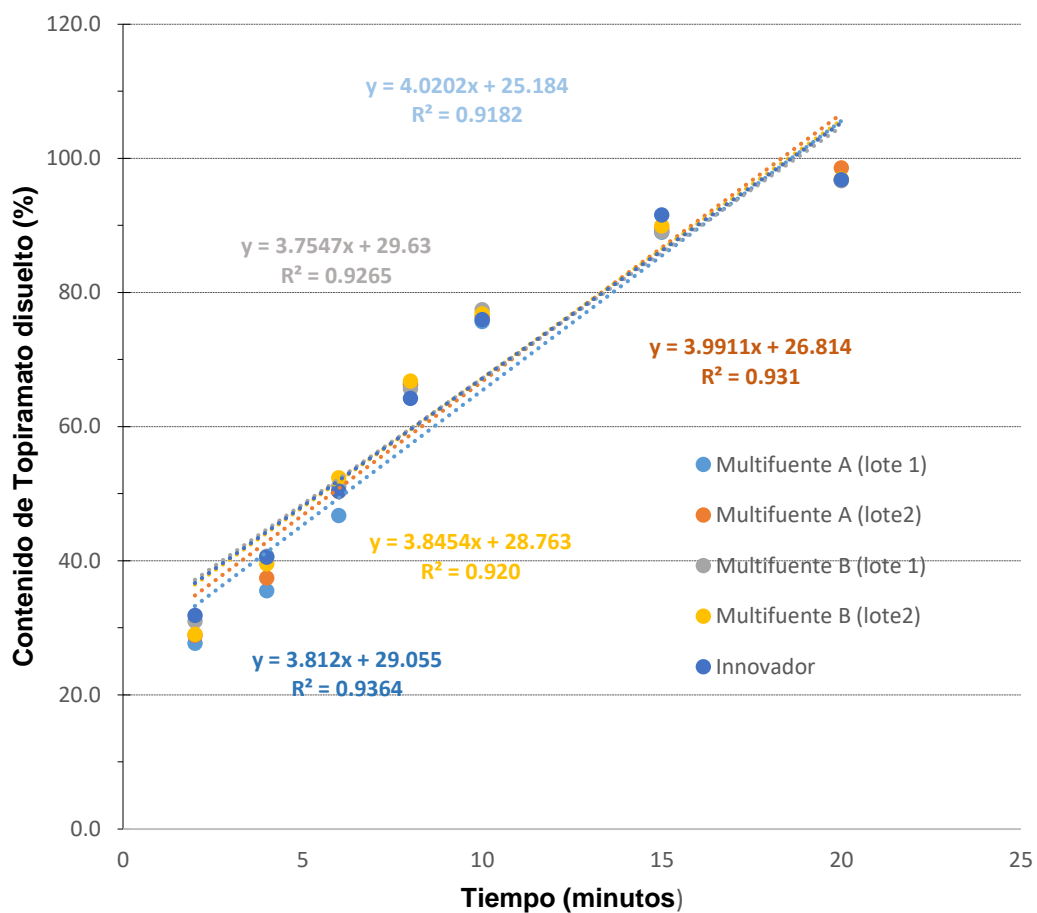
Anexo 11. Resultado promedio del porcentaje disuelto en función al tiempo de las 3 formulaciones de topiramato 50 mg tableta recubierta, en medio de disolución a pH 6,8. Lima 2022.

Tiempo (min)	Multifuentes A		Multifuentes B		Innovador
	Lote 1 %	Lote 2 %	Lote 1 %	Lote 2 %	%
2	39,2 ± 0,2	41,2 ± 0,5	37,1 ± 0,8	41,3 ± 0,3	36,3 ± 0,4
4	48,4 ± 0,6	48,4 ± 0,9	48,2 ± 0,6	48,4 ± 1,0	48,5 ± 0,4
6	57,3 ± 1,1	56,3 ± 0,8	58,7 ± 0,7	57,5 ± 0,7	58,2 ± 0,5
8	67,5 ± 0,9	67,1 ± 1,0	65,4 ± 0,9	66,1 ± 0,3	67,4 ± 0,5
10	77,4 ± 0,7	78,6 ± 0,5	75,8 ± 0,4	75,4 ± 0,1	80,5 ± 0,1
15	90,2 ± 0,1	91,6 ± 1,4	91,3 ± 0,1	92,5 ± 0,3	91,2 ± 0,2
20	98,3 ± 0,2	99,8 ± 0,1	99,4 ± 0,6	97,6 ± 0,1	97,5 ± 0,1
30	100,1 ± 0,1	100,4 ± 0,1	100,1 ± 0,3	100,2 ± 0,1	99,7 ± 0,1
40	101,3 ± 0,1	101,1 ± 0,1	101,4 ± 0,1	101,1 ± 0,1	100,3 ± 0,1
50	101,5 ± 0,1	101,3 ± 0,1	101,5 ± 0,2	101,5 ± 0,1	101,1 ± 0,1

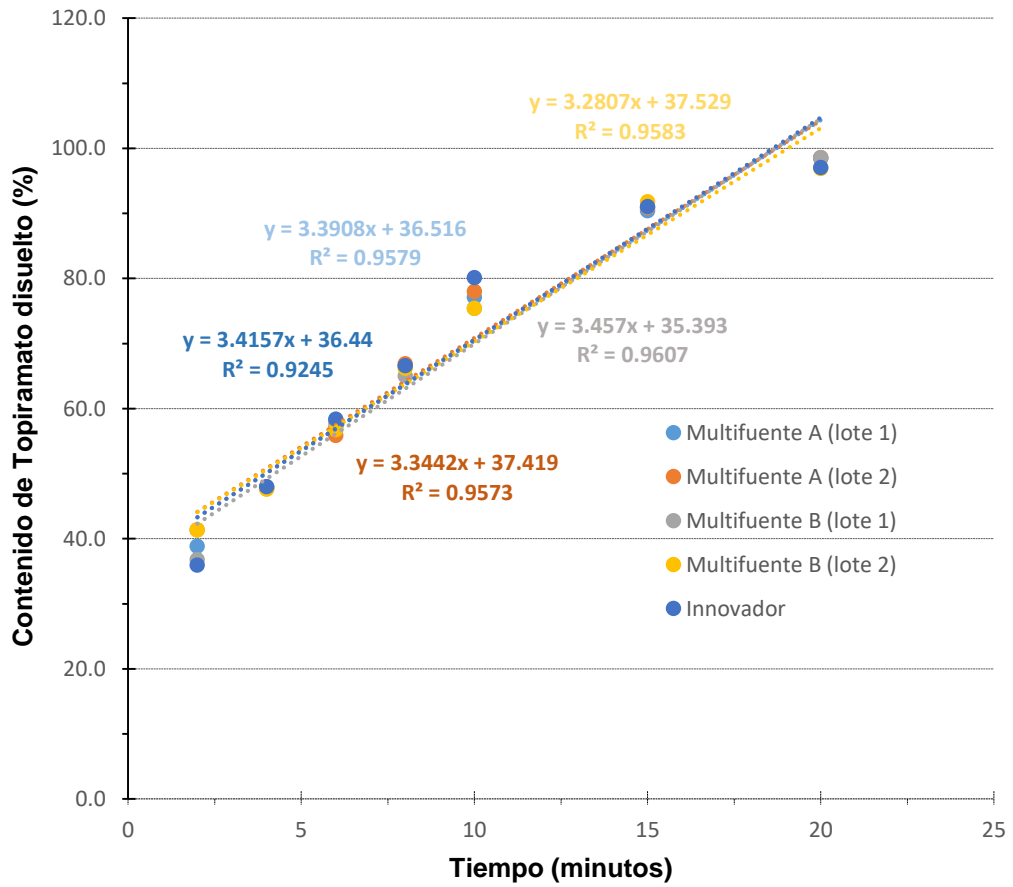
Anexo 12. Cinética de disolución de orden cero de los medicamentos multifuentes A y B de Topiramato 50 mg tabletas recubiertas y el medicamento innovador Topamac, en medio de disolución a pH 1,2. Lima 2022.



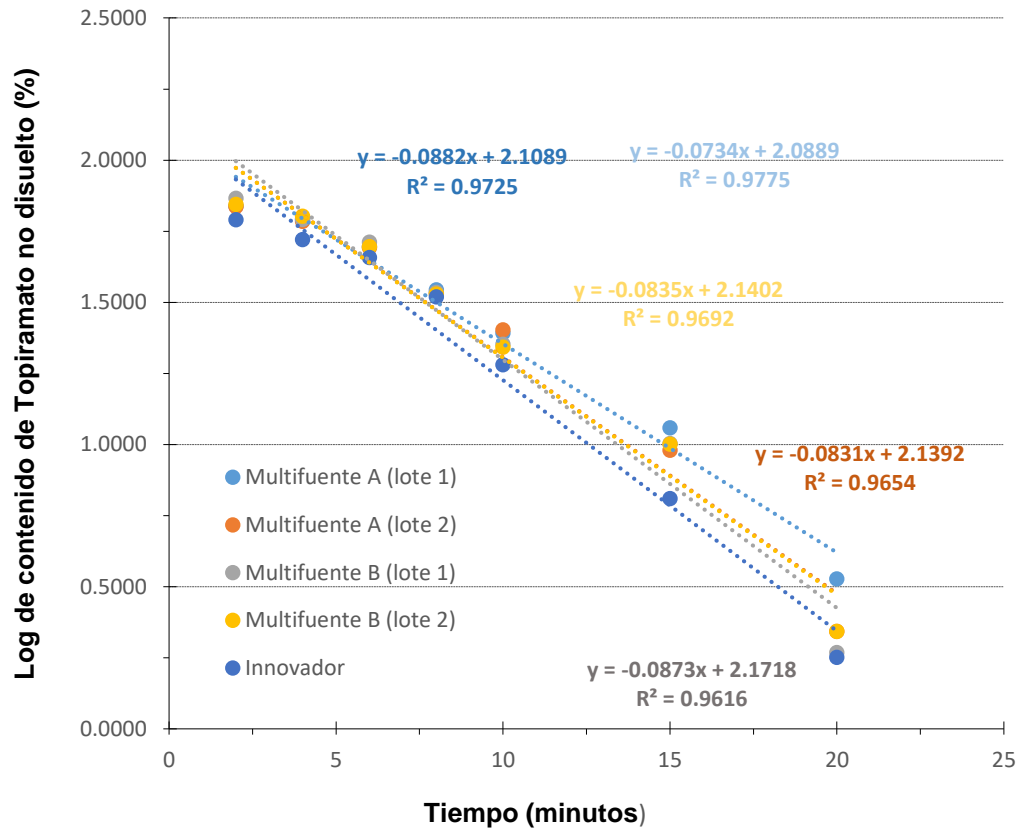
Anexo 13. Cinética de disolución de orden cero de los medicamentos multifuentes A y B de Topiramato 50 mg tabletas recubiertas y el medicamento innovador Topamac, en medio de disolución a pH 4,5. Lima 2022.



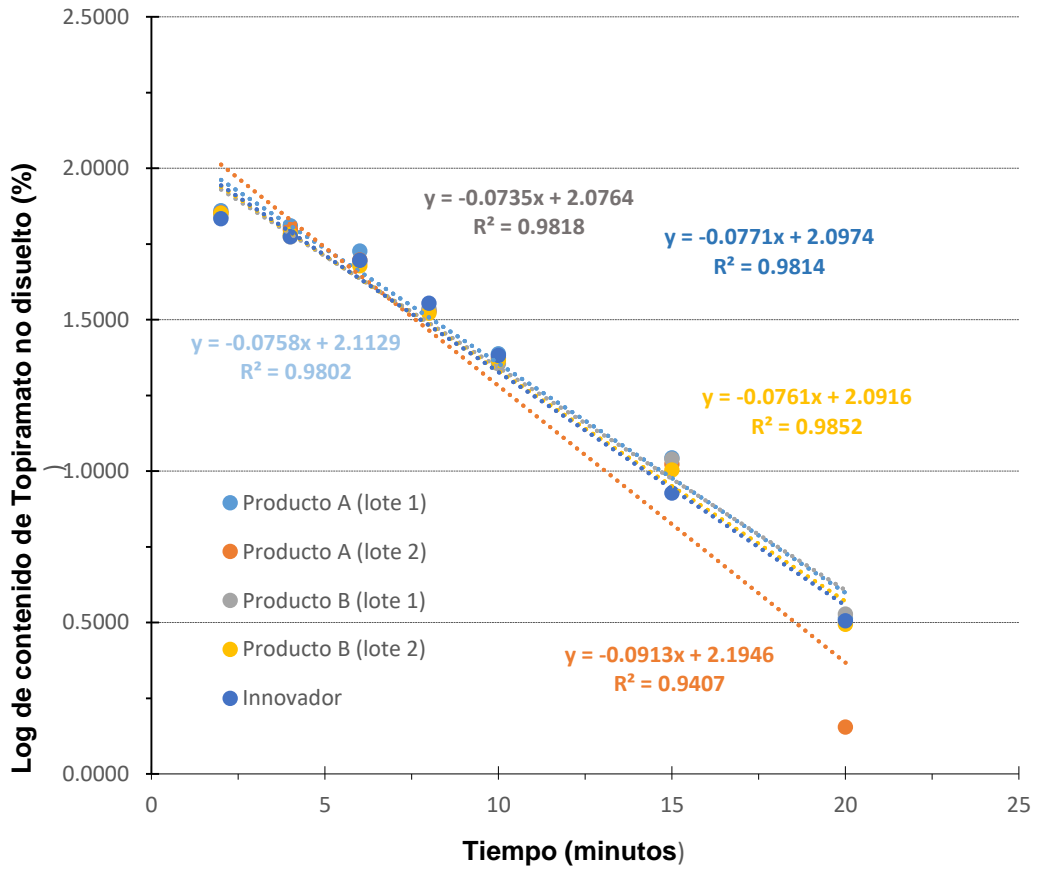
Anexo 14. Cinética de disolución de orden cero de los medicamentos multifuentes A y B de Topiramato 50 mg tabletas recubiertas y el medicamento innovador Topamac, en medio de disolución a pH 6,8. Lima 2022.



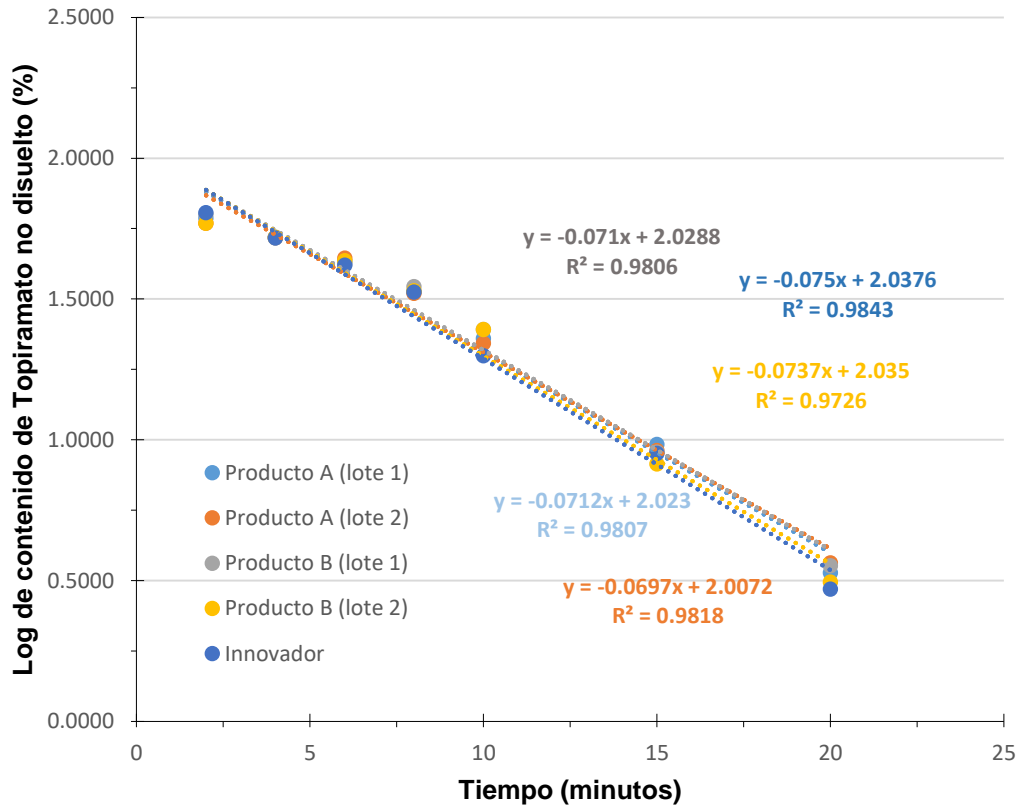
Anexo 15. Cinética de disolución de primer orden de los medicamentos multifuentes A y B de Topiramato 50 mg tabletas recubiertas y el medicamento innovador Topamac, en medio de disolución a pH 1,2. Lima 2022.



Anexo 16. Cinética de disolución de primer orden de los medicamentos multifuentes A y B de Topiramato 50 mg tabletas recubiertas y el medicamento innovador Topamac, en medio de disolución a pH 4,5. Lima 2022.



Anexo 17. Cinética de disolución de primer orden de los medicamentos multifuentes A y B de Topiramato 50 mg tabletas recubiertas y el medicamento innovador Topamac, en medio de disolución a pH 6,8. Lima 2022.



Anexo 18. Valores de coeficiente de determinación (R^2) para los modelos de cinética de disolución a pH 1,2 de las formulaciones multifuentes de Topiramato 50 mg tableta recubierta y el innovador Topamac. Lima 2022.

Formulación	R^2	
	Orden cero	Primer orden
Multifuentes A - Lote 1	0,9343 \pm 0,1	0,9775 \pm 0,1
Multifuentes A - Lote 2	0,9403 \pm 0,2	0,9654 \pm 0,2
Multifuentes B - Lote 1	0,9215 \pm 0,1	0,9616 \pm 0,1
Multifuentes B - Lote 2	0,9192 \pm 0,2	0,9692 \pm 0,1
Innovador	0,9291 \pm 0,1	0,9725 \pm 0,1

Nota:

- El cálculo se realizó los 7 primeros tiempos de muestreo.
- El modelo cinético que mejor explica el fenómeno de disolución es el de primer orden

Anexo 19. Valores de coeficiente de determinación (R^2) para los modelos de cinética de disolución a pH 4,5 de las formulaciones multifuentes de Topiramato 50 mg tableta recubierta y el innovador Topamac. Lima 2022

Formulación	R^2	
	Orden cero	Primer orden
Multifuentes A - Lote 1	0,9182 \pm 0,1	0,9692 \pm 0,1
Multifuentes A - Lote 2	0,9310 \pm 0,2	0,9407 \pm 0,1
Multifuentes B - Lote 1	0,9265 \pm 0,1	0,9818 \pm 0,2
Multifuentes B - Lote 2	0,9200 \pm 0,1	0,9852 \pm 0,2
Innovador	0,9364 \pm 0,2	0,9814 \pm 0,1

Nota:

- El cálculo se realizó los 7 primeros tiempos de muestreo.
- El modelo cinético que mejor explica el fenómeno de disolución es el de primer orden

Anexo 20. Valores de coeficiente de determinación (R^2) para los modelos de cinética de disolución a pH 6,8 de las formulaciones multifuentes de Topiramato 50 mg tableta recubierta y el innovador Topamac. Lima 2022.

Formulación	R^2	
	Orden cero	Primer orden
Multifuentes A - Lote 1	0,9579 \pm 0,1	0,9807 \pm 0,1
Multifuentes A - Lote 2	0,9573 \pm 0,2	0,9818 \pm 0,2
Multifuentes B - Lote 1	0,9607 \pm 0,1	0,9806 \pm 0,1
Multifuentes B - Lote 2	0,9583 \pm 0,1	0,9726 \pm 0,1
Innovador	0,9245 \pm 0,2	0,9843 \pm 0,2

Nota:

- El cálculo se realizó los 7 primeros tiempos de muestreo.
- El modelo cinético que mejor explica el fenómeno de disolución es el de primer orden

Anexo 21. Porcentajes de disolución del primer lote del medicamento multifuente A de Topiramato 50 mg tabletas recubiertas, en el medio de disolución a pH 1,2. Lima 2022.

Formulación		Medio de disolución				
Multifuente A Lote 1		Ácido clorhídrico pH 1,2				
N° de muestras	Tiempos de muestreo (min)					
	2	4	6	8	10	
1 (%)	30.523	35.456	48.345	65.543	76.678	
2 (%)	30.832	36.542	47.354	64.532	75.864	
3 (%)	31.323	37.986	49.853	63.754	74.865	
4 (%)	30.532	35.765	50.332	66.473	72.864	
5 (%)	32.655	36.546	51.432	65.432	76.987	
6 (%)	35.765	38.523	49.754	64.975	74.755	
7 (%)	34.653	39.543	48.324	66.987	72.456	
8 (%)	31.442	37.421	47.974	65.087	77.865	
9 (%)	28.654	39.543	50.342	62.464	76.873	
10 (%)	29.443	38.432	52.533	63.445	74.954	
11 (%)	28.655	39.432	54.423	66.776	76.866	
12 (%)	28.543	40.213	53.534	64.756	73.457	
Promedio	31.085	37.950	50.350	65.019	75.374	
N° de muestras	Tiempos de muestreo (min)					
	15	20	30	40	50	
1 (%)	88.654	95.435	100.323	100.764	101.873	
2 (%)	87.653	96.343	100.422	100.754	100.872	
3 (%)	88.987	95.553	100.342	100.663	101.655	
4 (%)	89.343	97.753	100.345	100.763	100.763	
5 (%)	86.764	96.566	100.434	100.753	100.882	
6 (%)	87.554	97.755	100.567	100.987	101.652	
7 (%)	87.898	96.323	100.643	101.855	100.988	
8 (%)	88.954	96.583	100.564	100.442	100.363	
9 (%)	90.764	95.653	100.564	100.998	100.992	
10 (%)	90.234	97.643	100.754	101.552	101.001	
11 (%)	88.432	96.323	100.532	100.552	102.763	
12 (%)	87.322	97.653	100.433	100.553	100.656	
Promedio	88.547	96.632	100.494	100.886	101.205	

Anexo 22. Porcentajes de disolución del primer lote del medicamento multifuente A de Topiramato 50 mg tabletas recubiertas, en el medio de disolución a pH 4,5. Lima 2022.

Formulación		Medio de disolución				
Multifuente A Lote 1		Buffer acetato pH 4,5				
N° de muestras	Tiempos de muestreo (min)					
	2	4	6	8	10	
1 (%)	28.123	34.456	46.325	66.563	74.678	
2 (%)	28.732	33.142	45.314	67.432	76.964	
3 (%)	27.373	35.386	45.843	68.454	75.965	
4 (%)	26.582	34.565	46.322	69.263	77.464	
5 (%)	29.375	36.556	44.332	65.172	79.284	
6 (%)	25.795	36.513	47.734	68.635	75.735	
7 (%)	24.669	37.543	46.124	67.587	73.156	
8 (%)	28.432	34.421	44.934	63.257	73.665	
9 (%)	28.654	35.543	46.372	65.684	74.790	
10 (%)	29.443	34.432	48.559	64.439	75.214	
11 (%)	28.655	37.432	49.418	65.789	73.186	
12 (%)	28.523	36.213	49.134	64.156	77.587	
Promedio %	27.863	35.517	46.701	66.369	75.641	
N° de muestras	Tiempos de muestreo (min)					
	15	20	30	40	50	
1 (%)	89.684	94.385	99.793	98.864	100.973	
2 (%)	84.683	95.363	99.722	100.654	100.872	
3 (%)	86.988	96.753	100.742	99.673	100.755	
4 (%)	89.783	97.733	99.745	99.963	100.863	
5 (%)	89.774	96.166	99.934	100.653	100.872	
6 (%)	88.454	98.735	99.867	99.989	100.632	
7 (%)	89.788	97.319	99.743	99.895	99.998	
8 (%)	90.934	96.583	99.764	99.942	100.163	
9 (%)	90.264	98.153	99.764	99.998	100.99	
10 (%)	91.334	95.673	99.774	98.552	100.671	
11 (%)	88.432	96.323	100.532	100.552	101.053	
12 (%)	87.322	97.653	100.433	100.553	100.236	
Promedio %	88.953	96.737	99.984	99.941	100.673	

Anexo 23. Porcentajes de disolución del primer lote del medicamento multifuente A de Topiramato 50 mg tabletas recubiertas, en el medio de disolución a pH 6,8. Lima 2022.

Formulación		Medio de disolución				
Multifuente A Lote 1		Buffer fosfato pH 6,8				
N° de muestras	Tiempos de muestreo (min)					
	2	4	6	8	10	
1 (%)	40.123	45.456	58.345	65.343	76.278	
2 (%)	41.532	46.542	57.354	65.572	75.264	
3 (%)	39.521	47.986	59.853	67.354	75.665	
4 (%)	38.521	45.765	50.332	66.443	76.564	
5 (%)	39.055	46.546	51.432	65.452	77.087	
6 (%)	36.165	48.523	59.754	67.475	77.455	
7 (%)	39.453	49.543	58.324	66.98	77.456	
8 (%)	37.432	47.421	57.974	65.067	76.565	
9 (%)	39.024	49.543	56.342	68.464	78.273	
10 (%)	39.423	48.432	58.533	66.045	79.054	
11 (%)	37.255	49.432	59.423	66.076	78.566	
12 (%)	38.533	47.213	56.534	67.756	77.057	
Promedio %	38.836	47.700	57.017	66.502	77.107	
N° de muestras	Tiempos de muestreo (min)					
	15	20	30	40	50	
1 (%)	90.654	98.435	100.523	100.784	101.873	
2 (%)	90.653	99.343	100.472	100.714	101.872	
3 (%)	90.987	99.553	100.842	100.963	101.655	
4 (%)	90.343	98.753	100.545	100.703	100.763	
5 (%)	90.764	96.566	100.134	100.733	101.882	
6 (%)	90.554	98.755	100.267	100.907	101.652	
7 (%)	90.898	99.323	100.543	100.82	100.988	
8 (%)	90.954	97.583	100.164	100.472	100.363	
9 (%)	91.764	99.653	100.334	100.908	100.992	
10 (%)	91.234	96.643	100.354	101.552	101.001	
11 (%)	88.232	97.323	100.132	100.852	101.763	
12 (%)	87.622	99.653	100.133	100.553	101.656	
Promedio %	90.388	98.465	100.370	100.830	101.372	

Anexo 24. Porcentajes de disolución del segundo lote del medicamento multifuente A de Topiramato 50 mg tabletas recubiertas, en el medio de disolución a pH 1,2. Lima 2022.

Formulación		Medio de disolución				
Multifuente A Lote 2		Ácido clorhídrico pH 1,2				
N° de muestras	Tiempos de muestreo (min)					
	2	4	6	8	10	
1 (%)	31.223	36.256	50.245	64.533	74.628	
2 (%)	31.832	37.532	50.324	65.522	73.834	
3 (%)	30.223	38.926	49.823	68.254	72.835	
4 (%)	29.432	34.365	50.132	67.273	71.834	
5 (%)	31.635	39.536	51.432	64.232	77.487	
6 (%)	32.745	35.523	50.724	65.275	76.751	
7 (%)	32.643	40.543	48.314	67.937	74.426	
8 (%)	32.452	43.421	49.274	68.387	75.265	
9 (%)	32.354	42.523	50.142	65.264	77.373	
10 (%)	31.343	39.032	50.523	63.245	74.254	
11 (%)	30.625	40.232	52.413	66.376	74.26	
12 (%)	30.523	41.213	55.134	65.726	73.427	
Promedio %	31.419	39.092	50.707	66.002	74.698	
N° de muestras	Tiempos de muestreo (min)					
	15	20	30	40	50	
1 (%)	89.654	98.435	100.123	100.364	100.873	
2 (%)	90.653	98.343	100.122	100.454	100.972	
3 (%)	91.987	98.553	100.142	100.563	100.655	
4 (%)	89.343	97.753	100.345	100.763	100.903	
5 (%)	89.764	96.566	100.488	100.353	100.882	
6 (%)	89.554	97.755	100.367	100.487	100.852	
7 (%)	90.898	96.323	100.623	100.555	100.988	
8 (%)	91.954	96.583	100.334	100.542	100.363	
9 (%)	90.764	98.653	100.311	100.598	100.992	
10 (%)	90.234	97.643	100.342	100.552	101.001	
11 (%)	90.432	99.323	100.132	100.352	101.763	
12 (%)	90.322	97.653	100.233	100.553	100.656	
Promedio %	90.463	97.799	100.297	100.511	100.908	

Anexo 25. Porcentajes de disolución del segundo lote del medicamento multifuente A de Topiramato 50 mg tabletas recubiertas, en el medio de disolución a pH 4,5. Lima 2022.

Formulación		Medio de disolución				
Multifuente A Lote 2		Buffer acetato pH 4,5				
N° de muestras	Tiempos de muestreo (min)					
	2	4	6	8	10	
1 (%)	28.223	36.356	49.545	64.443	77.278	
2 (%)	29.232	35.342	48.554	65.562	76.664	
3 (%)	31.223	34.386	47.753	68.754	77.855	
4 (%)	27.232	35.265	48.532	67.573	78.844	
5 (%)	27.355	38.246	49.442	64.332	79.487	
6 (%)	29.265	37.545	50.454	68.575	76.455	
7 (%)	30.353	36.543	51.334	65.387	71.436	
8 (%)	29.242	37.421	49.574	65.487	73.825	
9 (%)	27.624	39.543	50.342	64.364	74.273	
10 (%)	27.243	38.432	52.333	65.444	79.934	
11 (%)	29.255	39.432	53.223	66.276	76.876	
12 (%)	30.243	40.213	52.434	67.746	73.457	
Promedio %	28.874	37.394	50.293	66.162	76.365	
N° de muestras	Tiempos de muestreo (min)					
	15	20	30	40	50	
1 (%)	90.354	98.435	100.623	100.894	101.073	
2 (%)	89.658	97.343	100.322	100.464	100.672	
3 (%)	90.387	95.553	100.542	100.768	100.955	
4 (%)	92.333	98.753	100.245	100.763	100.863	
5 (%)	89.264	99.566	100.134	100.653	100.782	
6 (%)	87.534	98.755	100.465	100.587	100.052	
7 (%)	87.298	99.323	100.345	100.885	100.928	
8 (%)	88.354	97.583	100.266	100.462	100.663	
9 (%)	90.264	99.653	100.268	100.598	101.092	
10 (%)	90.434	99.649	100.553	100.352	100.101	
11 (%)	88.232	98.423	100.242	100.352	101.363	
12 (%)	89.422	99.853	100.533	100.643	100.746	
Promedio %	89.461	98.574	100.378	100.618	100.774	

Anexo 26. Porcentajes de disolución del segundo lote del medicamento multifuente A de Topiramato 50 mg tabletas recubiertas, en el medio de disolución a pH 6,8. Lima 2022.

Formulación		Medio de disolución				
Multifuente A Lote 2		Buffer fosfato pH 6,8				
N° de muestras	Tiempos de muestreo (min)					
	2	4	6	8	10	
1 (%)	40.323	45.856	55.345	66.343	78.478	
2 (%)	41.332	46.642	57.254	65.232	79.364	
3 (%)	41.363	47.386	55.353	67.354	78.865	
4 (%)	42.432	48.765	55.232	65.373	75.364	
5 (%)	42.255	48.346	55.422	67.332	76.287	
6 (%)	45.715	48.233	55.734	65.935	77.355	
7 (%)	44.153	47.243	56.324	67.387	76.356	
8 (%)	40.422	47.221	57.974	67.387	78.365	
9 (%)	41.254	49.243	54.342	68.764	79.373	
10 (%)	39.443	48.232	56.533	66.445	78.354	
11 (%)	38.255	49.432	54.423	66.476	78.366	
12 (%)	39.243	47.213	56.534	68.356	79.357	
Promedio %	41.349	47.818	55.873	66.865	77.990	

N° de muestras	Tiempos de muestreo (min)				
	15	20	30	40	50
1 (%)	90.654	98.434	100.123	100.464	101.873
2 (%)	92.653	99.343	100.322	100.254	100.872
3 (%)	91.987	99.453	99.829	100.363	100.655
4 (%)	90.345	99.253	99.365	100.713	100.763
5 (%)	92.764	99.266	100.334	100.553	100.882
6 (%)	91.554	98.745	100.467	100.287	101.652
7 (%)	87.898	98.323	100.743	100.355	100.988
8 (%)	88.934	78.365	99.364	100.472	100.363
9 (%)	90.264	97.353	99.384	100.298	100.792
10 (%)	92.234	97.243	100.254	100.764	101.701
11 (%)	91.432	97.323	98.992	100.752	102.463
12 (%)	89.322	99.653	100.633	100.753	100.256
Promedio %	89.956	96.896	99.983	100.502	101.105

Anexo 27. Porcentajes de disolución del primer lote del medicamento multifuente B de Topiramato 50 mg tabletas recubiertas, en el medio de disolución a pH 1,2. Lima 2022.

Formulación		Medio de disolución				
Multifuente B Lote 1		Ácido clorhídrico pH 1,2				
N° de muestras	Tiempos de muestreo (min)					
	2	4	6	8	10	
1 (%)	27.323	38.456	46.545	65.543	78.578	
2 (%)	26.832	38.542	46.454	64.552	78.664	
3 (%)	25.323	36.686	43.843	64.734	76.877	
4 (%)	28.532	37.565	49.343	66.473	75.664	
5 (%)	29.655	39.566	51.442	65.332	76.687	
6 (%)	27.765	40.646	49.454	68.945	77.675	
7 (%)	23.653	40.743	46.354	66.387	77.456	
8 (%)	30.442	40.421	47.374	63.287	75.665	
9 (%)	24.654	36.543	49.542	64.454	76.573	
10 (%)	23.443	38.462	50.533	64.465	78.854	
11 (%)	24.655	34.452	52.423	67.746	79.666	
12 (%)	26.543	36.213	49.534	67.456	77.557	
Promedio %	26.568	38.191	48.570	65.781	77.493	
N° de muestras	Tiempos de muestreo (min)					
	15	20	30	40	50	
1 (%)	90.554	97.435	100.323	100.964	101.873	
2 (%)	91.553	98.643	100.432	100.954	100.872	
3 (%)	90.587	98.563	100.372	100.863	101.655	
4 (%)	89.543	99.653	100.347	100.563	100.763	
5 (%)	89.664	97.566	100.834	100.853	100.882	
6 (%)	90.554	97.955	99.967	100.187	101.652	
7 (%)	90.598	98.363	100.143	100.755	100.988	
8 (%)	90.454	98.583	100.264	100.642	100.363	
9 (%)	90.964	98.663	99.564	100.998	100.992	
10 (%)	88.634	97.443	100.754	101.552	101.201	
11 (%)	88.632	99.323	100.532	100.552	100.763	
12 (%)	87.352	95.553	99.433	100.553	100.656	
Promedio %	89.924	98.145	100.247	100.786	101.055	

Anexo 28. Porcentajes de disolución del primer lote del medicamento multifuente B de Topiramato 50 mg tabletas recubiertas, en el medio de disolución a pH 4,5. Lima 2022.

Formulación		Medio de disolución				
Multifuente B Lote 1		Buffer acetato pH 4,5				
N° de muestras	Tiempos de muestreo (min)					
	2	4	6	8	10	
1 (%)	32.523	37.356	48.345	67.553	77.278	
2 (%)	33.832	39.542	49.454	68.532	78.834	
3 (%)	34.323	40.986	50.843	67.754	77.835	
4 (%)	31.532	41.765	50.332	62.473	77.864	
5 (%)	30.625	42.546	51.432	64.432	77.987	
6 (%)	30.735	39.523	53.754	64.975	78.755	
7 (%)	30.613	40.343	54.334	67.987	76.456	
8 (%)	31.142	43.431	48.474	65.087	77.865	
9 (%)	29.354	41.543	49.742	61.464	76.873	
10 (%)	30.463	39.442	52.733	63.445	78.954	
11 (%)	28.355	40.432	52.323	68.778	76.866	
12 (%)	28.243	41.223	51.534	64.756	73.457	
Promedio %	30.978	40.678	51.108	65.603	77.419	
N° de muestras	Tiempos de muestreo (min)					
	15	20	30	40	50	
1 (%)	89.654	95.435	99.323	100.764	101.873	
2 (%)	87.653	96.343	99.422	100.754	100.872	
3 (%)	87.987	95.553	99.342	100.663	101.655	
4 (%)	89.343	97.753	100.345	100.763	100.763	
5 (%)	86.764	96.566	99.434	100.753	100.882	
6 (%)	90.554	97.755	100.567	100.987	101.652	
7 (%)	87.898	96.323	99.643	101.855	100.988	
8 (%)	88.954	96.583	99.564	100.442	100.363	
9 (%)	92.764	95.653	99.564	100.998	100.992	
10 (%)	91.234	97.643	99.754	101.552	101.001	
11 (%)	88.432	96.323	99.532	100.552	102.763	
12 (%)	87.322	97.653	100.433	100.553	100.656	
Promedio %	89.047	96.632	99.744	100.886	101.205	

Anexo 29. Porcentajes de disolución del primer lote del medicamento multifuente B de Topiramato 50 mg tabletas recubiertas, en el medio de disolución a pH 6,8. Lima 2022.

Formulación		Medio de disolución				
Multifuente B Lote 1		Buffer fosfato pH 6,8				
N° de muestras	Tiempos de muestreo (min)					
	2	4	6	8	10	
1 (%)	35.523	45.456	58.345	65.543	76.678	
2 (%)	36.832	46.542	57.354	64.532	75.864	
3 (%)	37.323	47.986	59.853	63.754	74.865	
4 (%)	35.532	45.765	56.332	66.473	72.864	
5 (%)	34.655	46.546	57.432	65.432	76.987	
6 (%)	35.765	48.523	59.754	64.975	74.755	
7 (%)	36.653	49.543	58.324	66.987	72.456	
8 (%)	37.442	47.421	57.974	65.087	77.865	
9 (%)	37.654	49.543	56.342	62.464	76.873	
10 (%)	39.443	48.432	56.533	63.445	74.954	
11 (%)	35.655	49.432	57.423	66.776	76.866	
12 (%)	38.543	50.213	58.534	96.583	73.457	
Promedio %	36.752	47.950	57.850	65.019	75.374	
N° de muestras	Tiempos de muestreo (min)					
	15	20	30	40	50	
1 (%)	90.654	99.435	100.323	100.764	101.173	
2 (%)	90.653	99.343	100.422	100.754	100.872	
3 (%)	90.989	99.553	100.342	100.663	101.615	
4 (%)	89.343	97.753	100.345	100.763	100.763	
5 (%)	90.764	99.566	100.434	100.753	100.382	
6 (%)	90.554	97.755	100.567	100.987	101.652	
7 (%)	90.898	96.323	100.643	101.855	100.288	
8 (%)	91.954	96.583	100.564	100.442	100.363	
9 (%)	92.764	99.653	100.564	100.998	100.192	
10 (%)	92.234	99.643	100.754	101.552	101.001	
11 (%)	90.432	99.323	100.532	100.552	102.763	
12 (%)	90.322	97.653	100.433	100.553	100.656	
Promedio %	90.963	98.549	100.494	100.886	100.977	

Anexo 30. Porcentajes de disolución del segundo lote del medicamento multifuente B de Topiramato 50 mg tabletas recubiertas, en el medio de disolución a pH 1,2. Lima 2022.

Formulación		Medio de disolución				
Multifuente B Lote 2		Ácido clorhídrico pH 1,2				
N° de muestras	Tiempos de muestreo (min)					
	2	4	6	8	10	
1 (%)	28.523	35.456	46.445	67.743	76.378	
2 (%)	29.832	37.442	48.554	65.572	77.264	
3 (%)	30.323	36.486	50.843	64.754	75.825	
4 (%)	28.532	32.725	49.352	68.773	76.884	
5 (%)	32.655	35.546	50.442	66.482	77.927	
6 (%)	31.765	36.423	50.799	64.995	73.725	
7 (%)	31.653	37.543	48.724	67.997	77.456	
8 (%)	32.442	35.441	48.774	69.987	79.865	
9 (%)	28.654	38.443	49.842	61.454	80.473	
10 (%)	29.443	37.765	51.523	63.475	82.554	
11 (%)	28.655	36.432	54.423	67.576	80.366	
12 (%)	28.543	39.413	55.534	65.556	77.457	
Promedio %	30.085	36.593	50.438	66.197	78.015	
N° de muestras	Tiempos de muestreo (min)					
	15	20	30	40	50	
1 (%)	90.354	98.435	99.323	100.764	101.173	
2 (%)	91.253	97.343	100.422	100.754	100.872	
3 (%)	89.987	98.553	99.342	100.663	101.055	
4 (%)	89.943	98.753	100.345	100.763	100.763	
5 (%)	90.764	99.566	100.434	100.753	100.882	
6 (%)	90.554	99.755	100.557	100.987	101.052	
7 (%)	89.898	97.323	99.643	101.855	100.988	
8 (%)	88.954	96.583	100.564	100.442	100.363	
9 (%)	91.764	95.653	99.964	100.998	100.992	
10 (%)	90.434	97.643	100.754	101.552	101.001	
11 (%)	88.432	96.323	99.932	100.552	101.763	
12 (%)	87.322	97.653	100.433	100.553	100.656	
Promedio %	89.972	97.799	100.143	100.886	100.955	

Anexo 31. Porcentajes de disolución del segundo lote del medicamento multifuente B de Topiramato 50 mg tabletas recubiertas, en el medio de disolución a pH 4,5. Lima 2022.

Formulación		Medio de disolución				
Multifuente B Lote 2		Buffer acetato pH 4,5				
N° de muestras	Tiempos de muestreo (min)					
	2	4	6	8	10	
1 (%)	28.823	36.456	50.345	66.643	79.678	
2 (%)	29.892	37.542	52.354	67.632	77.864	
3 (%)	27.723	38.986	49.853	69.764	73.865	
4 (%)	28.632	37.765	50.332	67.493	76.864	
5 (%)	30.555	37.546	53.432	65.432	76.987	
6 (%)	28.565	39.523	50.754	64.975	76.755	
7 (%)	29.653	40.543	51.334	68.987	76.456	
8 (%)	28.542	42.421	50.374	69.087	69.087	
9 (%)	29.654	40.543	54.342	67.464	77.873	
10 (%)	28.843	42.432	52.233	62.445	74.954	
11 (%)	27.755	39.432	57.457	66.776	78.866	
12 (%)	29.543	41.213	55.564	64.756	73.457	
Promedio %	29.015	39.534	52.365	66.788	76.059	
N° de muestras	Tiempos de muestreo (min)					
	15	20	30	40	50	
1 (%)	90.684	96.435	99.323	100.764	101.173	
2 (%)	90.853	98.343	100.422	100.754	100.872	
3 (%)	90.997	99.553	100.342	100.663	101.055	
4 (%)	91.543	96.753	100.345	100.763	100.763	
5 (%)	92.764	98.566	100.434	100.753	100.882	
6 (%)	87.554	94.755	99.567	100.987	101.152	
7 (%)	87.878	95.323	98.643	101.855	100.988	
8 (%)	69.087	69.087	69.087	100.442	100.363	
9 (%)	90.764	95.653	100.564	100.998	100.992	
10 (%)	91.234	97.643	100.754	101.552	101.501	
11 (%)	89.432	96.323	99.532	100.552	101.763	
12 (%)	86.322	97.653	100.433	100.553	100.656	
Promedio %	88.259	94.674	97.454	100.886	100.930	

Anexo 32. Porcentajes de disolución del segundo lote del medicamento multifuente B de Topiramato 50 mg tabletas recubiertas, en el medio de disolución a pH 6,8. Lima 2022.

Formulación		Medio de disolución				
Multifuente B Lote 2		Acetato pH 6,8				
N° de muestras	Tiempos de muestreo (min)					
	2	4	6	8	10	
1 (%)	40.543	45.456	54.345	65.543	76.678	
2 (%)	42.832	46.542	55.354	66.532	75.864	
3 (%)	40.323	47.986	59.853	65.754	74.865	
4 (%)	39.532	45.765	55.332	66.473	72.864	
5 (%)	38.655	46.546	56.432	65.432	76.987	
6 (%)	45.765	48.523	54.754	64.975	74.755	
7 (%)	44.653	49.543	58.324	66.987	72.456	
8 (%)	41.462	47.421	57.974	65.087	77.865	
9 (%)	45.454	49.543	58.342	67.464	76.873	
10 (%)	39.443	48.432	56.533	63.445	74.954	
11 (%)	38.655	49.432	56.423	66.776	76.866	
12 (%)	38.543	46.213	57.534	69.756	73.457	
Promedio %	41.322	47.617	56.767	66.185	75.374	
N° de muestras	Tiempos de muestreo (min)					
	15	20	30	40	50	
1 (%)	91.654	96.435	99.323	100.764	101.273	
2 (%)	92.653	97.343	100.422	100.754	100.872	
3 (%)	92.987	96.553	99.342	100.663	101.055	
4 (%)	90.343	97.753	100.345	100.763	100.763	
5 (%)	90.764	96.566	100.434	100.753	100.882	
6 (%)	91.554	97.755	100.367	100.587	101.052	
7 (%)	92.898	96.323	99.643	100.555	100.988	
8 (%)	92.954	96.583	100.564	100.442	100.363	
9 (%)	91.764	95.653	98.564	100.098	100.992	
10 (%)	92.234	97.643	100.154	100.552	101.001	
11 (%)	90.432	96.323	99.532	100.552	101.763	
12 (%)	91.322	97.653	100.433	100.553	100.656	
Promedio %	91.797	96.882	99.927	100.586	100.888	

Anexo 33. Porcentajes de disolución del medicamento innovador Topamac 50 mg tabletas recubiertas, en el medio de disolución a pH 1,2. Lima 2022.

Formulación		Medio de disolución				
Innovador		Ácido clorhídrico pH1,2				
N° de muestras	Tiempos de muestreo (min)					
	2	4	6	8	10	
1 (%)	40.523	45.456	52.245	66.543	82.678	
2 (%)	39.832	46.642	53.384	68.532	82.864	
3 (%)	44.323	47.946	53.553	65.754	80.865	
4 (%)	37.532	45.765	51.312	66.473	82.864	
5 (%)	35.655	46.546	53.442	65.432	83.987	
6 (%)	36.755	48.523	53.454	64.975	77.755	
7 (%)	38.653	49.533	53.824	66.987	80.456	
8 (%)	36.442	47.221	54.964	65.087	81.865	
9 (%)	38.654	49.545	55.642	62.464	78.873	
10 (%)	39.443	48.232	57.573	69.445	79.954	
11 (%)	35.655	49.442	57.473	66.776	78.866	
12 (%)	36.543	45.213	57.534	64.756	73.457	
Promedio %	38.334	47.505	54.533	66.935	80.957	
N° de muestras	Tiempos de muestreo (min)					
	15	20	30	40	50	
1 (%)	94.654	99.435	100.323	100.764	101.873	
2 (%)	92.653	99.343	100.422	100.754	100.872	
3 (%)	94.987	99.553	100.342	100.663	101.655	
4 (%)	93.343	97.753	100.345	100.763	100.763	
5 (%)	94.764	99.566	100.434	100.753	100.882	
6 (%)	93.554	99.755	100.567	100.987	101.652	
7 (%)	92.898	98.323	100.643	101.855	100.988	
8 (%)	90.954	96.583	100.564	100.442	100.363	
9 (%)	91.764	96.653	100.564	100.098	100.992	
10 (%)	92.234	97.643	100.754	101.552	101.001	
11 (%)	94.432	96.323	100.532	100.552	102.163	
12 (%)	95.322	97.653	100.433	100.553	100.656	
Promedio %	93.547	98.215	100.494	100.886	101.155	

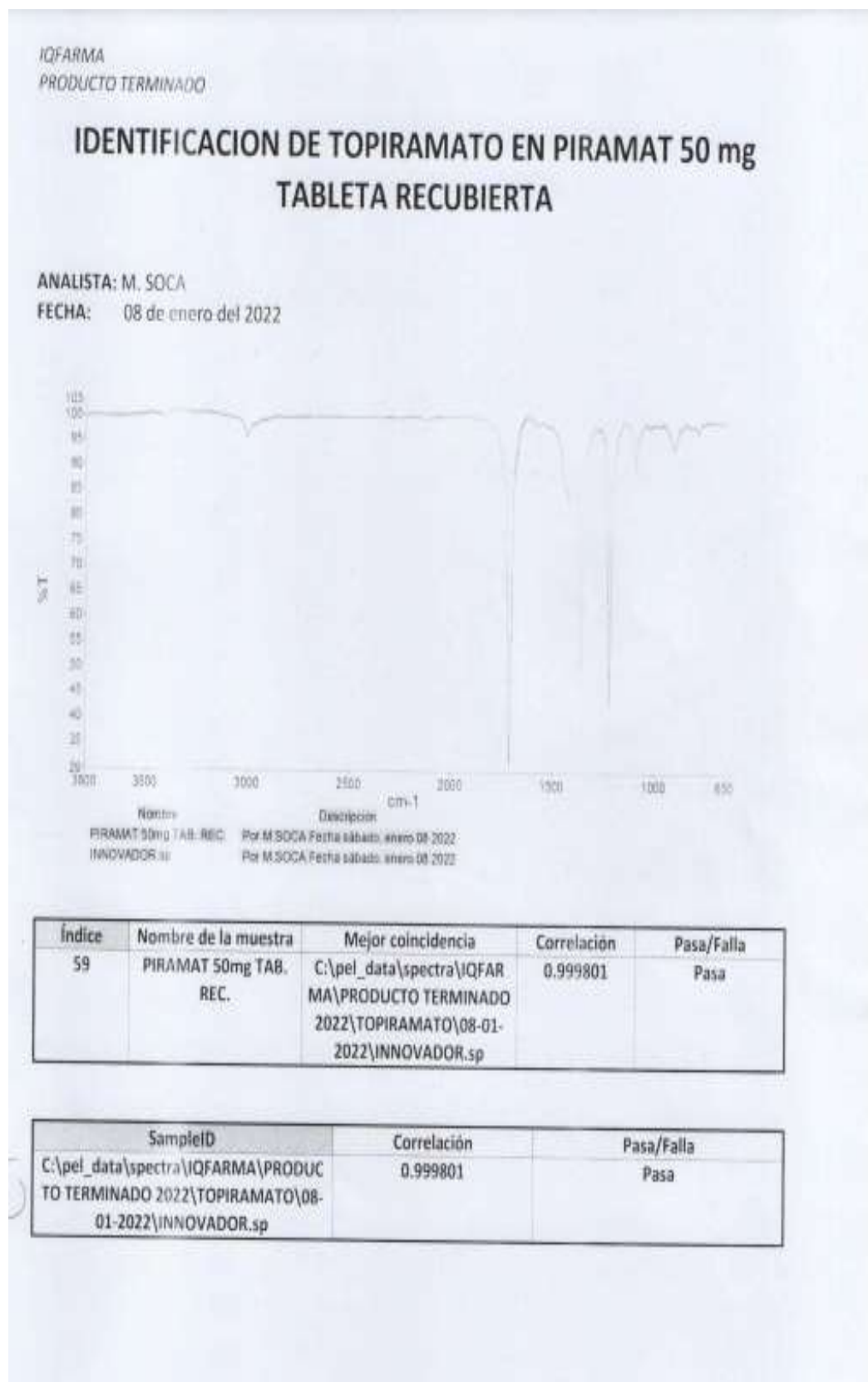
Anexo 34. Porcentajes de disolución del medicamento innovador Topamac 50 mg tabletas recubiertas, en el medio de disolución a pH 4,5. Lima 2022.

Formulación		Medio de disolución				
Innovador		Buffer acetato pH 4,5				
N° de muestras	Tiempos de muestreo (min)					
	2	4	6	8	10	
1 (%)	31.523	36.456	48.345	63.543	77.678	
2 (%)	32.832	37.542	47.354	63.532	77.864	
3 (%)	33.323	38.986	49.853	61.754	77.865	
4 (%)	31.532	40.765	50.332	65.473	76.864	
5 (%)	32.655	41.546	51.432	63.432	77.987	
6 (%)	35.765	38.523	49.754	61.975	74.755	
7 (%)	34.653	39.543	48.324	66.987	75.456	
8 (%)	31.442	39.421	47.974	61.087	75.865	
9 (%)	29.654	42.543	50.342	65.464	72.873	
10 (%)	29.443	43.432	52.533	65.445	73.454	
11 (%)	28.655	44.432	54.423	66.776	76.866	
12 (%)	30.543	43.213	53.534	64.756	73.457	
Promedio %	31.835	40.534	50.350	64.185	75.915	
N° de muestras	Tiempos de muestreo (min)					
	15	20	30	40	50	
1 (%)	99.654	96.435	99.323	100.764	100.873	
2 (%)	88.653	97.343	100.422	100.754	100.872	
3 (%)	89.987	95.553	98.342	100.663	101.655	
4 (%)	91.343	97.753	100.345	100.763	100.743	
5 (%)	92.764	96.566	99.434	100.753	100.882	
6 (%)	92.554	97.755	100.567	100.987	101.652	
7 (%)	93.898	96.323	100.643	101.855	100.988	
8 (%)	89.954	96.583	100.564	100.442	100.363	
9 (%)	90.764	95.653	97.564	100.998	100.992	
10 (%)	91.234	97.643	100.254	101.552	101.001	
11 (%)	89.432	96.323	100.532	100.552	102.763	
12 (%)	88.322	97.653	100.433	100.553	100.656	
Promedio %	91.547	96.799	99.869	100.720	101.037	

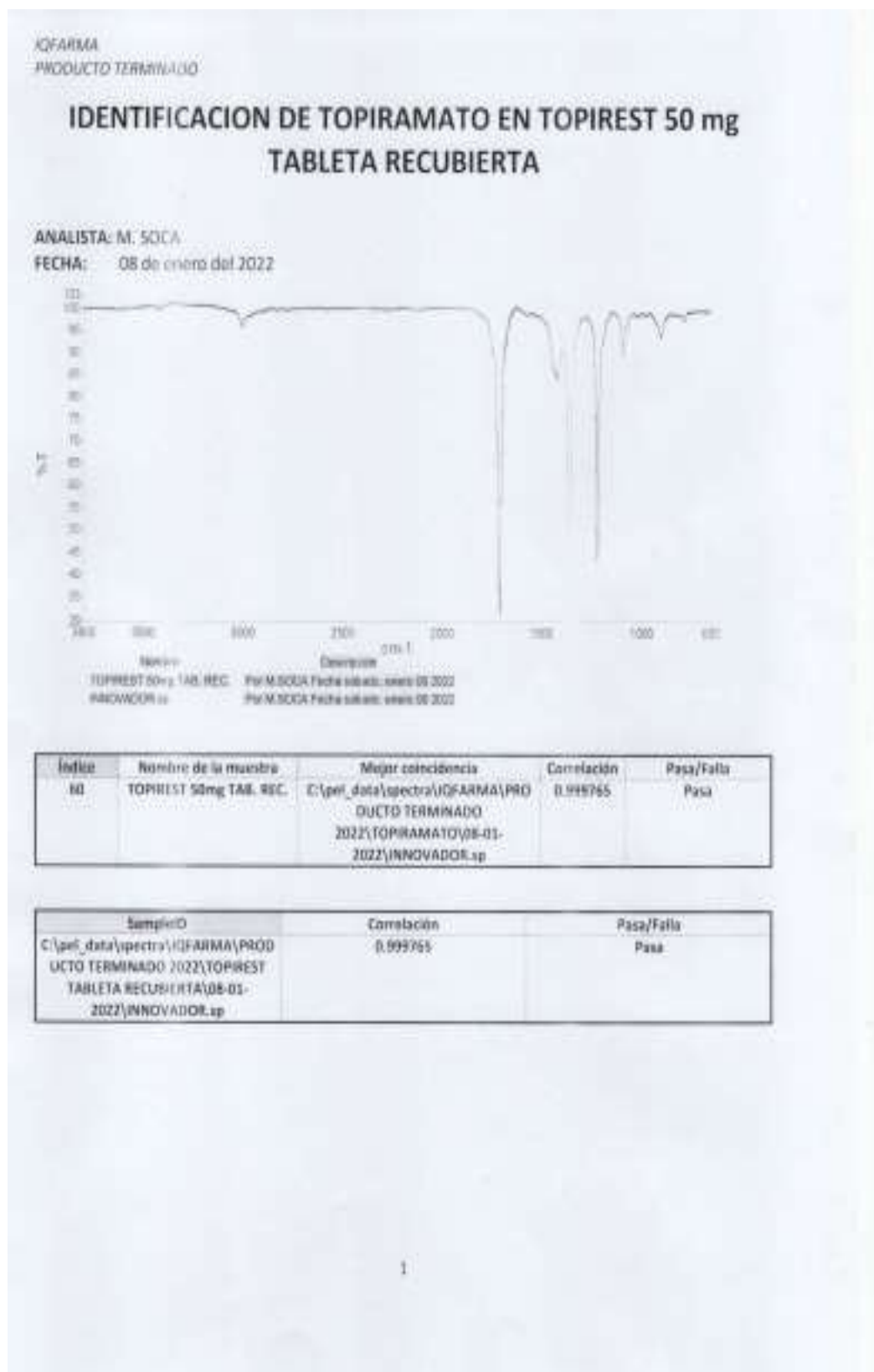
Anexo 35. Porcentajes de disolución del medicamento innovador Topamac 50 mg tabletas recubiertas, en el medio de disolución a pH 6,8. Lima 2022.

Formulación		Medio de disolución				
Innovador		Buffer fosfato pH 6,8				
N° de muestras	Tiempos de muestreo (min)					
	2	4	6	8	10	
1 (%)	36.523	45.556	58.335	66.543	80.678	
2 (%)	33.832	45.562	57.364	64.432	80.864	
3 (%)	36.323	46.986	59.653	66.654	81.865	
4 (%)	37.532	45.965	57.372	68.423	82.864	
5 (%)	38.655	46.046	58.482	64.452	79.987	
6 (%)	32.765	48.593	59.734	67.945	79.755	
7 (%)	34.653	49.043	58.324	66.987	77.456	
8 (%)	33.442	47.521	57.274	65.087	78.865	
9 (%)	30.654	49.543	58.352	66.464	79.873	
10 (%)	39.443	48.432	59.633	67.445	78.954	
11 (%)	38.655	50.432	57.423	66.776	79.866	
12 (%)	38.553	52.213	58.534	67.756	80.457	
Promedio %	35.919	47.991	58.373	66.580	80.124	
N° de muestras	Tiempos de muestreo (min)					
	15	20	30	40	50	
1 (%)	90.654	96.435	98.323	100.264	100.873	
2 (%)	92.653	97.343	99.422	100.254	100.672	
3 (%)	90.987	96.553	99.342	100.063	100.655	
4 (%)	89.343	97.753	99.345	100.363	100.763	
5 (%)	93.764	98.566	100.765	100.953	100.882	
6 (%)	92.544	97.755	100.267	100.987	101.652	
7 (%)	91.398	96.323	99.243	100.355	100.988	
8 (%)	93.154	96.583	97.264	100.542	100.363	
9 (%)	90.164	94.653	99.264	100.198	100.992	
10 (%)	90.334	97.643	99.754	100.152	101.001	
11 (%)	89.442	97.323	100.332	100.552	100.763	
12 (%)	88.322	97.653	99.433	100.553	100.656	
Promedio %	91.063	97.049	99.396	100.436	100.855	

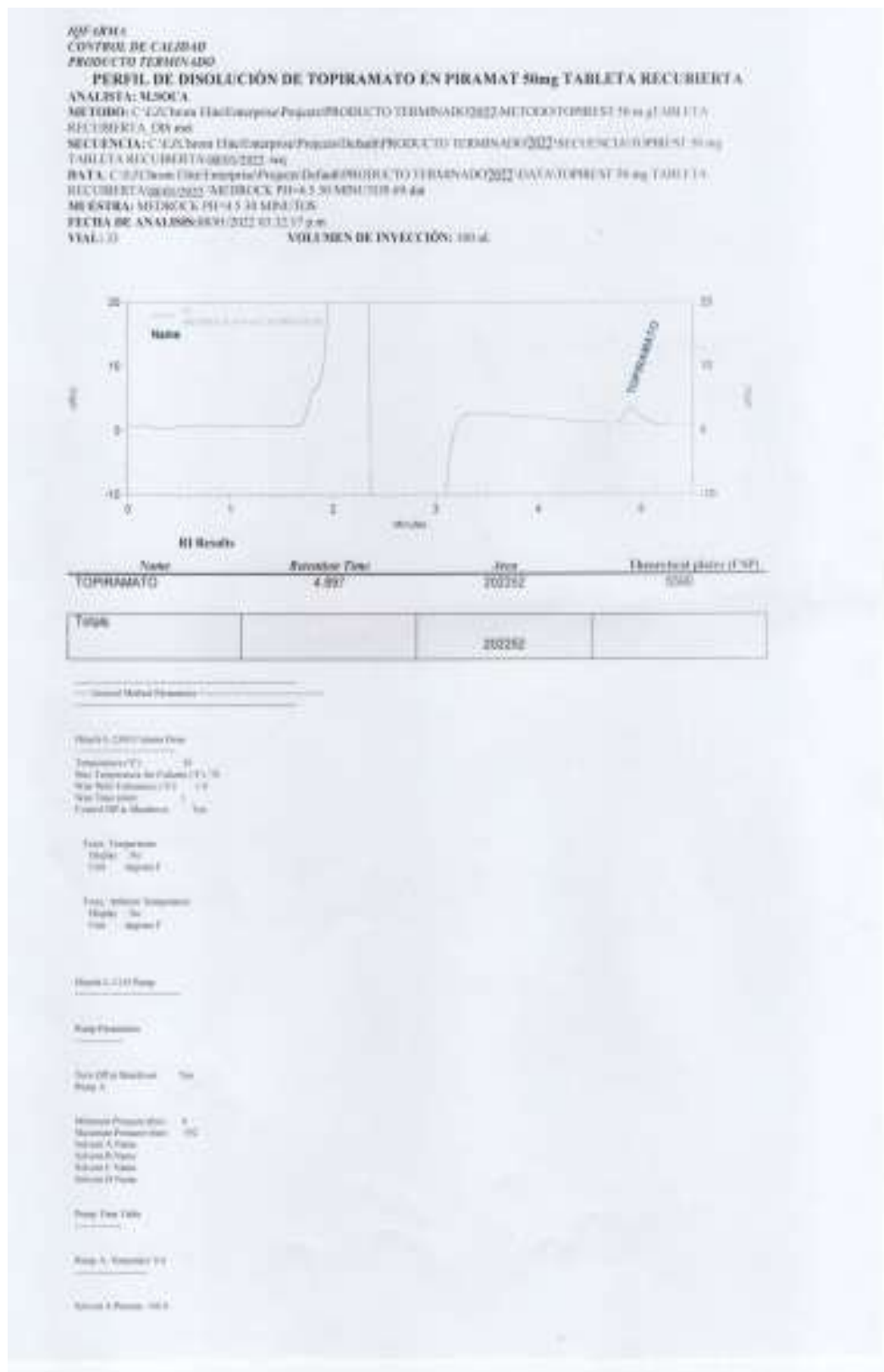
Anexo 36. Identificación por infrarrojo de Topiramato en el medicamento multifuente B. Lima 2022.



Anexo 37. Identificación por infrarrojo de Topiramato en el medicamento multifuente A. Lima 2022.



Anexo 40. Identificación del pico de Topiramato en el perfil de disolución del medicamento multifuente B. Lima 2022



Anexo 41. Matriz de consistencia

TITULO	PROBLEMA	OBJETIVOS	HIPOTESIS	VARIABLES	METODOLOGIA
Intercambiabilidad terapéutica entre Topiramato producto farmacéutico multifuente y el medicamento innovador Topamac® tabletas recubiertas de 50 mg. Lima -2021	¿Existirá intercambiabilidad terapéutica entre el Topiramato producto farmacéutico multifuente y el medicamento innovador Topamac® tabletas recubiertas de 50 mg?	<p>Objetivo General</p> <ul style="list-style-type: none"> Determinar la intercambiabilidad terapéutica entre Topiramato tableta recubierta de 50 mg producto farmacéutico multifuente y su medicamento innovador Topamac®. <p>Objetivo Específico</p> <ul style="list-style-type: none"> Determinar los perfiles de disolución de los dos medicamentos multifuentes de Topiramato tableta recubierta de 50 mg y su medicamento innovador Topamac®. Calcular el factor de similitud (f2) de los perfiles de disolución de los dos medicamentos multifuentes de Topiramato tableta recubierta de 50 mg y su medicamento innovador Topamac®. 	<p>Hi: Existe intercambiabilidad terapéutica entre Topiramato tableta recubierta de 50 mg formulación farmacéutica multifuente y su formulación innovadora Topamac®.</p> <p>Ho: Las dos formulaciones multifuentes de Topiramato 50 mg tabletas recubiertas no son terapéuticamente intercambiable <i>in vitro</i> con su la formulación innovadora Topamac®.</p> <p>Ha: Al menos uno de las dos formulaciones multifuentes de Topiramato 50 mg tableta recubierta es terapéuticamente intercambiable <i>in vitro</i> con su formulación innovadora Topamac®.</p>	<p>Variable Independiente (Vi): Tabletadas recubiertas de Topiramato multifuente e innovador</p> <p>Indicador: porcentaje de disolución del medicamento multifuente e innovador.</p> <p>Variable dependiente (Vd): intercambiabilidad terapéutica.</p> <p>Indicador: factor de similitud.</p> <p>Variantes intervinientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> Medio de disolución Tiempo Temperatura Velocidad de agitación Volumen de medio de disolución 	<p>Tipo de investigación: Descriptivo</p> <p>Diseño de investigación: Pre-experimental</p> <p>Población: Tabletadas de dos medicamentos multifuentes de Topiramato 50 mg y el medicamento innovador Topamac®, adquiridos en farmacias y boticas de la ciudad de Lima.</p> <p>Muestra:</p> <ul style="list-style-type: none"> Medicamento innovador: 100 tabletas recubiertas de Topamac® de 50 mg de un solo lote, fabricado por el laboratorio Johnson & Johnson. Medicamento multifuente A: 100 tabletas recubiertas de Topiramato de 50 mg de dos lotes diferentes, fabricado por el laboratorio MEDROCK S.A Medicamento multifuente B: 100 tabletas recubiertas de Topiramato de 50 mg de dos lotes diferentes, fabricado por el laboratorio IQFARMA S.A <p>Análisis estadístico:</p> <ul style="list-style-type: none"> Se construirá gráficos bivariados de la variación del porcentaje disuelto en función del tiempo, para obtener los perfiles de disolución. Se calculará la media, desviación estándar y coeficiente de variación para evaluar el porcentaje de disolución. Se utilizara el cálculo de factor de similitud (f2) para establecer intercambiabilidad terapéutica <i>in vitro</i>.

UNIVERSIDAD NACIONAL DE SAN CRISTÓBAL DE HUAMANA
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD


El Instructor en Primera Instancia, designado con RD N° 331-2022-UNSCHFCSA/D, emite la presente

CONSTANCIA

DE ORIGINALIDAD DE TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

A Marco Antonio Soca Solórzano, Bachiller de la Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica de la Facultad de Ciencias de la Salud, en mérito a que la tesis titulada: Intercambiabilidad terapéutica entre Topiramato producto farmacéutico multifuente y el innovador Topamac® tabletas recubiertas de 50 mg. Lima-2021, ha alcanzado un índice de similitud de 27% (veintisiete); cumpliendo satisfactoriamente lo establecido en el Art. 13 del Reglamento de Originalidad de Trabajos de investigación de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga mediante el uso del SOFTWARE TURNITIN. En ese sentido, se emite la presente constancia en señal de conformidad.

Ayacucho, 15 de agosto de 2022.


Prof. Marco ARONÉS JARA

Firmado digitalmente por
Marco R. Aronés
Jara
Fecha: 2022.08.15
20:41:53 -05'00'

Prof. Marco Aronés Jara
Docente instructor - Primera instancia



UNSCH

FACULTAD DE
CIENCIAS DE LA SALUD

ESCUELA PROFESIONAL DE
FARMACIA Y BIOQUÍMICA



CONSTANCIA DE ORIGINALIDAD SEGUNDA INSTANCIA:
TESIS DE PREGRADO

(15-2022-EPFB-UNSCH)

La que suscribe, directora de escuela y docente instructor en segunda instancia de Tesis de Pregrado, luego de verificar la originalidad de la tesis de la Escuela profesional de Farmacia y bioquímica de la Facultad de Ciencias de la Salud, deja constancia que el trabajo de tesis titulado:


Intercambiabilidad terapéutica entre Topiramato producto farmacéutico multifuente y el innovador Topamac® tabletas recubiertas de 50 mg. Lima-2021.

Presentado por el: **Bach. Marco Antonio Soca Solorzano**

Ha sido sometido al análisis mediante el sistema TURNITIN concluyendo que presenta un porcentaje de **26% índice de similitud.**

Por lo que, de acuerdo con el porcentaje establecido en el Artículo 13° del Reglamento de Originalidad de Trabajos de investigación de pregrado de la UNSCH, **ES PROCEDENTE** conceder la Constancia de originalidad en segunda instancia.

Ayacucho, 18 de octubre del 2022


Firmado digitalmente
por MARICELA LÓPEZ
SIERRALTA
Fecha: 2022.10.18
11:26:54 -05'00'

Mg. Maricela López Sierralta
Docente. Instructor
Segunda instancia

cc.
Archivo.

Intercambiabilidad terapéutica entre Topiramato producto farmacéutico multifuente y el innovador Topamac® tabletas recubiertas de 50 mg. Lima- 2021

por Marco Antonio Soca Solorzano,

Fecha de entrega: 18-oct-2022 10:58a.m. (UTC-0500)

Identificador de la entrega: 1928792160

Nombre del archivo: TESIS_Marco_SOCA.pdf (1.46M)

Total de palabras: 24013

Total de caracteres: 113027

Intercambiabilidad terapéutica entre Topiramato producto farmacéutico multifuente y el innovador Topamac® tabletas recubiertas de 50 mg. Lima-2021

INFORME DE ORIGINALIDAD

26%

INDICE DE SIMILITUD

20%

FUENTES DE INTERNET

2%

PUBLICACIONES

18%

TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

FUENTES PRIMARIAS

1	Submitted to Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga Trabajo del estudiante	13%
2	repositorio.unsch.edu.pe Fuente de Internet	7%
3	1library.co Fuente de Internet	1%
4	dspace.unitru.edu.pe Fuente de Internet	1%
5	repositorio.upch.edu.pe Fuente de Internet	<1%
6	grupomontevideo.org Fuente de Internet	<1%
7	repositorio.uap.edu.pe Fuente de Internet	<1%
8	hdl.handle.net Fuente de Internet	<1%

9	bdigital.unal.edu.co Fuente de Internet	<1 %
10	rdu.unc.edu.ar Fuente de Internet	<1 %
11	repositorio.unsaac.edu.pe Fuente de Internet	<1 %
12	cybertesis.unmsm.edu.pe Fuente de Internet	<1 %
13	biblioteca.usac.edu.gt Fuente de Internet	<1 %
14	www.biblioteca.usac.edu.gt Fuente de Internet	<1 %
15	www.netsalud.umich.mx Fuente de Internet	<1 %
16	www.dspace.uce.edu.ec Fuente de Internet	<1 %
17	scielo.iics.una.py Fuente de Internet	<1 %
18	repositorio.cinvestav.mx Fuente de Internet	<1 %
19	cybertesis.uach.cl Fuente de Internet	<1 %
20	qdoc.tips Fuente de Internet	<1 %

Excluir citas

Activo

Excluir coincidencias < 30 words

Excluir bibliografía

Activo