

UNIVERSIDAD NACIONAL DE SAN CRISTÓBAL
DE HUAMANGA

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

ESCUELA PROFESIONAL DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA



Intercambiabilidad terapéutica entre Desloratadina
5 mg tableta producto farmacéutico multifuente y
el innovador Aviant® 5 mg tableta. Lima – 2017

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO PROFESIONAL DE
QUÍMICO FARMACÉUTICA

PRESENTADO POR LA:
Bach. RIVERA CÓRDOVA, Janeth

AYACUCHO – PERÚ
2018

A mis padres, por el apoyo y amor incondicional que me brindan en cada momento, sin importar la distancia.

AGRADECIMIENTO

A la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga, forjadora de profesionales para la vida.

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

Al Mg. Q.F. PANIAGUA SEGOVIA, Juan Clímaco, docente de la Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional San Cristóbal de Huamanga, por su asesoría y conducción en el presente trabajo.

A todas las personas que me brindaron su apoyo, sugerencias y consejos durante el desarrollo de este trabajo.

ÍNDICE GENERAL

	Pág.
DEDICATORIA	iii
AGRADECIMIENTO	v
ÍNDICE GENERAL	vii
ÍNDICE DE TABLAS	ix
ÍNDICE DE FIGURAS	xi
ÍNDICE DE ANEXOS	xiii
RESUMEN	xv
I. INTRODUCCIÓN	1
II. MARCO TEÓRICO	3
2.1 Antecedentes del estudio	3
2.2 Marco conceptual	5
2.2.1 Medicamento innovador o Producto farmacéutico innovador	5
2.2.2 Medicamentos genéricos (medicamentos multifuentes o multiorigen)	6
2.2.3 Medicamentos similares (copias)	6
2.2.4 Medicamento líder	6
2.2.5 Producto de referencia o comparador	6
2.2.6 Biodisponibilidad	6
2.2.7 Bioequivalencia	6
2.2.8 Equivalentes terapéuticos	7
2.2.9 Equivalentes farmacéuticos	7
2.2.10 Alternativa farmacéutica	7
2.2.11 Medicamento genérico intercambiable	7
2.2.12 Perfil de disolución	7
2.3 Bases teóricas	8
2.3.1 Sistema de Clasificación Biofarmacéutica	8
2.3.2 Bioexención	8
2.3.3 Factor de similitud f2	10
2.4 Monografía de Desloratadina	12
2.4.1 Estructura química	12
2.4.2 Mecanismo de acción	13
2.4.3 Farmacocinética	14
III. MATERIALES Y MÉTODOS	17
3.1 Lugar de ejecución	17

3.2	Definición de la población y la muestra	17
3.2.1	Población	17
3.2.2	Muestra	17
3.2.3	Estándar secundario	17
3.3	Métodos instrumentales para la recolección de datos	17
3.3.1	Ensayo de conformidad	17
3.3.2	Ensayo de intercambiabilidad	20
3.4	Diseño de investigación	21
3.4.1	Tipo de estudio	21
3.4.2	Diseño experimental	21
3.5	Análisis de datos	22
IV.	RESULTADOS	23
V.	DISCUSIÓN	31
VI.	CONCLUSIONES	35
VII.	RECOMENDACIONES	37
VIII.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	39
	ANEXOS	43

ÍNDICE DE TABLAS

		Pág.
Tabla 1	Requisitos de calidad de Desloratadina 5 mg tabletas y Aviant [®] 5 mg tabletas. Lima 2018.	25
Tabla 2	Factores de similitud (f_2) para los 3 lotes de desloratadina 5 mg tabletas y Aviant [®] 5 mg tabletas en los tres diferentes medios de disolución. Lima 2018	29

ÍNDICE DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1 Estructura química de Desloratadina	13
Figura 2 Perfil de disolución de Desloratadina y Aviant disuelto en función del tiempo, a pH 1,2 para el perfil de disolución. Lima 2018	26
Figura 3 Perfil de disolución de Desloratadina y Aviant disuelto en función del tiempo, a pH 4,5 para el perfil de disolución. Lima 2018	27
Figura 4 Perfil de disolución de Desloratadina y Aviant disuelto en función del tiempo, a pH 6,8 para el perfil de disolución. Lima 2018	28

ÍNDICE DE ANEXOS

		Pág.
Anexo 1	Resultados de la verificación del disolutor. Lima 2017-2018	45
Anexo 2	Determinación de las funciones de los excipientes presentes en la formula cuali-cuantitativa de Aviant®. Lima 2018	46
Anexo 3	Porcentaje disuelto de desloratadina 5 mg tabletas multifuente del lote 1 en los diferentes tiempos de muestreo en medio de disolución de pH 1,2. Lima 2018	47
Anexo 4	Porcentaje disuelto de desloratadina 5 mg tabletas multifuente del lote 2 en los diferentes tiempos de muestreo en medio de disolución de pH 1,2. Lima 2018.	48
Anexo 5	Porcentaje disuelto de desloratadina 5 mg tabletas multifuente del lote 3 en los diferentes tiempos de muestreo en medio de disolución de pH 1,2. Lima 2018	49
Anexo 6	Porcentaje disuelto de desloratadina 5 mg tabletas en los diferentes tiempos de muestreo en medio de disolución de pH 1,2. Lima 2018	50
Anexo 7	Porcentaje disuelto de desloratadina 5 mg tabletas multifuente del lote 1 en los diferentes tiempos de muestreo en medio de disolución de pH 4,5. Lima 2018	51
Anexo 8	Porcentaje disuelto de desloratadina 5 mg tabletas multifuente del lote 2 en los diferentes tiempos de muestreo en medio de disolución de pH 4,5. Lima 2018	52
Anexo 9	Porcentaje disuelto de desloratadina 5 mg tabletas multifuente del lote 3 en los diferentes tiempos de muestreo en medio de disolución de pH 4,5. Lima 2018	53
Anexo 10	Porcentaje disuelto de desloratadina 5 mg tabletas en los diferentes tiempos de muestreo en medio de disolución de pH 4,5. Lima 2018	54
Anexo 11	Porcentaje disuelto de desloratadina 5 mg tabletas multifuente del lote 1 en los diferentes tiempos de muestreo en medio de disolución de pH 6,8. Lima 2018	55
Anexo 12	Porcentaje disuelto de desloratadina 5 mg tabletas multifuente del lote 2 en los diferentes tiempos de muestreo en medio de disolución de pH 6,8. Lima 2018	56

Anexo 13	Porcentaje disuelto de desloratadina 5 mg tabletas multifuente del lote 3 en los diferentes tiempos de muestreo en medio de disolución de pH 6,8. Lima 2018	57
Anexo 14	Porcentaje disuelto de desloratadina 5 mg tabletas en los diferentes tiempos de muestreo en medio de disolución de pH 6,8. Lima 2018	58
Anexo 15	Variación del porcentaje no disuelto de desloratadina 5 mg tabletas multifuente en función del tiempo, en medio de disolución a pH 1,2. Lima-2018	59
Anexo 16	Variación del porcentaje no disuelto de desloratadina 5 mg tabletas multifuente en función del tiempo, en medio de disolución a pH 4,5. Lima-2018	60
Anexo 17	Variación del porcentaje no disuelto de desloratadina 5 mg tabletas multifuente en función del tiempo, en medio de disolución a pH 6,8. Lima-2018	61
Anexo 18	Preparación de medios de disolución de acuerdo a la monografía oficial USP40 /NF 35	62
Anexo 19	Diagrama esquemático de un disolutor. Lima-2018	63
Anexo 20	Diagrama esquemático de un HPLC. Lima-2018	64
Anexo 21	Matriz de consistencia	65

RESUMEN

Los medicamentos genéricos constituyen una alternativa viable por su menor precio como es el caso de la desloratadina, por lo que es necesario establecer que este es fisicoquímicamente igual al medicamento de referencia Aviant[®]. El objetivo del presente estudio fue evaluar la intercambiabilidad terapéutica de tabletas de desloratadina 5 mg y el medicamento innovador Aviant[®] 5 mg. El estudio fue realizado en las instalaciones del departamento de control de calidad de laboratorio IQFARMA S.A siguiendo la técnica de evaluación del perfil de disolución in vitro empleando el factor de similitud (f_2) la cuantificación de principio activo se realizó empleando el HPLC en tres medios de disolución a diferente pH ,en sus diferentes tiempos de muestreo. En los medicamentos evaluados se obtuvieron factores de similitud (f_2) en los tres diferentes medios de disolución: pH 1,2 ($f_2 = 85$); pH 4,5 ($f_2 = 32$) y pH 6,8 ($f_2 = 27$), concluyendo que el medicamento multifuente desloratadina y el medicamento innovador Aviant[®] no son intercambiables terapéuticamente.

Palabras clave: desloratadina, medicamento multifuente, medicamento innovador, factor de similitud.

I. INTRODUCCIÓN

De acuerdo con el INEI la tasa de pobreza en el Perú es de 20.7 %.¹ Es por ello que es indispensable contar con medicamentos de calidad para cubrir a la población necesitada.

Los medicamentos genéricos cuestan menos que los de marca. El centro de EE.UU de Servicios de Medicare y Medicaid dice que si las personas toman medicamentos genéricos pueden ahorrar al menos el 59 por ciento en sus costos de medicamentos.²

En nuestra sociedad, los consumidores finales han percibido por mucho tiempo información respecto que los medicamentos genéricos no son igual de eficaces a los medicamentos de marca. Esto ha generado una cultura de desprestigio a este tipo de medicamento que es bien aprovechada por los laboratorios comercializadores de medicamentos de marca.²

Ante esta situación los medicamentos genéricos constituyen una alternativa viable, por su menor precio al ser comparados con los innovadores; no obstante, la eficacia, calidad y seguridad de estos productos no ha sido comprobada con pruebas de bioequivalencia, ya que dichos análisis no son requeridos legalmente para llevar un medicamento genérico al mercado local; por tales razones, surge la necesidad de realizar pruebas que permitan asegurar la equivalencia terapéutica. Las pruebas requieren la realización de perfiles de disolución *in vitro* para determinar que los medicamentos de fabricación nacional proveen al paciente la misma calidad, seguridad y eficacia que el producto innovador y de esta forma aseverar que se brinda el efecto terapéutico deseado. Con la determinación de la equivalencia entre la Desloratadina genérico y el medicamento de referencia, se justifica el uso de este producto a nivel nacional, beneficiando económicamente a la población y al mismo tiempo estableciendo la intercambiabilidad terapéutica del producto analizado.

Elaborando estudios en donde se define la equivalencia terapéutica de medicamentos genéricos, se logrará darle mayor atención a las industrias farmacéuticas que fabrican medicamentos genéricos como la Desloratadina , y así disminuir los costos de adquisición de un medicamento utilizado a nivel hospitalario y ambulatorio. Para lo cual se plantearon los siguientes objetivos:

Objetivo general

Determinar la intercambiabilidad terapéutica entre Desloratadina 5 mg producto farmacéutico multifuente y su innovador Aviant® 5 mg.

Objetivo específico

- Evaluar los requisitos de calidad del medicamento innovador y de los medicamentos multifuente de Desloratadina 5 mg tabletas.
- Determinar el perfil de disolución de Desloratadina 5 mg tableta producto farmacéutico multifuente y del innovador Aviant® 5 mg; a diferentes pH 1,2; 4,5 y 6,8.
- Determinar la intercambiabilidad terapéutica entre Desloratadina 5 mg tableta producto farmacéutico multifuente y del innovador Aviant® 5 mg mediante el cálculo de factor de similitud f_2 .

H_0 : El porcentaje disuelto de Desloratadina es estadísticamente similar al medicamento innovador Aviant® 5 mg.

H_a : El porcentaje disuelto de Desloratadina es estadísticamente diferente al medicamento innovador Aviant® 5 mg.

II. MARCO TEORICO

2.1 Antecedentes

El informe 937 de la Organización Mundial de la Salud (OMS), recomienda de forma general, para los 192 Estados Miembros, tender a la demostración de equivalencia terapéutica y declaración de Intercambiabilidad de todos los productos multifuentes y establecer los criterios básicos para la realización de los estudios (*in vivo* e *in vitro*) para asegurar la intercambiabilidad de los productos multifuentes sin comprometer la seguridad, calidad y eficacia de los productos farmacéuticos. Asimismo se adoptaron los criterios para la exención de los estudios *in vivo* con base en el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB).³ En el Perú, en la modificatoria de la Ley N° 29316 aprobada en diciembre de 2009, se establecen condiciones y requisitos que deben cumplir los estudios de bioequivalencia para demostrar equivalencia terapéutica y por tanto la intercambiabilidad de medicamentos multifuentes, en concordancia con las recomendaciones internacionales vigentes.⁴

La Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID) en el año 2003, elabora la directiva para establecer equivalencia terapéutica de medicamentos, en la cual, en base a normas internacionales, señala los lineamientos a seguir para establecer una equivalencia terapéutica y determinar la intercambiabilidad de medicamentos.⁵

En julio del 2011 de acuerdo al Decreto Supremo N° 016-2011/SA, se aprueba el reglamento para el registro, control y vigilancia sanitaria de productos farmacéuticos, dispositivos médicos y productos sanitarios, el cual señala que para la inscripción en el registro sanitario de especialidades farmacéuticas y posterior comercialización es necesario presentar como requisito entre otros “un estudio de equivalencia terapéutica para demostrar la intercambiabilidad, según lo establecido en la directiva sanitaria correspondiente.”⁶

Tal es así, que se ve la necesidad de iniciar con los estudios que nos permitan determinar la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos que se expenden.

Castillo, C. en el año 2009 realizó un estudio de “Perfil de disolución de comprimidos de warfarina sódica de 5 mg de todas las marcas genéricas guatemaltecas comparado con la marca líder”, el trabajo se enfocó en el análisis de todas las marcas genéricas de comprimidos de warfarina sódica de 5 mg producidas en Guatemala versus los comprimidos de warfarina sódica 5 mg patente, estableciendo así la bioequivalencia entre éstas a través del factor de similitud (f_2) concluyéndose que dos de las tres marcas nacionales, con un factor de similitud (f_2) de 55,00% y 51,70% respectivamente, cumplen con el criterio de aceptación para un perfil de disolución; mientras que para la tercera marca genérica tuvo un factor de similitud (f_2) de 48,61% incumpliendo con el criterio de aceptación.⁷

Rustrián, E. en el año 2010 realizó un estudio de “Intercambiabilidad terapéutica de tabletas de alopurinol de 300 mg elaboradas en laboratorios nacionales comparadas con el producto innovador a través de perfiles de disolución” el trabajo se enfocó en el análisis de 3 marcas A, B y C estableciéndose así el factor de similitud (f_2) únicamente el producto C cumplió con las especificaciones (50 – 100), por lo que el producto C se considera un genérico intercambiable.⁸

Castillo, C. en el año 2011 realizó un estudio de “Perfil de disolución de tabletas de cefadroxilo genéricos de 500 miligramos comparado con medicamento innovador que se expenden en farmacias sociales ubicadas en la meseta central del departamento de Huehuetenango” realizándose las pruebas de disolución de tres productos genéricos versus medicamento innovador; al comparar el producto innovador con el genérico A se concluye que no son equivalente obteniéndose un factor de similitud (f_2) de 33,29%. Para el genérico B y C se estableció que son equivalentes obteniéndose un factor de similitud (f_2) de 75,51% y 72,18%.⁹

Quijano, E y Quipuscoa, M. en el año 2010 se realizó un estudio de “Equivalencia de los perfiles de disolución de Propranolol en comprimidos 40 mg, multifuente e innovador” encontrándose que el factor de similitud (f_2) es menor de 50, concluyéndose que las tabletas de Propranolol 40 mg multifuente e innovador no son bioequivalentes *in vitro*.¹⁰

Tam, C en el año 2013 realizo un estudio de “Comparación de perfiles de disolución de Amlodipino en tabletas multifuente 5 mg y el producto innovador” obteniéndose el factor de similitud (f_2) de las curvas de disolución del producto de referencia y del ensayo en cada uno de los medios fue mayor a 50; por lo tanto se concluye que los perfiles de disolución de Amlodipino en las tabletas de ensayo son similares con Norvasc® de 5 mg-Laboratorio Pfizer.¹¹

Bayona, M y Barrueto, L. en el año 2017 realizaron un estudio de “Equivalencia de perfiles de disolución de tabletas de Levofloxacin 500 mg multifuente e innovador comercializados en el Perú” obteniéndose un factor de similitud (f_2) para el pH 1, 2: 67,48; para el pH 4,5: 74,33 y para el pH 6,8: 72,25 concluyéndose que el medicamento multifuente e innovador comercializadas en el Perú son similares, y por lo tanto pueden ser intercambiables.¹²

Soto, Y en el año 2012 realizo un estudio de “Intercambiabilidad terapéutica entre Atomoxetina genérica y el medicamento innovador Strattera®” obteniendo valores de f_2 mayor a 50 en los tres medios de disolución: pH 1,2: 92; para el pH 4,5: 92 y para el pH 6,8:91; demostrando de esta manera que el medicamento multifuente Atomoxetina 40 mg cápsula es intercambiable terapéuticamente con su innovador Strattera® 40 mg cápsula.¹³

Flores, D en el año 2015 realizó un estudio de “Intercambiabilidad terapéutica entre Aciclovir genérico y el medicamento innovador Zorivax® 200 mg” donde los resultado mostraron que son medicamentos intercambiables debido a que el factor de similitud mostraron valores mayores a 50 en los tres medios de disolución: pH 1,2: 77; para el pH 4,5: 52 y para el pH 6,8:53.¹⁴

Cisneros, J en el año 2016 realizo un estudio de “intercambiabilidad terapéutica entre ácido acetilsalicílico 100 mg genérica y el medicamento innovador Aspirina® 100 mg tableta” obteniendo valores de factor de similitud (f_2) mayores a 50 en los tres medios de disolución: pH 1,2: 88; para el pH 4,5: 92 y para el pH 6,8: 91 concluyéndose que son intercambiables.¹⁵

2.2 Marco conceptual

2.2.1 Medicamento innovador o Producto farmacéutico innovador

Producto o especialidad medicinal que contiene una nueva molécula, no comercializada hasta ese momento y que ha pasado por todas las fases del desarrollo de un nuevo producto y/o un nuevo principio activo (fases preclínica y fases clínicas I, II y III). Este fármaco obtiene la patente de producto mediante un proceso de investigación que incluye síntesis química, desarrollo preclínico,

galénico y clínico. La patente facilita la exclusividad de fabricación y comercialización de la sustancia durante al menos 20 años.¹⁶

2.2.2 Medicamentos genéricos (medicamentos multifuentes o multiorigen)

Es una especialidad farmacéutica que tiene el mismo principio activo, la misma dosis, la misma forma farmacéutica y las mismas características farmacocinéticas, farmacodinámicas y farmacotécnicas que un medicamento que es utilizado como referencia legal. El medicamento genérico debe demostrar bioequivalencia terapéutica con el medicamento original que le sirve de referencia, por lo tanto, ambos son intercambiables ya que poseen la misma eficacia terapéutica. El medicamento genérico no posee derechos de patente, ya que se comercializa libremente al caducar la patente del medicamento innovador.¹⁷

2.2.3 Medicamentos similares (copias)

Producto farmacéutico elaborado luego de la creación del medicamento original, y que contiene los mismos ingredientes activos y excipientes que este. Posee un nombre registrado o de marca, que es elegido por el fabricante e inscrito en la Oficina de Marcas y Patentes de cada país. (®, ™).¹⁸

2.2.4 Medicamento líder

Medicamento que al ser registrado ante la Autoridad Nacional de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios (DIGEMID), ha demostrado calidad, seguridad y eficacia. La cual puede ser original o genérico; y además es el más utilizado en el país.¹⁹

2.2.5 Producto de referencia o comparador

Medicamento con el cual el producto multifuente pretende ser intercambiable.¹⁹

2.2.6 Biodisponibilidad

Se define como la cantidad y la velocidad a la que el principio activo se absorbe a partir de una forma farmacéutica y llega al lugar de acción. Teniendo en cuenta que los parámetros medidos en sangre del medicamento son representativos de la biodisponibilidad del mismo.¹⁷

2.2.7 Bioequivalencia

Es la comparación entre la biodisponibilidad de una especialidad medicinal en estudio y la biodisponibilidad de la especialidad medicinal tomada como referencia. Se acepta que el producto en estudio es bioequivalentes con el de referencia, cuando sus valores se encuentran dentro del intervalo de confianza del 90%.¹⁷

2.2.8 Equivalentes terapéuticos

Equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas que después de la administración en la misma dosis molar, sus efectos con respecto a eficacia y seguridad, serán esencialmente los mismos, cuando sean administrados a pacientes por la misma vía de administración bajo las mismas condiciones específicas en el inserto. Esto puede demostrarse por estudios de equivalencia apropiados como farmacocinéticos, farmacodinámicos, estudios clínicos o *in vitro*.¹⁹

2.2.9 Equivalentes farmacéuticos

Medicamentos que contienen la misma cantidad molar de ingrediente farmacéutico activo, en la misma forma farmacéutica, que están destinados a ser administrados por la misma vía y cumplen con estándares de calidad idénticos o comparables.¹⁹

2.2.10 Alternativa farmacéutica

Medicamento que contienen la misma cantidad molar de las mismas fracciones farmacéuticas activas, pero difieren en la forma farmacéutica (por ejemplo: comprimidos versus capsulas), concentración y/o en la composición química (por ejemplo diferente sal o diferente éster). Las alternativas farmacéuticas proveen la misma cantidad de fracción activa por la misma vía de administración, pero no son considerados equivalentes farmacéuticos. Ellos pueden o no ser equivalentes terapéuticos.¹⁹

2.2.11 Intercambiabilidad terapéutica

Intercambiabilidad terapéutica se refiere a que un producto farmacéutico genérico (multifuentes) es equivalente a un producto comparador (referencia), en este sentido el medicamento innovador; y para que esto suceda es imprescindible que se dé la biodisponibilidad, la cual consiste en que la cantidad de principio contenido en una forma de dosificación alcance de forma inalterada la circulación sistémica y la velocidad con que se realice el proceso; si esto ocurre dentro del organismo humano, estamos hablando de Bioequivalencia, que se define como la ausencia de una diferencia significativa en la tasa y el grado en que el principio activo o la fracción activa en equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas que se encuentra disponible en el sitio de la acción del fármaco cuando se administra a la misma dosis molar en condiciones similares en un estudio apropiadamente diseñado.²⁰

2.2.12 Perfil de disolución

Consiste en la determinación experimental de la cantidad de fármaco que se disuelve a diferentes tiempos en condiciones controladas durante el proceso de

disolución. Los perfiles de disolución se representan mediante una curva entre el porcentaje disuelto en función del tiempo comparando dos productos uno de referencia y otro de prueba.²¹

2.3 Bases teóricas

2.3.1 Sistema de Clasificación biofarmacéutica

El Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB) es un marco científico para clasificar a las sustancias medicamentosas (principio activo) basándose en su solubilidad acuosa y su permeabilidad intestinal. Cuando se combina con la disolución del producto farmacéutico, el SCB toma en cuenta tres factores principales que rigen la tasa y el grado de la absorción de los medicamentos de Liberación Inmediata las formas farmacéuticas orales sólidas: la disolución, la solubilidad y la permeabilidad intestinal.^{22, 23}

Según el SCB, las sustancias medicamentosas se clasifican de la manera siguiente:

- Clase 1: Solubilidad alta - Permeabilidad alta
- Clase 2: Solubilidad baja - Permeabilidad alta
- Clase 3: Solubilidad alta - Permeabilidad baja
- Clase 4: Solubilidad baja - Permeabilidad baja

Además, las formas farmacéuticas orales sólidas de liberación inmediata se clasifican por su disolución rápida o lenta. En este marco, cuando se cumplen ciertos criterios, el SCB puede usarse como una herramienta para el desarrollo de medicamentos o para los cambios de fabricación posteriores a la aprobación para ayudar a los patrocinadores a justificar las solicitudes de excepción de los estudios de bioequivalencia (bioexenciones).

2.3.2 Bioexención

Las bioexenciones son autorizaciones que se conceden a los medicamentos para la demostración de la equivalencia terapéutica sin necesidad de efectuar estudios comparativos in vivo, a través de pruebas in vitro y cuyos fundamentos teóricos se encuentran en el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB).²⁴

Se puede solicitar bioexenciones en base al SCB para productos, que contengan principios activos altamente solubles y altamente permeables, para formas farmacéuticas sólidas de liberación inmediata siempre que el producto farmacéutico de Referencia (Comparador), sea de muy rápida o rápida liberación- disolución y que el producto de prueba presente características de liberación- disolución similares a las del producto farmacéutico de referencia basándose en estudios comparativos de perfiles de disolución.²⁴

Al clasificar un fármaco en el SCB, se tiene la posibilidad de acceder a una bioexención, de acuerdo con esta clasificación, actualmente la OMS estableció que se puede solicitar bioexención en los siguientes casos:²⁵

- Fármacos clasificados en la categoría I: alta solubilidad y permeabilidad.
- Fármacos clasificados en la categoría II: Siempre y cuando el producto del fármaco no contenga agentes y/o excipientes que pueden modificar la permeabilidad de la membrana intestinal, in vitro el ensayo de disolución puede garantizar la bioequivalencia. Estos fármacos deben ser ácidos débiles, que requieran 250 mL o menos para disolver la dosis a pH 6,8, el medicamento debe ser de disolución rápida y los perfiles de disolución entre el fármaco de prueba y el de referencia sean similares.
- Fármacos clasificados en la categoría III: Siempre y cuando la velocidad de disolución del medicamento de prueba y referencia sean muy rápidas. Las bioexenciones fármacos de clase II y III solo son válidas si están justificadas científicamente y han sido recomendadas.

Cabe señalar que las bioexenciones en base al SCB están previstas sólo para los estudios de biodisponibilidad comparativa (Bioequivalencia). No se aplican a los estudios de biodisponibilidad que tienen como propósito investigar el efecto de los alimentos u otros estudios farmacocinéticos.

Datos para respaldar una solicitud de Bioexención:

La sustancia medicamentosa para la cual se solicita una exención para demostrar su bioequivalencia son:

a) Datos que respalden la solubilidad: El límite de la clase de solubilidad se basa en la dosis de mayor concentración de un producto que es sujeto de la solicitud de bioexención. Una sustancia medicamentosa se considera altamente soluble cuando la dosis de mayor concentración es soluble en 250 mL o menos de medio acuoso en un rango de pH de 1-7.5. El volumen estimado de 250 mL se deriva de los protocolos típicos de los estudios de bioequivalencia que prescriben la administración de un producto farmacéutico a voluntarios humanos en ayunas con un vaso (aproximadamente 8 onzas) de agua.²⁶

b) Datos que respalden la permeabilidad: El límite de la clase de permeabilidad se basa indirectamente en el grado de absorción (fracción de dosis absorbida, biodisponibilidad no sistémica) de una sustancia medicamentosa en humanos y directamente en las mediciones de la tasa de

transferencias de masa a través de la membrana intestinal humana. Alternativamente, pueden usarse sistemas no humanos capaces de predecir el grado de la absorción del fármaco en los humanos (por ejemplo, métodos de cultivo de células epiteliales *in vitro*). A falta de evidencias que sugieran inestabilidad en el tracto gastrointestinal, se considera una sustancia medicamentosa altamente permeable cuando se determina que el grado de la absorción en los humanos es un 90% o más de una dosis administrada con base en una determinación de balance de masas o en comparación con una dosis intravenosa de referencia.²³

c) Datos que respalden la disolución: Un producto farmacéutico de liberación inmediata se considera de disolución rápida cuando no menos del 85% de la cantidad de la sustancia medicamentosa señalada en la etiqueta se disuelve en 30 minutos, Para productos farmacéuticos orales de liberación inmediata, altamente solubles, altamente permeables, de disolución rápida, la documentación de la Bioequivalencia usando un enfoque *in vitro* (estudios de disolución) es apropiada basándose el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica.²⁷

2.3.3 Factor de similitud f_1

Un modelo de acercamiento dependiente utiliza el factor de diferencia (f_1) y el factor de similitud (f_2) para comparar los perfiles de disolución. El factor de diferencia (f_1) calcula el porcentaje de diferencia entre dos curvas:

$$f_1 = \left[\frac{\sum_{t=1}^n |R_t - T^t|}{\sum_{t=1}^n R_t} \right] \times 100$$

Donde n es el número de puntos en el tiempo, R_t son los valores de disolución del lote de referencia al tiempo t y T^t son los valores de disolución del lote analizado al tiempo t.

Cuando se comparan los productos de prueba y referencia, se deberá comparar los perfiles de disolución usando un factor de similitud (f_2). El factor de similitud es una transformación logarítmica de la raíz cuadrada recíproca de la suma del error cuadrado y es una medición de la similitud en el porcentaje (%) de disolución entre las dos curvas. El cálculo del factor de similitud (f_2) se deduce a partir de la función de Weibull y es un indicador de la diferencia promedio entre el perfil de referencia y el de prueba (diferencia de los cuadrados medios).²⁸

El análisis de Weibull es la técnica mayormente elegida para estimar una probabilidad, basada en métodos asumidos o medidos. La distribución Weibull

es útil por su habilidad para simular un amplio rango de distribuciones como la normal, exponencial, etc. En las pruebas de disolución la cinética que se siguen, Weibull define el tiempo del proceso, y representa el tiempo necesario para disolverse el 63.2% del fármaco en la forma de dosificación.²⁸

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

Dónde:

Log: Logaritmo en base 10.

n: número de tiempos de muestreo.

R_t: porcentaje disuelto promedio del producto de referencia a tiempo *t*.

T_t: porcentaje disuelto promedio de producto de prueba a tiempo *t*.

Los dos perfiles se consideran similares cuando el valor de *f₂* es > 50. Para permitir el uso de datos medios, el coeficiente de variación no deberá ser más del 20% en los puntos temporales más tempranos (p.ej., 10 minutos), y no deberá ser más del 10% en los otros puntos temporales.

Debe notarse que cuando los productos tanto de prueba como de referencia disuelven el 85% o más de la cantidad marcada del fármaco en 15 minutos usando los tres medios de disolución recomendados, no hace falta la comparación de perfiles con una prueba de *f₂*.²³

Para la validación de las condiciones de disolución se debe preparar uno o más lotes con diferente velocidad de disolución (uno con mayor y otro con menor velocidad que el lote usado en el estudio de biodisponibilidad y bioequivalencia), medida con el método de disolución seleccionado. Cuando la velocidad de disolución es independiente de las condiciones de prueba, ésta queda definida por una única curva, que se somete a un proceso de convolución para obtener una curva simulada *in vivo*. Si la curva resulta superponible con la curva plasmática obtenida en el estudio *in vivo*, entonces hay una correlación punto a punto que es lo que se define como nivel A de correlación.

Para productos de liberación inmediata se han obtenido muy pocas correlaciones, ya que en muchos casos la disolución no es el paso limitante de la velocidad de absorción.²⁰

A continuación se presenta un procedimiento específico para determinar los factores de diferencia y similitud entre dos productos:

- Determinar los perfiles de disolución de dos productos (12 unidades de cada uno), uno de referencia y otro de prueba.

- Utilizar los valores promedio de disolución de ambas curvas en el mismo intervalo de tiempo, calcular el factor de diferencia (f_1) y el factor de similitud (f_2) utilizando las ecuaciones.
- Para que las curvas se consideren similares los valores de f_1 deben estar cercanos a 0 y los valores de f_2 deben estar cercanos a 100. Generalmente, valores de f_1 debajo de 15 (0-15) y valores de f_2 mayores a 50 (50-100) aseguran la similitud o equivalencia de las dos curvas y así, el funcionamiento del producto analizado y el de referencia, presentando una intercambiabilidad terapéutica.²²

El método del modelo independiente es el más adecuado para comparar dos curvas cuando hay disponibles tres o cuatro tiempos de disolución. Como sugerencia más allá de los acercamientos generales, también deben ser consideradas las siguientes recomendaciones:

- Las medidas de los lotes analizados y referencia se deben de tomar exactamente bajo las mismas condiciones. Los puntos en los tiempos de disolución para ambos perfiles deben ser los mismos (ej. 15, 30, 45, 60 minutos). El lote utilizado como referencia debe ser de reciente fabricación.
- Solamente se considera una medición después de la disolución del 85% para ambos productos.
- Para aceptar los datos promedios de concentración, el coeficiente porcentual de variación en los tiempos tempranos (ej, 15 minutos) no deben ser mayores al 20% y los otros puntos no deben ser mayores del 10%.²²

2.4 Monografía de la Desloratadina

La desloratadina es el metabolito principal de la loratadina. Se trata de un antagonista de la histamina de acción prolongada, no sedante, con actividad selectiva en el receptor H1 periférico.²⁹

2.4.1 Estructura química

Químicamente es el 8-cloro -6,11-dihidro-11-(4-piperidinilideno)- 5H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]piridin

Sinónimos: Desloratadina o descarboetoxiloratadina.

Formula: $C_{19}H_{19}ClN_2$

Peso molecular: 318.82 g/mol

Aspecto de la sustancia: polvo de color blanco

Solubilidad: ligeramente soluble en agua, muy soluble en etanol y propilenglicol.³⁰

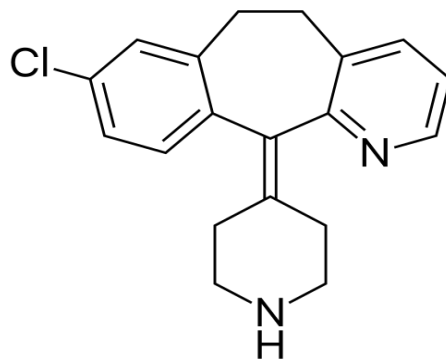


Figura 1. Estructura química de Desloratadina

2.4.2 Mecanismo de acción

Posee un amplio espectro de actividad debido a sus mecanismos antihistamínicos, antiinflamatorios y antialérgicos. Presenta una intensa actividad bloqueadora de los receptores H1 e inhibe numerosos elementos de la cascada alérgica involucrados en el inicio y propagación de la respuesta inflamatoria alérgica sistémica.^{29, 30}

Actividad antihistamínica: Se refiere a la capacidad de una molécula para antagonizar la unión de la histamina a sus receptores. La unión de desloratadina a los receptores imposibilita la ocupación de éstos por sus ligandos y, por tanto, las consecuencias de esta unión. Algunos antihistamínicos actúan como simples ocupantes del espacio destinado al ligando original sin generar más actividad que la debida a la falta de unión de la histamina. Desloratadina es capaz de promover una serie de actividades intrínsecas a la molécula que van más allá del efecto antihistamínico y que le confieren una actividad antialérgica y antiinflamatoria. Desloratadina presenta una elevada selectividad hacia los receptores H1 con una constante de afinidad muy superior a la de la histamina y a la de cualquier antihistamínico en uso. Desloratadina es más potente que mizolastina, cetirizina, ebastina, loratadina y fexofenadina y, por ello, la dosis de desloratadina necesaria para controlar los síntomas es inferior a la del resto de los compuestos. Al impedir la unión de histamina a sus receptores, se inhiben sus efectos en las terminaciones nerviosas (prurito y escozor), en los pulmones (secreción de prostanoïdes) y en las glándulas mucosas (descenso de la viscosidad mucosa).³¹

Actividad antialérgica: La unión de desloratadina al receptor de histamina H1 en diversos tipos celulares, especialmente en mastocitos y basófilos, origina una interacción con el metabolismo intracelular del calcio y, como consecuencia, disminuye la liberación de vesículas con mediadores preformados, inhibe la

producción y liberación de citoquinas y quimiocinas e inhibe la expresión de moléculas de adhesión. Los efectos derivados de la disminución en la liberación de los mediadores preformados y de síntesis rápida son casi inmediatos, ya que son los mediadores alérgicos de la fase aguda, junto con la histamina. Son los responsables de los primeros síntomas en la musculatura lisa (broncoconstricción y vasodilatación) y el endotelio (aumento de la permeabilidad). Como consecuencia de todo ello, se reconoce una actividad antialérgica de desloratadina que no está mediada directamente por una acción antihistamínica.³¹

Actividad antiinflamatoria: Desloratadina inhibe la liberación y secreción de quimiocinas e interleucinas proinflamatorias, que tratan de atraer las células implicadas en la inflamación hacia el foco alérgico, así como facilitar su salida hacia los tejidos desde el torrente sanguíneo y la secreción de nuevas citocinas que promueven localmente la perpetuación de la inflamación. De esta forma, reduce la quimiotaxis de los eosinófilos, inducida por el factor de agregación plaquetaria, así como su adhesión y la formación del radical superóxido provocada por los ésteres de forbol. Por otro lado, inhibe la formación de moléculas que facilitan la interacción de las células proinflamatorias con aquellas de los tejidos inflamados.³¹

2.4.3 farmacocinética

Desloratadina es un metabolito farmacológicamente activo y no presenta efecto de primer paso intestinal, hepático o pulmonar. El efecto de primer paso supone una gran variabilidad interindividual en las concentraciones plasmáticas en la mayoría de los fármacos, por lo que su ausencia, en el caso de la desloratadina, hace que esta variabilidad sea menor a la encontrada tras la administración de loratadina.³¹

Desloratadina no interacciona con el sistema de P-glicoproteínas de transporte, presentes en las células de revestimiento del tracto digestivo, ni con los citocromos del metabolismo hepático mayoritario. Tampoco interacciona con otros fármacos. Todo ello permite predecir con elevada precisión las concentraciones plasmáticas de desloratadina tras su administración.³¹

Desloratadina se absorbe rápidamente y casi en su totalidad tras su administración oral, apareciendo concentraciones plasmáticas a los 30 minutos de su administración. Se une moderadamente a las proteínas plasmáticas (83-87%). El coeficiente de distribución tejidos/plasma es superior a 1,

especialmente, en el hígado y en el intestino. No atraviesa la barrera hematoencefálica, pero se excreta de forma activa en la leche materna, alcanzando concentraciones próximas al 80% de las plasmáticas.²⁹

Desloratadina no presenta metabolismo de primer paso y genera un número escaso de metabolitos. Se metaboliza principalmente por hidroxilación. La excreción de desloratadina se produce a través de orina y heces en un 51%, un pequeño porcentaje del fármaco se elimina en forma inalterada en las heces (6,7%) y en la orina (1,7%), el resto se excreta en forma de metabolitos.³⁰

III. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1 Lugar de ejecución

El presente trabajo de investigación se llevó a cabo en el área de producto terminado – control de calidad de laboratorio INSTITUTOQUIMIOTERÁPICO S.A (IQFARMA S.A)

3.2 Definición de la población y muestra

3.2.1 Población

Medicamento multifuente de desloratadina 5 mg tabletas y el medicamento de referencia Aviant® 5 mg tabletas, expandidas en las farmacias y boticas de la ciudad de Lima - Perú.

3.2.2 Muestra

Se realizó un muestreo no probabilístico, por conveniencia teniendo en cuenta los lotes más recientes expandidos en farmacias y boticas de la ciudad de Lima – Perú.

- 100 tabletas de Desloratadina 5 mg de del lote 1052527, 100 tabletas del lote 1084347 y 100 tabletas del lote 1041757 diferentes, fabricado por el laboratorio Vita Pharma S.A.C
- 100 tabletas de Aviant® 5 mg del lote N007835 fabricado por el laboratorio farmacéutico Schering–Plough, S.A.

3.2.3 Estándar secundario

El estándar secundario de desloratadina es proporcionado por el laboratorio IQFARMA S.A

3.3 Métodos instrumentales para la recolección de datos

3.3.1 Ensayo de conformidad

Para garantizar la concentración de la dosis, se realizó los respectivos análisis donde cada unidad de un lote debe tener un contenido de principio activo dentro de un rango estrecho de $100 \pm 5\%$, de acuerdo a la monografía usada.³²

a) Peso promedio

Se pesó 20 tabletas de forma individual de cada lote, tanto del medicamento multifuente como del innovador para así obtener un peso promedio.³²

b) Ensayo de disolución

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

Se verificó las variables involucradas en el equipo de disolución

- Inspección visual del equipo: limpieza, detección de grietas, roturas, etc.
- Geometría del equipo
- Nivel del baño
- Verificación de la altura de las paletas

Verificación de la temperatura del medio de disolución en todos los vasos.³³

Condiciones de disolución

Medio: ácido clorhídrico 0,01 N.

Volumen: 500 mL.

Aparato 2 (paleta): 100 rpm.

Tiempo: 60 minutos.³²

Sistema cromatográfico

Modo: HPLC.

Detector: UV 247 nm.

Columna: 4,0 mm x 125 mm; relleno L1 de 5 µm.

Flujo: 0,8 mL/min.

Volumen de inyección: 20 µL.³²

Preparación de reactivos:

Solución A: Se disolvió 1,0 g de Heptanosulfonato de sodio en 500 mL de agua purificada.

Fase móvil: Se preparó una mezcla de metanol, solución A y ácido acético (70:30:4). Mezclar y filtrar por membrana de nylon de 0,2 µm de porosidad, desgasificar en vacío por 3 minutos.³²

Preparación de la solución estándar: Se pesó una cantidad equivalente a 25 mg de Desloratadina estándar de referencia, pesados con exactitud, transferir a una fiola de 50 mL, agregar 30 mL de medio de disolución, mezclar hasta completa disolución, completar a volumen con medio de disolución y mezclar. Transferir 1 mL de la solución anterior a una fiola de 50 mL enrasar a volumen con medio de disolución, mezclar y filtrar por membrana de nylon 0,2 µm de porosidad, descartando los primeros mililitros.³²

Solución muestra: transcurrido el tiempo de disolución se muestreó de cada vaso de disolución 20 mL. Se filtró individualmente por membrana de nylon de 0,2 µm de porosidad, descartando los primeros mililitros.³²

Cálculo

$$X = \frac{Amp}{Ast} \times \frac{Wst}{50} \times \frac{1}{50} \times \frac{Pot\%t/c}{100} \times \frac{500}{5} \times 100$$

Dónde:

X : Porcentaje disuelto por tableta.

Wst : Peso del estándar de referencia, en mg.

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

Amp : Área de la muestra problema.

Ast : Área del estándar.

c) Valoración

Sistema cromatográfico, preparación de reactivos se procedió según el ensayo de disolución.

Preparación del estándar: se pesó una cantidad equivalente a 31,0 mg de Desloratadina estándar de referencia, transferir a una fiola de 50 mL, agregar 30 mL de fase móvil, mezclar hasta completa disolución, completar a volumen con fase móvil y mezclar. Transferir 2,0 mL de la solución anterior a una fiola de 25 mL enrasar a volumen con fase móvil, mezclar y filtrar por membrana de nylon 0,2 µm de porosidad, descartando los primeros mililitros. (Concentración aproximada: 0,05mg/mL).³²

Preparación de la muestra: En un mortero triturar a polvo fino no menos de 20 tabletas. Pesar una cantidad equivalente a 2,5 mg de Desloratadina a una fiola de 50 mL, adicionar 30 mL de fase móvil, sonicar por 25 minutos , llevar a volumen con fase móvil, mezclar y filtrar por membrana de nylon de 0,2 µm de porosidad, descartando lo primeros mililitros. (Concentración aproximada: 0,05 mg/mL).³²

Cálculo:

$$X = \frac{Amp}{Ast} \times \frac{Wst}{50} \times \frac{2}{25} \times \frac{Pot\%t/c}{100} \times \frac{50}{Wmp} \times pp$$

Dónde:

X : mg de Desloratadina por tableta.

Wst : Peso del estándar de referencia, en mg.

Wmp : Peso de la muestra problema, en mg

Pp : Peso promedio de las tabletas, en mg.

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

Amp : Área de la muestra problema.

Ast : Área del estándar.

d) Uniformidad de unidades de dosificación

Sistema cromatográfico, preparación de reactivos se procedió según el ensayo de disolución y la preparación del estándar según el ensayo de valoración

Preparación de la muestra: Se colocó una tableta en una fiola de 100 mL, adicionar 3 mL de agua purificada, dejar humectar hasta desintegrar adicionar 60 mL de fase móvil, sonicar por 25 minutos, llevar a volumen con fase móvil, mezclar y filtrar por membrana de nylon de 0,2 µm de porosidad, descartando lo primeros mililitros. (Concentración aproximada: 0,05 mg/mL).³²

Cálculo

$$X = \frac{Amp}{Ast} \times \frac{Wst}{50} \times \frac{2}{25} \times \frac{Pot\%t/c}{100} \times \frac{100}{5} \times 100$$

Dónde:

X : mg de Desloratadina por tableta.

Wst : Peso del estándar de referencia, en mg.

Pp : Peso promedio de las tabletas, en mg.

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

Amp : Área de la muestra problema.

Ast : Área del estándar.

Cálculo del valor de aceptación

$$|M - X| + ks$$

Dónde:

X : Promedio de los contenidos individuales

M : Valor de referencia

K : Constante de aceptabilidad

Si n = 10, entonces k = 2,4

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

s : Desviación estándar de la muestra

Especificación: Valor de aceptación (AV) ≤ 15,0 %

3.3.2 Ensayo de intercambiabilidad

Los tiempos de muestreo (10,15, 20, 30, 45 y 60 minutos) se determinaron de acuerdo a lo recomendado en la “Guía técnica para la presentación y evaluación de los estudios de perfil de disolución comparativos” del Ministerio de Salud de Costa Rica.³⁴

Perfil de disolución

Sistema cromatográfico, preparación de reactivos y cálculo, se procedió según el ensayo de disolución (ensayo de conformidad).

Aparato: II (paletas)

Medio de disolución: Buffer pH 1,2; pH 4,5 y pH 6,8.

Velocidad: 75 rpm

Volumen de medio: 500 mL.

Temperatura: $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$.

Para los ensayos de disolución se utilizó 12 tabletas por cada lote tanto del medicamento multifuente e innovador.²⁴

a) Preparación de la solución estándar: Se pesó una cantidad equivalente a 25 mg de Desloratadina estándar de referencia, pesados con exactitud, transferir a una fiola de 50 mL, agregar 30 mL de medio de disolución, mezclar hasta completa disolución, completar a volumen con medio de disolución y mezclar. Transferir 1 mL de la solución anterior a una fiola de 50 mL enrasar a volumen con medio de disolución, mezclar y filtrar por membrana de nylon 0,2 μm de porosidad, descartando los primeros mililitros.³²

b) Solución muestra: transcurrido los tiempos de disolución establecidos, se tomó muestras de 5 mL de cada vaso de disolución. Se filtró individualmente por membrana de nylon de 0,2 μm de porosidad, descartando los primeros mililitros. (Reponer los 5 mL de medio de disolución atemperada a 37°C después de cada muestreo).³²

3.3 Diseño de investigación

3.3.1 Tipo de estudio

Descriptivo.³⁵

3.3.2 Diseño experimental

Experimental de tipo pre experimental.³⁵

G_I	X	% D_I
G_M	X	% D_M

Donde:

X : pH, T° . No es objetivo evaluar el efecto del pH ni temperatura solo es parte de un procedimiento.

G_I : grupo innovador

G_M : grupo multifuente

%D_I : porcentaje disuelto del innovador

%D_M : porcentaje disuelto del multifuente

3.4 Análisis de datos

Luego de obtener los porcentajes de disolución en los 3 buffer tanto del genérico y del innovador se procedió a calcular el factor de similitud f_2 para la comparación de perfiles de disolución.

El factor de similitud, se calcula con la siguiente fórmula:

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

Dónde:

n : es el número de puntos en el tiempo.

R_t : son los valores de disolución del lote de referencia al tiempo t.

T_t : son los valores de disolución del lote analizado al tiempo t.²²

Se determinara los perfiles de disolución de los medicamentos genéricos e innovador, para tres lotes por tres repeticiones cada uno, donde se utilizaran 12 unidades en cada ensayo.

Se utilizaron los valores promedio de disolución de las curvas en el mismo intervalo de tiempo, para cada grupo de medicamentos; calculando el factor de similitud f_2 utilizando la ecuación.

Para que las curvas se consideren similares los valores de f_2 deben estar cercanos a 100. Generalmente valores de f_2 mayores a 50 (50-100) aseguran similitud o equivalencia de las dos curvas y así, el funcionamiento del producto analizado y el de referencia.²²

IV. RESULTADOS

Tabla 1. Requisitos de calidad de Desloratadina 5 mg tabletas y Aviant[®] 5 mg tabletas. Lima 2018.

Ensayos	Producto	Lote	Resultado	Especificación	
	Aviant [®] 5	N007835	106.0 mg/tab		
Peso promedio	Desloratadina multifuente	1	143.7 mg/tab.	-	
		2	145.2 mg/tab.		
		3	142.5 mg/tab		
	Aviant [®]	N007835	100.9%		
Disolución	Desloratadina multifuente	1	101.4%	No menos del 60% (Q) en 60 minutos.	
		2	100.1%		
		3	100.0%		
	Aviant [®]	N007835	5.02 mg/tab. 100.4%		
Valoración	Desloratadina multifuente	1	5.09 mg/tab. 101.8%	4,50 mg/tab - 5,50 mg/tab 90,0% - 110,0%	
		2	5.08 mg/tab. 101.6%		
		3	5.04 mg/tab. 100.8%		
Uniformidad de unidades de dosificación	Aviant [®] Desloratadina multifuente	N007835	100.637% AV = 3.8%	Valor de aceptación (AV) ≤ 15%	
			1		100.945% AV = 3.1%
			2		100.793% AV = 4.1%
		3	100.434% AV = 1.5%		

1: Desloratadina multifuente lote 1052527

2: Desloratadina multifuente lote 1084347

3: Desloratadina multifuente lote 1041757

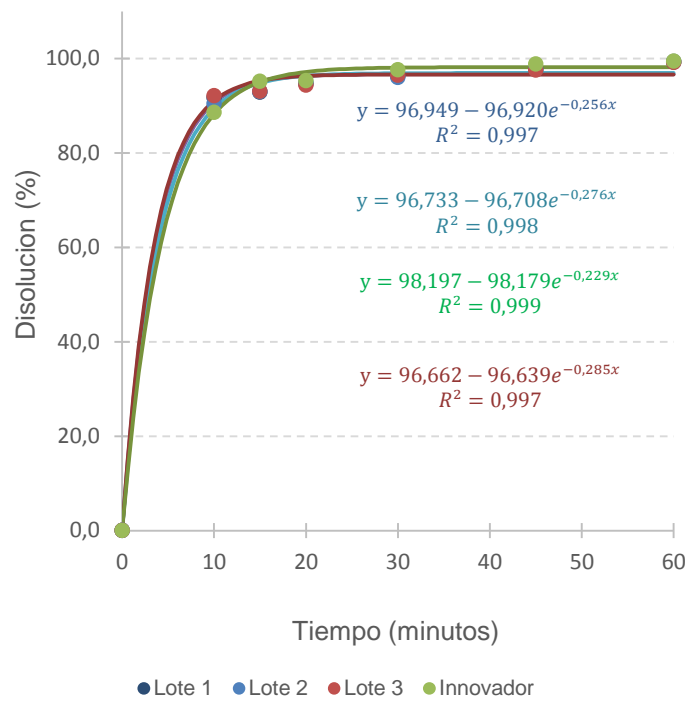


Figura 2. Perfil de disolución de Desloratadina y Aviant disuelto en función del tiempo, a pH 1,2. Lima 2018

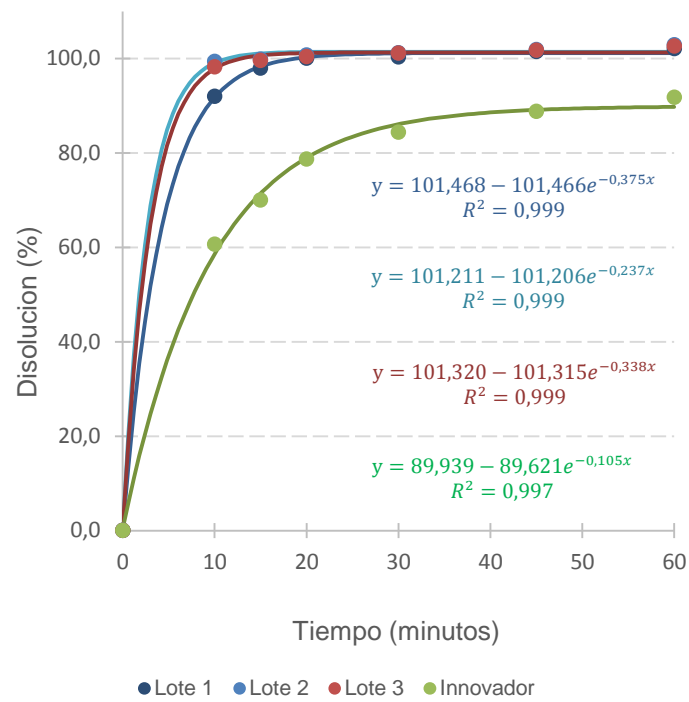


Figura 3. Perfil de disolución de Desloratadina y Aviant disuelto en función del tiempo, a pH 4,5. Lima 2018.

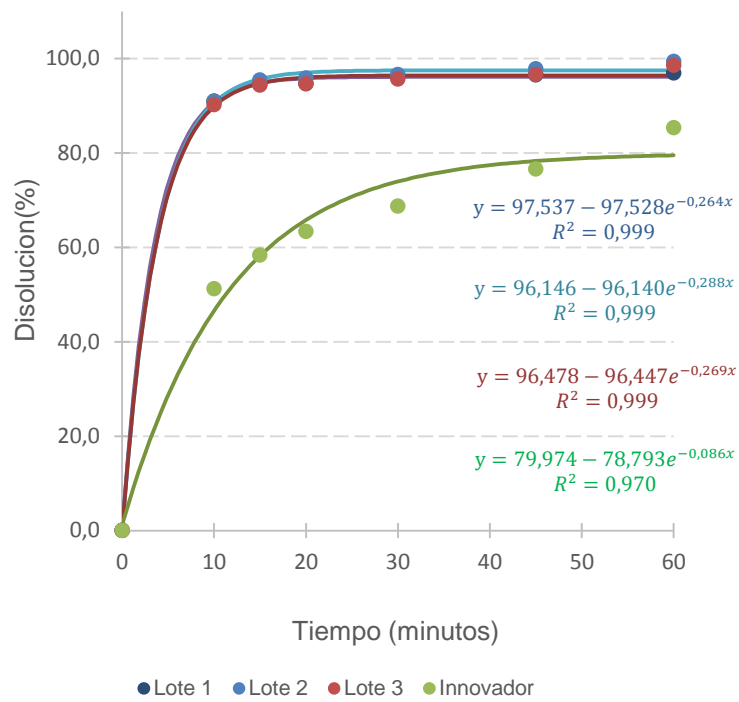


Figura 4. Perfil de disolución de Desloratadina y Aviant disuelto en función del tiempo, a pH 6,8. Lima 2018

Tabla 2. Factores de similitud (f_2) para los 3 lotes de desloratadina 5 mg tabletas y Aviant[®] 5 mg tabletas en los tres diferentes medios de disolución. Lima 2018.

Producto multifuente	Lote	Producto innovador Aviant [®] 5 mg tabletas	Medio de disolución	Factor de similitud (f_2) (50-100)	Promedio (f_2)	Conclusión
Desloratadina 5 mg tabletas	1			84,5	85	Sí
	2	R	pH = 1,2	88,1		
	3			83,7		
	1			33,5	32	No
	2	R	pH = 4,5	31,0		
	3			31,4		
	1			26,6	27	No
	2	R	pH = 6,8	26,1		
	3			26,8		

Si: Existe intercambiabilidad

No: No existe intercambiabilidad

1: Desloratadina multifuente lote 1052527

2: Desloratadina multifuente lote 1084347

3: Desloratadina multifuente lote 1041757

R: Aviant[®]

V. DISCUSIÓN

El presente estudio tiene la finalidad de determinar la intercambiabilidad terapéutica entre las tabletas de desloratadina 5 mg y su innovador Aviant® mediante la comparación de perfiles de disolución, debido a que la OMS autoriza la Bioexención basada en el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica para medicamentos que pertenecen a la Clase I al cual pertenece la desloratadina.

La prueba de contenido del principio activo para el medicamento de referencia fue de 100,4%; tanto para los medicamentos de prueba lote 1, lote 2 y lote 3 fue de 101,8%; 101,6% y 100,8% respectivamente (Tabla 1), cumpliendo con los criterios recomendados por la USP 40 donde indica que las tabletas de desloratadina contienen no menos de 90,0% y no más de 110,0% de la cantidad declarada en la etiqueta; por lo tanto la cantidad del principio activo es la adecuada para la formulación; sin embargo ello no indica que sea la cantidad liberada para ser posteriormente absorbida. Esta prueba respalda una de las condiciones de la bioexención donde afirma que la cantidad del principio activo del medicamento de referencia y de prueba no debe diferir en +/- 5%.³³

En la prueba de peso promedio de 20 unidades de tabletas para el medicamento de referencia fue de 106,0 mg/tableta; en caso de los medicamento de prueba del lote 1, lote 2 y lote 3 fue de 143,7 mg/tableta; 145,7 mg/tableta y 142,5 mg/tableta respectivamente (Tabla 1).

En la prueba de uniformidad de unidades de dosificación para el medicamento de referencia fue de 100,637%; para los medicamento de prueba del lote 1, lote 2 y lote 3 fue de 100,945%; 100,793% y 100,434% respectivamente las cuales presentaron un valor de aceptación (AV) de 3,8%, 3,1%; 4,1% y 1,5% respectivamente (Tabla 1) cumpliendo con los criterios establecidos por la USP 40 que indica un valor de aceptación (AV) menor o igual a 15%³⁶

El ensayo de disolución de punto único de acuerdo a la USP 40 exige que no menos del 60% debe disolverse en 60 minutos para que el producto sea aprobado y como se observa el medicamento de referencia y los medicamento de prueba del lote 1, lote 2 y lote 3 presentan valores de 100,9%; 101,4%; 100,1% y 100,1% respectivamente (Tabla 1).

En la figura 2 se caracteriza el perfil de disolución de Desloratadina multifuente y Aviant® de 5 mg en medio pH 1,2 como se observa el medicamento multifuente e innovador alcanza más del 85% de principio activo disuelto a los 10 minutos, demostrando así que pertenece a la clase I (solubilidad alta – permeabilidad alta) del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB).

En la figura 3 el perfil de disolución de Desloratadina multifuente e innovador en medio buffer pH 4,5 se observa que el medicamento multifuente alcanza más del 85% del principio activo disuelto a los 10 minutos; sin embargo podemos observar que el tiempo de disolución para el medicamento innovador fue más del 85% a los 45 minutos cabe mencionar que el coeficiente de variación porcentual (CV%) se encuentra dentro del parámetro establecido (Anexo 7, 8, 9 y 10) descartando un error durante el muestreo.

En la figura 4 el perfil de disolución de Desloratadina multifuente e innovador en medio buffer pH 6,8 se observa que el medicamento multifuente alcanza más del 85% del principio activo disuelto a los 10 minutos; sin embargo podemos observar que el tiempo de disolución para el medicamento innovador fue más del 85 % a los 60 minutos cabe mencionar que el coeficiente de variación porcentual (CV%) se encuentra dentro del parámetro establecido (Anexo 11, 12, 13 y 14) descartando un error durante el muestreo.

Al observar los CV% de los Anexos 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 y 14 podemos denotar que los datos obtenidos en el estudio están dentro del valor aceptable; de acuerdo a lo permitido para ensayos de laboratorio en el cual indica que un $0 < CV < 10\%$; bueno – muy bueno; $10 < CV < 15\%$; aceptable y $CV > 15\%$ malo – a desechar. Por lo tanto podemos concluir que la diferencia entre ambas formulaciones no se debe a errores de muestreo.³⁷

Las diferencias observadas respecto a los porcentajes de disolución del medicamento multifuente como innovador en los diferentes medios ensayados estarían relacionados con los factores fisicoquímicos, de formulación y tecnológicos

Entre los factores fisicoquímicos se encuentra el pH del medio de disolución; la mayoría de los fármacos son ácidos o bases débiles el cual es un factor que determina la solubilidad del principio activo.^{33, 36}

Otros de los factores fisicoquímicos que afectan en la disolución y la biodisponibilidad biológica de los fármacos son el polimorfismo, la humectación si hay una buena humectación la velocidad de disolución aumenta y el tamaño de partículas del principio activo debido a que la velocidad de disolución es directamente proporcional a la superficie del sólido expuesto al líquido de disolución.³⁷

Entre los excipientes (factores de formulación) utilizados frecuentemente en la elaboración de comprimidos se pueden mencionar los diluyentes, aglutinantes, desintegrantes, lubricantes, colorantes entre otros. Los excipientes utilizados en la elaboración de Desloratadina no se reportan en las referencias bibliográficas pero si se han descrito para el Aviant® (Anexo 2)

Para alcanzar el tamaño deseado de las tabletas se usa sustancias de relleno como los diluyentes. La celulosa microcristalina es un agente de amplio uso como diluyente, no ejerce acción alguna en el proceso de disolución siempre que se utilice en proporciones adecuadas (20 – 90% de la formulación).

Los aglutinantes son agentes que unen partículas entre si cuando la presión no basta para mantenerlas agrupadas en gránulos. Además incrementan la resistencia a la rotura de los comprimidos, pero reducen su velocidad de disolución.³⁷

Otro de los componentes de la formulación de las tabletas son los agentes desintegrantes que son usados para acelerar la disgregación del principio activo en el agua y los jugos digestivos facilitando así su disolución y absorción. También pueden actuar por su capacidad de hinchamiento o esponjamiento favoreciendo la penetración de los líquidos en el comprimido y la separación – disgregación de los gránulos.³⁷

Los factores tecnológicos también influyen de manera significativa en la disolución de las tabletas, entre estos se puede mencionar el recubrimiento, procedimiento de fabricación, tamaño de gránulo y fuerza de compresión.³⁷

Existen factores relacionados con la ejecución del ensayo, los cuales pudieron haber afectado los resultados. La USP menciona que deben tenerse en cuenta ciertos parámetros para garantizar la reproducibilidad del ensayo de disolución, parámetros tales como: el agua utilizada para la preparación de los medios

estos deben ser desairadas, el exceso de aire se desprende en forma de burbujas que se depositan en las paredes de los vasos, en la superficie de la forma farmacéutica; estas burbujas pueden afectar la velocidad de disolución provocando que existan zonas de las tabletas que no se humectan reduciendo la superficie para la disolución; por otro lado el aire disuelto puede modificar el pH del medio.³⁸

Entre otras variables asociadas con el medio de disolución esta la temperatura durante el ensayo la pérdida de volumen por evaporación. La USP establece que los vástagos de los agitadores deben rotar suavemente, esta rotación no debe desviarse más del 2 mm del eje del vaso. La USP también establece el punto exacto donde debe ser extraída la muestra de líquido de disolución para su análisis siendo éste el punto intermedio entre la superficie del líquido contenido en cada vaso y el borde superior de la paleta o canastilla y a no menos de 1 cm de la pared del vaso.³³

La USP indica que el ensayo debe ser realizado a 37°C indica que esta temperatura puede fluctuar $\pm 0,5^{\circ}\text{C}$ lo cual es considerado por otros investigadores siendo óptimo de sólo $0,19^{\circ}\text{C}$ que es un parámetro fácil de controlar.³⁹

Para comparar la similitud de los perfiles de disolución, pueden usarse varios enfoques siendo la recomendada por los organismos internacionales el cálculo del factor de similitud f_2 toma valor de 100 cuando los perfiles son idénticos y tendera a cero a medida que se hacen disimiles es así que FDA y EMEA sugieren que dos perfiles de disolución se consideran similares si el valor de f_2 se sitúa entre 50 y 100.

El factor es útil cuando se comparan dos formulaciones para demostrar bioequivalencia. En los casos en que la droga se disuelta supera el 85% del valor declarado dentro de los primeros 15 minutos del ensayo, los perfiles pueden aceptarse como similares sin necesidad de la evaluación.^{40, 41}

Los resultados de factor de similitud se encuentran reflejados en la tabla 1 donde se encuentran los valores obtenidos para el factor de similitud en los diferentes medios de disolución. Como se observa estos valores no alcanzan el rango establecido indicándonos que el medicamento innovador y multifuente no son similares, bioequivalentes *in vitro* ni intercambiables.

VI. CONCLUSIONES

1. Se determinó la intercambiabilidad terapéutica entre Desloratadina producto farmacéutico multifuente y su innovador Aviant® dando como resultado ser no intercambiable.
2. Se evaluó los requisitos de calidad del medicamento innovador y de los medicamentos multifuente de Desloratadina 5 mg tabletas obteniéndose resultados en peso promedio para el medicamento innovador de 106.0 mg/tab. para el medicamento multifuente 143.7 mg/tab, 145.2 mg/tab y 142.5 mg/tab para el lote 1,2 y 3 respectivamente; para el ensayo de disolución en el medicamento innovador de 100.9% y para el medicamento multifuente del lote 1,2 y 3 101.4%, 100.1% y 100.0% respectivamente; para el ensayo de valoración en el medicamento innovador 5.02 mg/tab (100.4%) y para el medicamento multifuente del lote 1,2 y 3 5.09 mg/tab (101.8%), 5.08 mg/tab.(101.6%) y 5.04 mg/tab. (100.8%) y para el ensayo de uniformidad de unidades de dosificación se obtuvo el valor de aceptación de 3.8% para el medicamento innovador y para el medicamento multifuente del lote 1, 2 y 3 3.1%, 4.1% y 1.5% respectivamente.
3. Se determinó el perfil de disolución de Desloratadina 5 mg tableta producto farmacéutico multifuente y del innovador Aviant® 5 mg; a diferentes pH 1,2; 4,5 y 6,8.
4. Se determinó la equivalencia terapéutica entre Desloratadina 5 mg tableta producto farmacéutico multifuente y del innovador Aviant® 5 mg mediante el cálculo de factor de similitud f_2 .obteniéndose resultados de: pH 1,2 ($f_2 = 85$); pH 4,5 ($f_2 = 32$) y pH 6,8 ($f_2 = 27$).

VII. RECOMENDACIONES

1. Se debe fomentar la realización de estudios de equivalencia terapéutica *in vitro* aplicado a otros medicamentos genéricos de uso masivo cuya intercambiabilidad con sus respectivos medicamentos innovadores son materia de controversia por parte del usuario.
2. La Autoridad Nacional Reguladora del Medicamento debe exigir al poder legislativo la pronta aprobación del reglamento y la directiva para establecer equivalencia terapéutica de medicamentos que se encuentra archivado desde el 2009.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Perú 21. ¿Cuántos peruanos dejaron la pobreza en el 2016? [acceso 13 de septiembre de 2017]. Disponible en: <http://peru21.pe/lima/peruanos-dejaron-pobreza-2016-75848>.
2. UCSF. Generic Drugs. University of California San Francisco School of Pharmacy.2006
3. OPS, 2008. Organización Panamericana de la Salud. Marco para la ejecución de los requisitos de equivalencia para los productos farmacéuticos. Red PARF. Grupo de Trabajo en Bioequivalencia.
4. Placencia, M. La Bioequivalencia como requisito de calidad de los medicamentos genéricos/multifuentes: estudio comparativo en países latinoamericanos. [Tesis para optar el grado académico de Doctor en Farmacia y Bioquímica]. Lima-Perú 2010.
5. DIGEMID, 2009. Proyecto Reglamento y Directiva para establecer equivalencia terapéutica de Medicamentos. Perú
6. El Peruano, 2011. Diario Oficial de la República del Perú. Sección: Normas Legales, Asunto: Aprueban Reglamento para el Registro, control y vigilancia sanitaria de productos farmacéuticos, dispositivos médicos y productos sanitarios. Decreto Supremo N° 016-2011 SA. Lima.
7. Castillo, C. Perfil de disolución de comprimidos de warfarina sódica de 5 mg de todas las marcas genéricas guatemaltecas comparado con la marca líder. Informe de tesis. Universidad de San Carlos de Guatemala. Guatemala 2009.
8. Rustrián, E. Intercambiabilidad terapéutica de tabletas de alopurinol de 300 mg elaboradas en laboratorios nacionales comparadas con el producto innovador a través de perfiles de disolución. Informe de tesis. Universidad de San Carlos de Guatemala. Guatemala 2010.
9. Castillo, C. Perfil de disolución de tabletas de cefadroxilo genéricos de 500 miligramos comparado con medicamento innovador que se expenden en farmacias sociales ubicadas en la meseta central del departamento de Huehuetenango. Informe de tesis. Universidad de San Carlos de Guatemala. Guatemala 2011.
10. Quijano, E y Quipuscoa, M. Equivalencia de los perfiles de disolución de Propranolol en comprimidos 40 mg, multifuente e innovador. Informe de trabajo científico I. Universidad Nacional de Trujillo. Trujillo-Perú 2010.
11. Tam, C. Comparación de los perfiles de disolución de Amlodipino en tabletas multifuente 5 mg y el producto innovador. [Tesis para optar el grado académico de Químico farmacéutico]. Trujillo-Perú 2013
12. Bayona, M y Barrueto, L. Equivalencia de perfiles de disolución de tabletas de Levofloxacin 500 mg e innovador comercializadas en el Perú. [Tesis II para optar el gado académico de Bachiller en Farmacia y Bioquímica]. Trujillo-Perú 2017.
13. Soto, Y. intercambiabilidad terapéutica entre atomoxetina genérica y el medicamento innovador Strattera®. [Tesis para optar el título profesional de Químico Farmacéutico]. Perú 2012.
14. Flores, D. Intercambiabilidad terapéutica entre Aciclovir genérico y el medicamento innovador Zovirax® tabletas de 200mg. [Tesis para optar al título de químico farmacéutico].Peru.2015
15. Cisneros, J. intercambiabilidad terapéutica entre ácido acetilsalicílico 100 mg tableta genérica y el medicamento innovador Aspirina® 100 mg tableta. . [Tesis para optar al título de químico farmacéutico].Peru.2016

16. DIGEMID. Proyecto Reglamento y directiva para establecer equivalencia terapéutica de medicamentos. Perú. 2009
17. Uema, S. Correa, V. y Fontana, D. Manual para Profesionales. Facultad de Ciencias Químicas, Universidad de Córdoba: España. 2003.
18. Irving, A. Química Farmacéutica Medicinal de los Compuestos Orgánicos. Departamento de Farmacia Química. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Universidad de San Carlos de Guatemala. Guatemala.2002.
19. DIGEMID. Proyecto Reglamento y directiva para establecer equivalencia terapéutica de medicamentos. Perú. 2009
20. Polli, J. In vitro-In vivo relationship of several immediate release tablets containing a low permeability drug. Adv Exp Med Biol. 1997
21. Guerrero F. Determinación de la intercambiabilidad terapéutica de cápsulas de fluconazol comercializadas en el país en relación a su innovador diflucan®. [Tesis para optar al título de químico farmacéutico]. Quito-Ecuador.2013.
22. FDA. Guidance for Industry: Dissolution testing of immediate release solid oral dosage forms, US Center for Drug Evaluation and Research, USA. 1997
23. FDA. Guidance for industry: Waiver of in vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for immediate Release Solid Oral Dosage Forms based on Biopharmaceutics Classification System. Us Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, USA. 2000
24. FDA. Guía para la industria: Exención de los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia in vivo para formas posológicas orales sólidas de liberación inmediata en base a un sistema de clasificación de biofarmacéuticas.[Internet] 2000[fecha de acceso 23 de agosto de 2017] disponible en: <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>.
25. OMS, 2006. WHO Expert committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations (serie de informes técnicos de la OMS N° 937 “informe 40”).
26. United States Pharmacopeia 38 – National Formulary 33. EE.UU.2015
27. OPS. Organización Panamericana de la Salud. Criterios científicos para los ensayos de Bioequivalencia (*in vivo* e *in vitro*), las bioexenciones y las estrategias para su implementación. IV Conferencia Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica. República Dominicana.2005
28. Milán, S. Cinéticas de Disolución. Ponencia presentada en el III Encuentro de Estudios de Bioequivalencia y Biodisponibilidad en Río de Janeiro. Brasil. 2007.
29. Servicio Navarro de Salud. Ficha de evaluación terapéutica. Bolivia – la paz. 2003
30. Stein. Monografía principio activo: Desloratadina. Laboratorios Stein. Costa Rica. 2012.
31. Carretero, M. medicamentos de vanguardia: Desloratadina. Vol. 22. Núm.10. Barcelona. 2003
32. Instituto Quimioterápico S.A. Técnica propia métodos generales basados en la USP vigente.
33. USP40 /NF 35. Farmacopea de los –estados Unidos de América.
34. Ministerio de Salud de Costa Rica. Guía técnica para la presentación y evaluación de los estudios de perfiles de disolución comparativos. Segunda revisión. 2009.
35. Hernandez, S. Fernández, C y Baptista, P. Metodología de la investigación. 6ª edición. Editorial McGraw-Hill. 2014.
36. Mancero X. revisión de algunos indicadores para medir la desigualdad. Facultad de Ciencias Matemáticas. Buenos Aires 2004.

37. Genaro A. Remington Farmacia Tomo 2. 20va Edición. Editorial panamericana S. A. buenos Aires – Argentina.2003
38. Esteves F. estudios de bioequivalencia: enfoque metodológico y aplicaciones prácticas en la evaluación de medicamentos genéricos. Uruguay
39. Delgado A, Minguillon C y Joglar J. introducción a la Química Terapéutica. 2ed. Editorial. Diaz de Santos S.A. España 2003.
40. Cid E. control de Calidad Biofarmacéutica de Medicamentos. Santiago de Chile. 1993.
41. Zubata P. similitud e intercambiabilidad de formulaciones de Cefalexina. Catedra de Control de Calidad de Medicamentos. Facultad de Farmacia y Bioquímica. Buenos Aires – Argentina.

ANEXOS

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

Nº	FECHA	30/12/2017	27/01/2018	17/02/2018
	Inspección visual general			
1	del equipo: Limpieza detección de grietas, roturas , etc.	Conforme	Conforme	Conforme
2	Geometría del equipo	cumple con las condiciones especificadas	cumple con las condiciones especificadas	cumple con las condicione s especificad as
3	Nivel del baño	a 10 cm de la altura total	a 10 cm de la altura total	a 10 cm de la altura total
4	Verificar centrado de los vasos	Conforme	Conforme	Conforme
5	Verificación de la altura de las paletas o canastillas	a 2 cm del fondo del vaso	a 2 cm del fondo del vaso	a 2 cm del fondo del vaso
6	Verificación de las cánulas de muestreo (limpio y uniforme en todo los vasos)	Conforme	Conforme	Conforme
7	Verificación de la temperatura del medio de disolución (todos)	37°C	37°C	37°C

Anexo 2. Determinación de las funciones de los excipientes presentes en la formula cuali-cuantitativa de Aviant®. Lima 2018.

Excipiente	Función	Característica
Almidón de maíz	Aglutinante	Unen las partículas entre sí, aumentan la resistencia a la ruptura
Celulosa microcristalina	Diluyente	Sustancia de relleno utilizada para alcanzar el tamaño deseado.
Cera blanca	Agente de recubrimiento	Sustancia que se usa para barnizar grageas.
Cera de carnauba	Agente de recubrimiento	Sustancia que se usa para recubrir comprimidos
Fosfato dibasico de calcio dihidratado	Diluyente	Sustancia de relleno utilizada para alcanzar el tamaño deseado.
Opadry blanco II	Agente de recubrimiento	Sustancia que se usa para recubrir comprimidos
Opadry transparente YS-1-19025-A	Agente de recubrimiento	Sustancia que se usa para recubrir comprimidos
talco	Deslizante	Se usa para evitar el agregamiento de partículas en el seno de la mezcla.

Anexo 3. Porcentaje disuelto de desloratadina 5 mg tabletas multifuente del lote 1 en los diferentes tiempos de muestreo en medio de disolución de pH 1,2. Lima 2018.

Desloratadina 5 mg tabletas lote:1052527						
N° muestras	Tiempo de muestreo (minutos)					
	10	15	20	30	45	60
D1%	90.938	92.796	93.563	96.382	97.913	98.618
D2%	91.218	92.843	93.295	96.150	99.299	100.152
D3%	90.719	92.663	94.156	96.486	97.909	100.534
D4%	92.282	92.812	94.558	96.440	97.013	99.508
D5%	92.540	93.398	94.089	95.658	97.503	97.823
D6%	92.819	93.882	94.084	96.076	98.319	100.125
D7%	91.950	92.989	95.546	96.215	96.946	97.765
D8%	91.499	92.162	95.573	95.725	96.904	99.388
D9%	91.721	93.185	94.480	95.780	96.998	97.918
D10%	91.607	92.362	95.452	96.608	97.009	98.184
D11%	91.494	92.566	96.135	96.745	98.257	100.140
D12%	91.903	92.850	94.711	96.518	97.760	100.868
Promedio %	91.724	92.876	94.637	96.232	97.652	99.252
Var	0.622	0.459	0.876	0.362	0.739	1.139
DSR	0.6783	0.4946	0.9255	0.3758	0.7564	1.1477

Anexo 4. Porcentaje disuelto de desloratadina 5 mg tabletas multifuente del lote 2 en los diferentes tiempos de muestreo en medio de disolución de pH 1,2. Lima 2018.

Desloratadina 5 mg tabletas lote:1084347						
N° muestras	Tiempo de muestreo (minutos)					
	10	15	20	30	45	60
D1%	89.826	92.712	93.169	96.208	96.410	97.436
D2%	90.443	91.120	93.491	95.787	99.113	100.691
D3%	90.095	92.668	93.676	96.007	98.473	100.381
D4%	90.424	92.939	94.884	96.364	97.202	100.007
D5%	90.048	93.269	94.183	94.395	95.684	96.272
D6%	91.129	94.843	94.971	95.004	98.151	100.403
D7%	91.056	95.340	96.338	96.584	97.074	98.461
D8%	90.134	94.386	95.546	95.582	96.830	99.426
D9%	90.158	92.689	94.125	94.675	96.958	98.264
D10%	90.356	91.520	96.153	98.148	98.506	99.412
D11%	90.428	92.188	96.920	97.007	99.559	100.113
D12%	90.995	92.514	95.524	96.507	98.827	101.354
Promedio %	90.424	93.016	94.915	96.022	97.732	99.352
Var	0.425	1.271	1.211	1.042	1.200	1.481
DSR	0.470	1.367	1.276	1.085	1.228	1.490

Anexo 5. Porcentaje disuelto de desloratadina 5 mg tabletas multifuente del lote 3 en los diferentes tiempos de muestreo en medio de disolución de pH 1,2. Lima 2018.

Desloratadina 5 mg tabletas lote:1041757						
N° muestras	Tiempo de muestreo (minutos)					
	10	15	20	30	45	60
D1%	92.051	92.849	93.958	96.555	99.415	99.800
D2%	91.994	92.943	93.100	96.514	99.485	99.609
D3%	90.344	92.658	94.635	96.964	97.346	100.687
D4%	92.323	92.684	94.231	96.516	96.823	99.008
D5%	92.032	93.528	93.994	96.921	99.321	99.375
D6%	92.628	92.922	93.198	97.147	98.487	99.846
D7%	91.894	92.926	94.754	95.847	96.818	97.069
D8%	92.865	93.355	95.601	95.868	96.977	99.351
D9%	92.594	93.681	94.834	96.885	97.038	97.573
D10%	91.988	93.205	94.751	95.067	95.512	96.956
D11%	92.560	92.944	95.349	96.484	96.956	100.166
D12%	91.922	93.187	93.898	96.528	96.694	100.382
Promedio %	92.100	93.074	94.359	96.441	97.573	99.152
Var	0.644	0.322	0.774	0.588	1.285	1.271
DSR	0.699	0.346	0.820	0.610	1.317	1.282

Anexo 6. Porcentaje disuelto de desloratadina 5 mg tabletas en los diferentes tiempos de muestreo en medio de disolución de pH 1,2. Lima 2018.

Aviant 5 mg tabletas lote: N007835						
N° muestras	Tiempo de muestreo (minutos)					
	10	15	20	30	45	60
D1%	90.906	94.939	95.463	95.689	96.476	96.537
D2%	95.566	96.711	96.716	97.518	100.641	100.700
D3%	92.465	95.015	95.406	97.163	97.967	98.803
D4%	90.855	94.058	94.974	98.533	99.076	100.236
D5%	89.473	94.357	94.775	100.297	100.443	98.108
D6%	89.020	94.174	94.864	95.315	99.276	99.599
D7%	79.044	93.250	91.920	97.778	98.509	103.955
D8%	75.092	94.348	92.616	97.435	98.789	100.361
D9%	75.696	93.951	93.513	95.426	96.561	97.428
D10%	93.240	97.792	98.046	98.238	98.494	98.825
D11%	96.022	97.005	98.327	99.879	100.325	98.568
D12%	95.643	96.597	97.472	97.976	99.572	100.170
Promedio %	88.585	95.183	95.341	97.604	98.844	99.441
Var	7.636	1.461	2.041	1.588	1.368	1.902
DSR	8.620	1.534	2.141	1.627	1.384	1.913

Anexo 7. Porcentaje disuelto de desloratadina 5 mg tabletas multifuente del lote 1 en los diferentes tiempos de muestreo en medio de disolución de pH 4,5. Lima 2018.

Desloratadina 5 mg tabletas lote:1052527						
N° muestras	Tiempo de muestreo (minutos)					
	10	15	20	30	45	60
D1%	82.470	85.692	90.597	91.418	98.337	98.857
D2%	93.766	94.110	97.761	99.545	100.304	100.990
D3%	91.244	96.398	101.976	102.373	102.407	102.464
D4%	99.902	100.364	101.668	101.768	102.365	103.158
D5%	59.259	99.529	100.548	100.562	101.603	101.647
D6%	99.186	99.772	101.100	101.958	102.797	103.583
D7%	94.840	99.663	100.852	101.702	101.851	101.853
D8%	100.471	102.860	103.621	99.506	100.385	101.343
D9%	93.406	99.047	99.375	100.360	101.209	102.056
D10%	96.542	98.278	100.620	101.782	102.115	102.677
D11%	96.924	100.281	100.964	101.459	102.365	103.444
D12%	95.892	99.781	101.710	101.770	102.061	103.173
Promedio %	91.992	97.981	100.066	100.350	101.483	102.104
Var	11.371	4.433	3.303	2.970	1.264	1.326
DSR	12.361	4.525	3.301	2.959	1.246	1.298

Anexo 8. Porcentaje disuelto de desloratadina 5 mg tabletas multifuente del lote 2 en los diferentes tiempos de muestreo en medio de disolución de pH 4,5. Lima 2018.

Desloratadina 5 mg tabletas lote:1084347						
N° muestras	Tiempo de muestreo (minutos)					
	10	15	20	30	45	60
D1%	95.179	96.194	97.951	98.044	98.852	101.146
D2%	99.564	99.646	99.657	100.406	101.397	103.082
D3%	99.185	99.352	99.667	99.955	100.376	102.262
D4%	100.991	101.060	101.908	102.148	103.107	103.567
D5%	101.214	101.276	101.970	102.158	102.591	102.968
D6%	99.440	99.578	100.530	101.816	102.389	103.293
D7%	99.533	99.602	101.114	102.114	102.627	103.751
D8%	99.675	100.660	102.824	102.923	103.143	103.211
D9%	99.206	100.571	101.658	102.250	103.230	103.356
D10%	100.431	100.914	101.117	101.483	102.117	103.272
D11%	99.126	100.341	100.502	100.724	101.311	102.850
D12%	99.120	99.319	100.349	100.645	101.202	101.748
Promedio %	99.389	99.876	100.771	101.222	101.862	102.875
Var	1.509	1.352	1.303	1.343	1.305	0.775
DSR	1.523	1.361	1.299	1.335	1.290	0.762

Anexo 9. Porcentaje disuelto de desloratadina 5 mg tabletas multifuente del lote 3 en los diferentes tiempos de muestreo en medio de disolución de pH 4,5. Lima 2018.

Desloratadina 5 mg tabletas lote:1041757						
N° muestras	Tiempo de muestreo (minutos)					
	10	15	20	30	45	60
D1%	90.209	92.741	93.781	94.594	95.759	95.987
D2%	99.312	99.640	100.933	101.809	101.854	102.997
D3%	96.363	101.932	102.153	102.231	103.055	103.528
D4%	99.093	99.887	100.505	102.295	102.793	103.416
D5%	99.833	100.302	100.323	101.780	102.014	103.334
D6%	99.100	99.828	100.135	100.572	101.365	103.019
D7%	99.331	99.060	99.227	99.364	99.567	102.503
D8%	99.354	100.818	102.241	102.408	102.892	103.246
D9%	99.231	100.500	101.282	101.379	102.569	103.083
D10%	99.196	99.253	99.352	101.381	103.045	103.346
D11%	99.120	101.648	102.553	103.420	103.555	103.703
D12%	98.717	99.440	102.089	102.307	102.587	103.463
Promedio %	98.238	99.588	100.381	101.128	101.755	102.635
Var	2.671	2.336	2.362	2.296	2.159	2.117
DSR	2.719	2.346	2.353	2.270	2.122	2.062

Anexo 10. Porcentaje disuelto de desloratadina 5 mg tabletas en los diferentes tiempos de muestreo en medio de disolución de pH 4,5. Lima 2018.

Aviant 5 mg tabletas lote: N007835						
N° muestras	Tiempo de muestreo (minutos)					
	10	15	20	30	45	60
D1%	56.738	66.634	79.272	81.433	86.380	92.713
D2%	64.626	72.090	85.306	87.128	89.543	90.099
D3%	66.717	76.423	84.969	88.558	85.779	86.930
D4%	56.297	64.711	72.506	78.909	84.345	89.996
D5%	49.658	55.300	64.038	69.477	82.910	83.399
D6%	48.206	58.806	64.754	73.985	80.995	82.709
D7%	63.549	69.055	81.468	85.528	90.324	92.822
D8%	66.736	76.949	83.407	90.778	90.131	94.081
D9%	69.087	79.459	85.521	96.336	94.212	102.953
D10%	62.417	74.590	80.408	86.008	92.636	94.479
D11%	61.477	72.932	80.521	85.747	92.615	94.579
D12%	62.277	73.338	82.218	88.852	95.744	96.758
Promedio %	60.649	70.024	78.699	84.395	88.801	91.793
Var	6.644	7.421	7.544	7.407	4.689	5.673
DSR	10.956	10.598	9.586	8.777	5.281	6.181

Anexo 11. Porcentaje disuelto de desloratadina 5 mg tabletas multifuente del lote 1 en los diferentes tiempos de muestreo en medio de disolución de pH 6,8. Lima 2018.

Desloratadina 5 mg tabletas lote:1052527						
N° muestras	Tiempo de muestreo (minutos)					
	10	15	20	30	45	60
D1%	88.337	91.689	91.762	93.903	94.413	94.762
D2%	92.430	94.093	94.113	94.929	95.472	95.734
D3%	91.353	94.714	94.721	98.851	99.073	99.312
D4%	93.367	95.104	95.155	99.557	100.103	100.565
D5%	90.956	96.813	96.925	98.874	98.904	99.141
D6%	92.496	96.243	96.320	96.980	97.167	98.256
D7%	91.992	94.676	94.986	95.313	96.392	96.407
D8%	91.628	94.962	95.004	95.371	95.419	96.152
D9%	89.698	95.079	95.149	95.760	96.209	96.213
D10%	90.077	94.021	94.266	94.640	95.151	95.202
D11%	89.970	92.994	93.012	94.503	94.914	94.955
D12%	89.160	94.784	94.886	95.056	95.063	96.659
Promedio %	90.955	94.598	94.692	96.145	96.523	96.947
Var	1.521	1.345	1.355	1.935	1.881	1.907
DSR	1.673	1.422	1.431	2.013	1.948	1.967

Anexo 12. Porcentaje disuelto de desloratadina 5 mg tabletas multifuente del lote 2 en los diferentes tiempos de muestreo en medio de disolución de pH 6,8. Lima 2018.

Desloratadina 5 mg tabletas lote:1084347						
N° muestras	Tiempo de muestreo (minutos)					
	10	15	20	30	45	60
D1%	86.890	94.845	94.952	95.631	96.715	97.099
D2%	87.566	92.272	92.638	93.338	95.394	97.861
D3%	90.113	92.243	92.428	94.067	94.587	98.671
D4%	93.990	97.577	97.883	98.001	98.455	101.564
D5%	91.288	98.198	99.111	100.142	101.229	102.005
D6%	91.164	97.366	97.599	98.161	100.484	101.821
D7%	90.192	96.124	97.122	98.826	99.492	101.485
D8%	92.708	95.351	95.517	95.825	98.952	99.676
D9%	93.411	95.906	96.023	96.065	97.250	98.185
D10%	90.211	94.979	95.700	96.039	97.502	99.396
D11%	91.528	95.827	95.922	96.189	96.667	97.429
D12%	91.517	94.815	95.579	96.544	96.745	97.088
Promedio %	90.881	95.459	95.873	96.569	97.789	99.357
Var	2.109	1.857	1.966	1.937	1.992	1.922
DSR	2.320	1.946	2.051	2.005	2.037	1.934

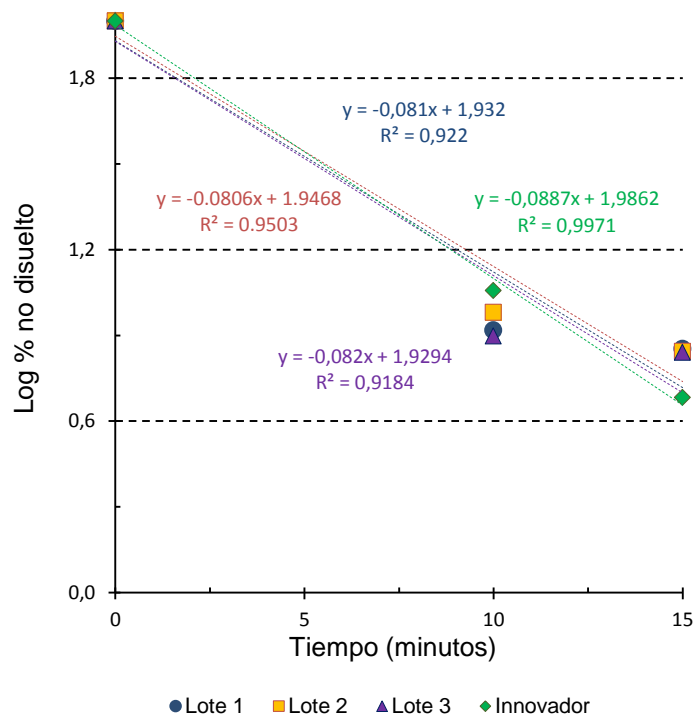
Anexo 13. Porcentaje disuelto de desloratadina 5 mg tabletas multifuente del lote 3 en los diferentes tiempos de muestreo en medio de disolución de pH 6,8. Lima 2018.

Desloratadina 5 mg tabletas lote:1041757						
N° muestras	Tiempo de muestreo (minutos)					
	10	15	20	30	45	60
D1%	91.114	92.635	92.838	93.288	94.720	98.659
D2%	89.462	92.239	92.488	93.266	93.915	95.258
D3%	89.321	92.798	92.843	94.183	95.210	98.765
D4%	91.369	95.528	95.632	97.056	97.458	100.967
D5%	93.219	96.194	96.280	97.918	99.263	100.081
D6%	93.039	98.875	98.695	99.222	99.451	99.773
D7%	92.255	92.861	93.296	96.813	98.404	98.735
D8%	87.649	94.388	94.908	95.550	96.261	100.694
D9%	87.617	93.574	94.138	94.386	95.298	99.803
D10%	87.675	94.135	94.403	94.960	95.804	96.255
D11%	89.778	94.141	95.112	95.478	95.990	96.645
D12%	90.424	94.678	95.226	95.571	97.148	96.859
Promedio %	90.244	94.337	94.655	95.641	96.577	98.541
Var	2.015	1.861	1.757	1.828	1.784	1.872
DSR	2.233	1.973	1.857	1.912	1.847	1.899

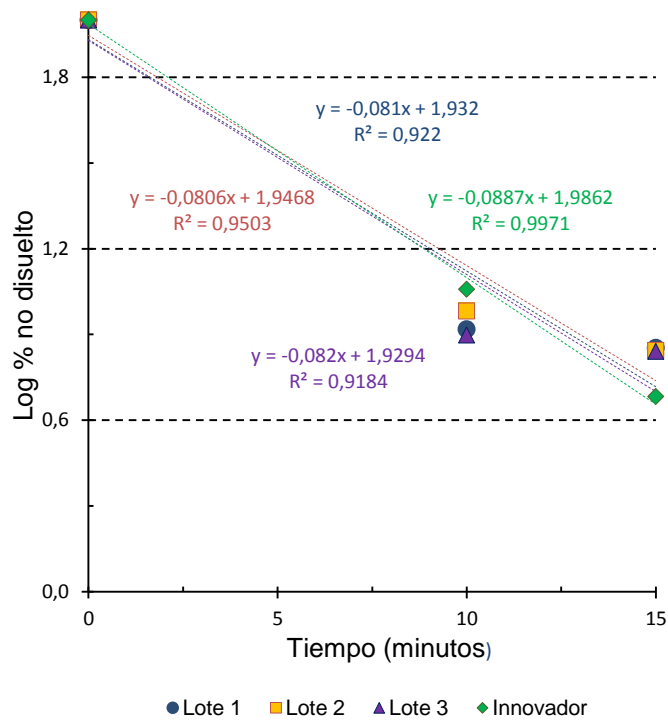
Anexo 14. Porcentaje disuelto de desloratadina 5 mg tabletas en los diferentes tiempos de muestreo en medio de disolución de pH 6,8. Lima 2018.

Aviant 5 mg tabletas lote: N007835						
N° muestras	Tiempo de muestreo (minutos)					
	10	15	20	30	45	60
D1%	53.579	54.201	56.003	64.359	66.220	74.162
D2%	53.875	55.610	58.673	63.965	67.051	75.046
D3%	53.812	59.400	60.290	66.224	70.977	72.535
D4%	51.657	58.539	61.697	68.451	76.492	81.471
D5%	50.668	61.460	67.581	69.939	74.107	83.559
D6%	47.541	57.363	61.045	67.778	71.750	82.210
D7%	56.729	58.542	61.093	65.543	76.613	80.674
D8%	55.069	57.013	60.622	63.402	77.335	87.032
D9%	45.047	52.485	56.752	63.163	76.724	93.421
D10%	44.465	52.291	69.021	76.046	92.586	93.989
D11%	51.587	63.205	74.911	79.659	84.016	100.336
D12%	50.902	70.114	72.869	75.943	84.946	99.401
Promedio %	51.244	58.352	63.380	68.706	76.568	85.320
Var	3.843	4.967	6.206	5.601	7.634	9.583
DSR	7.500	8.513	9.792	8.152	9.970	11.232

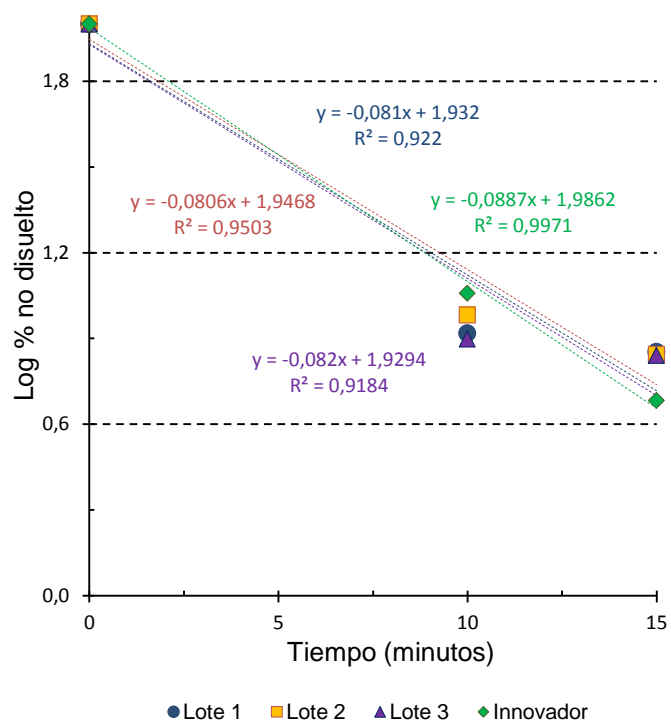
Anexo 15. Variación del porcentaje no disuelto de desloratadina 5 mg tabletas multifuente en función del tiempo, en medio de disolución a pH 1,2. Lima-2018.



Anexo 16. Variación del porcentaje no disuelto de desloratadina 5 mg tabletas multifuente en función del tiempo, en medio de disolución a pH 4,5. Lima-2018.



Anexo 17. Variación del porcentaje no disuelto de desloratadina 5 mg tabletas multifuente en función del tiempo, en medio de disolución a pH 6,8. Lima-2018.



Anexo 18. Preparación de medios de disolución de acuerdo a la monografía oficial USP40 /NF 35

Medio de disolución pH 1.2

- Preparación de solución de ácido clorhídrico 0.2N: A partir de una solución de ácido clorhídrico concentrado (HCl), de densidad 1.19 al 37% p/v.
- Preparación de una solución de cloruro de potasio de 0.2M: Disolver 14.91g de cloruro de potasio en agua y diluir con agua hasta 1000mL.
- Obtención de solución de ácido clorhídrico pH 1.2: Colocar 50mL de la solución de cloruro de potasio 0.2M en un matraz volumétrico de 200mL, agregar 85mL de la solución de HCl 0.2N y completar a volumen con agua.
- Medir el pH de la solución resultante.

Medio de disolución pH 4.5

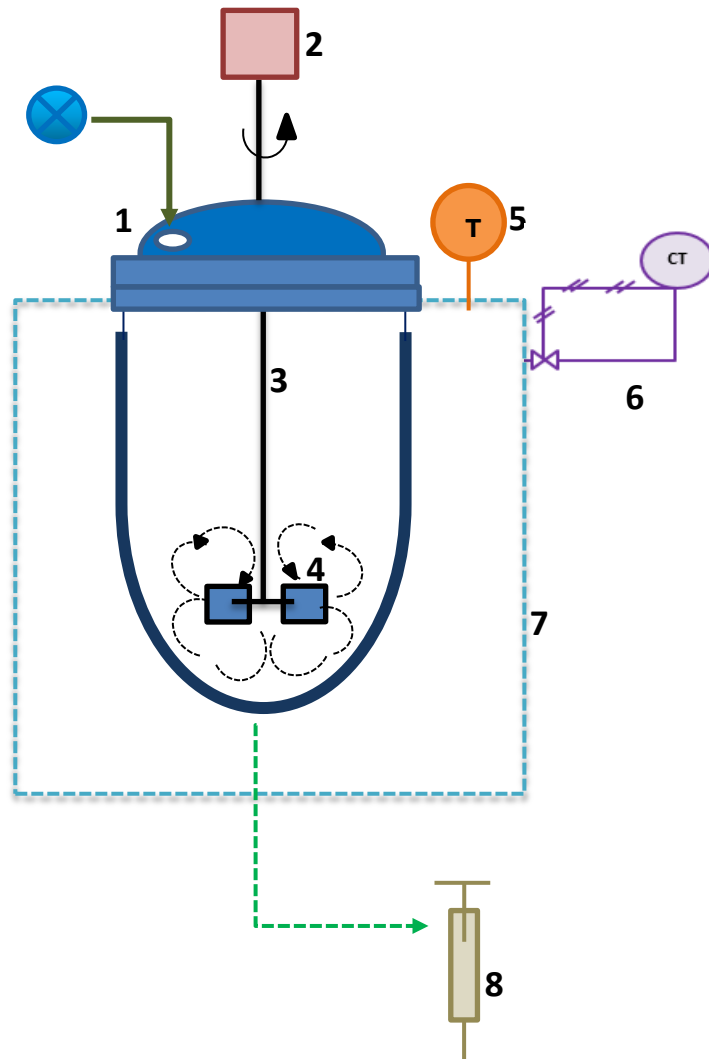
- Preparación de la solución de ácido acético glacial (2N): Agregar 116mL de ácido acético glacial a una cantidad suficiente de agua para obtener 1000mL después de enfriar a temperatura ambiente.
- Preparación de la solución buffer acetato (1L): Pesar 2.99g de acetato de sodio y colocar en un matraz volumétrico de 1000mL, agregar 14mL de solución de ácido acético 2N recientemente preparada, agregar agua y llevar a volumen.

Medio de disolución pH 6.8

- Preparación de solución de fosfato monobásico de potasio (0.2M): Disolver 27.22g de fosfato monobásico de potasio en agua y diluir con agua hasta 1000mL.

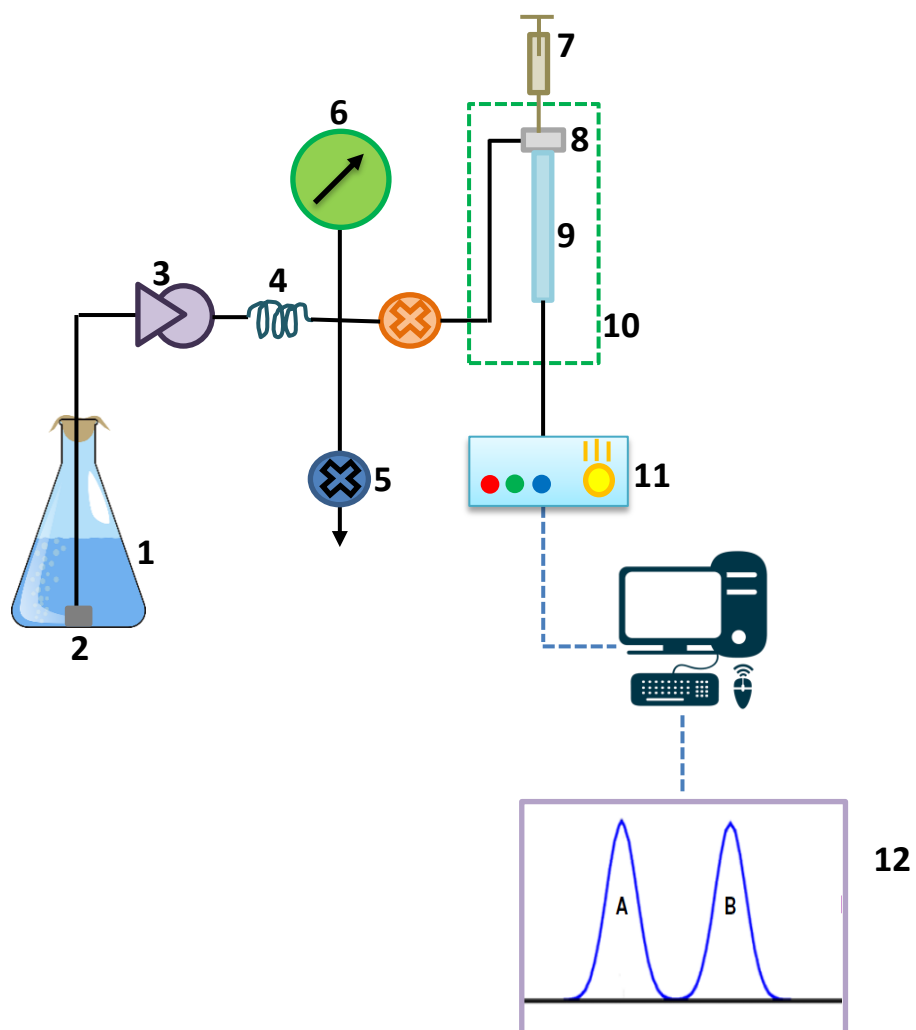
Preparación de la solución buffer fosfato (200mL): Colocar 50mL de una solución de fosfato monobásico de potasio en un matraz volumétrico de 200mL, agregar aproximadamente 22.4mL de una solución de hidróxido de sodio 0.2M, finalmente agregar agua a volumen (200mL), medir el pH de la solución

Anexo 19. Diagrama esquemático de un disolutor. Lima-2018.



1. Ingreso de muestra
2. Motor
3. Eje
4. Paleta
5. Medidor de temperatura
6. Controlador de temperatura
7. Tanque
8. Automuestreador

Anexo 20. Diagrama esquemático de un HPLC. Lima-2018.



1. Reserva de disolventes
2. Filtrado metálico
3. Bomba de alta presión
4. Atenuador de pulsos
5. Válvula de drenaje
6. Nanómetro
7. Jeringa de inyección
8. Válvula de inyección
9. Columna
10. Horno termostatzado
11. Detector
12. Adquisición de datos

Anexo 21 Matriz de consistencia

Intercambiabilidad terapéutica entre Desloratadina 5 mg tableta producto farmacéutico multifuente y el innovador Aviant® 5 mg. Lima-201

TITULO	PROBLEMA	OBJETIVO	MARCO TEORICO	HIPOTESIS	VARIABLES	METODOLOGIA
Intercambiabilidad terapéutica entre Desloratadina 5 mg tableta producto farmacéutico multifuente y el innovador Aviant® 5 mg tableta. Lima -2017.	¿Existirá intercambiabilidad terapéutica entre Desloratadina 5 mg tableta producto farmacéutico multifuente y el innovador Aviant® 5 mg?	<p>Objetivo general</p> <p>Determinar la intercambiabilidad terapéutica entre Desloratadina 5 mg tableta producto farmacéutico multifuente y su Aviant® 5 mg.</p> <p>Objetivo específico</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evaluar los requisitos de calidad del medicamento innovador y de los medicamentos multifuente de Desloratadina 5 mg tabletas. • Determinar el perfil de disolución de Desloratadina 5 mg tableta producto farmacéutico multifuente y del innovador Aviant® 5 mg; a diferentes pH 1,2; 4,5 y 6,8. • Determinar la intercambiabilidad terapéutica entre Desloratadina 5 mg tableta producto farmacéutico multifuente y del innovador Aviant® 5 mg mediante el cálculo de factor de similitud f_2. 	<ul style="list-style-type: none"> • Medicamento innovador o • Medicamentos genéricos (medicamentos multifuentes multiorigen) • Medicamentos similares (copias) • Medicamento líder • Producto de referencia comparador • Biodisponibilidad • Bioequivalencia: • Equivalentes terapéuticos • Equivalentes farmacéuticos • Alternativa farmacéutica • Intercambiabilidad terapéutica • Perfil de disolución • Sistema de Clasificación biofarmacéutica • Bioexención • Monografía de la Desloratadina 	<p>Existe intercambiabilidad terapéutica entre Desloratadina 5 mg tableta producto farmacéutico multifuente y el innovador Aviant® 5 mg.</p> <p>H_0: El porcentaje disuelto de Desloratadina es estadísticamente similar al medicamento innovador Aviant® 5 mg.</p> <p>H_a: El porcentaje disuelto de Desloratadina es estadísticamente diferente al medicamento innovador Aviant® 5 mg</p>	<p>Variable independiente (vi): Tabletas de desloratadina multifuente e innovador.</p> <p>Indicador: Perfiles de disolución del medicamento multifuente e innovador.</p> <p>Variable dependiente (vd): Equivalencia terapéutica</p> <p>Indicador: Factor de similitud f_2</p>	<p>TIPO DE ESTUDIO: Descriptivo</p> <p>MUESTRA: 100 tabletas de Desloratadina 5 mg de dos lotes diferentes, fabricado por el laboratorio Vita Pharma S. A. C y 100 tabletas de Aviant® 5 mg fabricado por el laboratorio farmacéutico Schering –Plough, S.A.</p> <p>METODO: La equivalencia terapéutica se determinará por medio de comparación de perfiles de disolución.</p> <p>Los medios de disolución serán: pH: 1.2, 4.5 y 6.8, preparados según lo descrito en la USP 40.</p> <p>Se realizará la disolución con doce tabletas por lote y el tiempo de muestreo será en intervalo de 10, 15, 20, 30, 45 y 60 minutos.</p> <p>Se leerán las muestras y el estándar en el HPLC</p> <p>ANÁLISIS DE DATOS: El análisis de los resultados se realizara mediante los cálculos del factor de similitud f_2, aprobado por la FDA.</p>