

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



**“Intercambiabilidad terapéutica entre metformina
genérica y el medicamento innovador Glucophage®
comprimidos recubiertos de 850 mg. Lima – 2015”**

**TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO PROFESIONAL DE
QUÍMICO FARMACÉUTICA**

PRESENTADO POR:

Bach. CÁRDENAS PALOMINO, Jackilin

LIMA – PERÚ

2016

ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS

Jackilin Cárdenas Palomino

R.D. 0124- 2016 – FCSA – UNSCH

En la ciudad de Ayacucho a los ocho días del mes de julio del dos mil dieciséis a las cuatro de la tarde, en el auditorio de la Biblioteca Central de la UNSCH, se reunieron los miembros del Jurado de la Sustentación de la tesis “Intercambiabilidad terapéutica entre metformina genérica y el medicamento innovador Glucophage® comprimidos recubiertos de 850 mg. Lima - 2015”, presentado por la Bach. Jackilin Cárdenas Palomino; el jurado estuvo presidido por el Dr. Emilio Ramírez Roca e integrado por la Mg. Maricela López Sierralta, Q.F. Juan Paniagua Segovia y Mg. Marco R. Aronés Jara, quien a su vez actuó como secretario docente.

Verificada la documentación respectiva, se da inicio a la sustentación, con la exposición de la sustentante.

Concluida la exposición, el presidente invita a los miembros del jurado a realizar las preguntas y/u observaciones pertinentes.

Luego de esta etapa el Presidente invita al sustentante y público a abandonar el auditorio para que el jurado realice la evaluación.

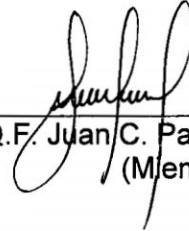
Jurado Calificador	Texto	Exposición	Rpta. Pgtas.	Promedio
Juan C. Paniagua Segovia	18,0	17,0	17,0	17,0
Maricela López Sierralta	17,0	17,0	17,0	17,0
Marco Aronés Jara	18,0	18,0	18,0	18,0
			Promedio	17,0

De la evaluación realizada la sustentante obtuvo una nota de diecisiete (17,0).

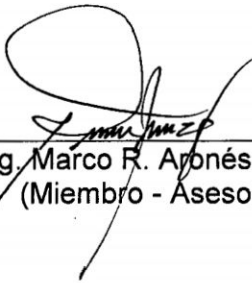
Siendo las seis de la tarde, finaliza la presente actividad académica, firmando al pie de la presente en señal de conformidad.



Mg. Marcela Lopez Sierralta
(Miembro)



Q.F. Juan C. Paniagua Segovia
(Miembro)



Mg. Marco R. Aróns Jara
(Miembro - Asesor)



Dr. Emilio Ramírez Roca
(Presidente)

A mis padres, Jesusa Juana y Agustín, que estuvieron a mi lado brindándome su apoyo y sus consejos para hacer de mí una mejor persona; por sus ejemplos de trabajo, sacrificio y valor en mi formación profesional.

AGRADECIMIENTOS

Un agradecimiento especial a mi *Alma Mater* la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga, formador de excelentes profesionales al servicio del país. A la Facultad de Ciencias de la Salud, a la Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica; a sus docentes por sus enseñanzas y orientaciones durante mi formación profesional.

Un reconocimiento especial a mi asesor Mg. Marco Rolando Aronés Jara y al Q.F. Carlos Alberto Ramos Mendoza, por compartir sus conocimientos y brindarme la oportunidad de recurrir a su capacidad y experiencia en un marco de confianza, afecto y amistad, que fueron fundamentales para la realización de esta tesis. A todas aquellas personas que de una u otra manera han contribuido para el logro de mis objetivos.

ÍNDICE GENERAL

	Página
RESUMEN	xv
I. INTRODUCCIÓN	1
II. MARCO TEÓRICO	3
2.1. Antecedentes	3
2.2. Marco conceptual	5
2.2.1. Intercambiabilidad terapéutica	5
2.2.2. Equivalente farmacéutico	6
2.2.3. Equivalencia terapéutica	6
2.2.4. Biodisponibilidad	6
2.2.5. Bioequivalencia	7
2.2.6. Estudios de bioequivalencia	7
2.2.6.1. Estudios <i>in vivo</i>	8
2.2.6.2. Estudios <i>in vitro</i>	8
2.2.7. Estudios de bioexención	8
2.2.8. Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB)	10
2.2.8.1. Medicamentos de clase 1	11
2.2.8.2. Medicamentos de clase 2	11
2.2.8.3. Medicamentos de clase 3	11
2.2.9. Criterios del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica	12
2.2.9.1. Solubilidad	12
2.2.9.2. Permeabilidad	12
2.2.9.3. Disolución	12
2.2.10. Perfiles de disolución	13
2.2.11. Comparaciones del perfil de disolución	13
2.2.12. Medicamento multifuente y medicamento de referencia	15
2.2.12.1. Medicamentos multifuente	15
2.2.12.2. Medicamento de referencia	15
2.2.13. Factores que influyen en la velocidad de disolución	15
2.2.13.1. Factores fisicoquímicos	15
2.2.13.2. Factores farmacotécnicos	16
2.2.14. Metformina	17
2.2.14.1. Estructura química	17
2.2.14.2. Farmacocinética	18

2.2.15.	Clasificación de metformina de acuerdo al SCB y selección del medicamento innovador	19
2.3.	Marco legal	20
III.	MATERIALES Y MÉTODOS	23
3.1.	Lugar de ejecución	23
3.2.	Definición de la población y muestra	23
3.2.1.	Población	23
3.2.2.	Muestra	23
3.3.	Diseño metodológico	24
3.3.1.	Tipo de estudio	24
3.3.2.	Diseño Experimental	24
3.3.3.	Proceso de recolección de datos	24
3.3.3.1.	Ensayos de control	24
3.3.3.2.	Perfil de disolución	26
3.3.3.3.	Condiciones de lectura espectrofotométrica	27
3.3.3.4.	Evaluación de datos	27
3.4.	Análisis de datos	28
3.4.1.	Modelo de acercamiento independiente: Cálculo del factor de similitud	28
IV.	RESULTADOS	29
V.	DISCUSIÓN	39
VI.	CONCLUSIONES	49
VII.	RECOMENDACIONES	51
VIII.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	53
IX.	ANEXOS	59

ÍNDICE DE TABLAS

	Página
Tabla 1: Criterios del sistema de clasificación biofarmacéutica.	13
Tabla 2: Factor de similitud (f_2) para dos lotes de metformina genérica 850 mg comprimidos recubiertos y Glucophage® 850 mg comprimidos recubiertos en diferentes medios de disolución.	37

ÍNDICE DE FIGURAS

	Página
Figura 1: Estructura química de Metformina clorhidrato.	18
Figura 2: Variación del porcentaje de disolución en función del tiempo de metformina genérica 850 mg comprimidos recubiertos lote 1 vs Glucophage® 850 mg comprimidos recubiertos en medio de disolución a pH 1,2. Lima - 2015.	31
Figura 3: Variación del porcentaje de disolución en función del tiempo de metformina genérica 850 mg comprimidos recubiertos lote 2 vs Glucophage® 850 mg comprimidos recubiertos en medio de disolución a pH 1,2. Lima - 2015.	32
Figura 4: Variación del porcentaje de disolución en función del tiempo de metformina genérica 850 mg comprimidos recubiertos lote 1 vs Glucophage® 850 mg comprimidos recubiertos en medio de disolución a pH 4,5. Lima - 2015.	33
Figura 5: Variación del porcentaje de disolución en función del tiempo de metformina genérica 850 mg comprimidos recubiertos lote 2 vs Glucophage® 850 mg comprimidos recubiertos en medio de disolución a pH 4,5. Lima - 2015.	34
Figura 6: Variación del porcentaje de disolución en función del tiempo de metformina genérica 850 mg comprimidos recubiertos lote 1 vs Glucophage® 850 mg comprimidos recubiertos en medio de disolución a pH 6,8. Lima - 2015.	35
Figura 7: Variación del porcentaje de disolución en función del tiempo de metformina genérico 850 mg comprimidos recubiertos lote 2 vs Glucophage® 850 mg comprimidos recubiertos; en medio de disolución a pH 6,8. Lima - 2015.	36

ÍNDICE DE ANEXOS

	Página
Anexo 1: Resultados de peso promedio de Glucophage® y metformina genérica 850 mg comprimidos recubiertos, para el ensayo de valoración (mg).	61
Anexo 2: Resultados contenido de metformina clorhidrato en Glucophage® y metformina genérica 850 mg comprimidos recubiertos. Lima – 2015.	62
Anexo 3: Aplicación de las Pruebas de Uniformidad de Contenido (UC) y Variación de Peso (VP) para formas farmacéuticas. (<905> Uniformidad de Unidades de Dosificación)	63
Anexo 4: Uniformidad de contenido (<905> Uniformidad de Unidades de Dosificación)	64
Anexo 5: Resultados de la Uniformidad de Unidades de Dosificación por variación de peso de Glucophage® y metformina genérica 850 mg comprimidos recubiertos. Lima – 2015.	65
Anexo 6: Resultados del ensayo de disolución de metformina en Glucophage® y metformina genérica 850 mg comprimidos recubiertos. Lima – 2015.	66
Anexo 7: Porcentaje de disolución de Glucophage® 850 mg comprimidos recubiertos del lote 141135 en los diferentes tiempos de muestreo en medio de disolución pH 1,2. Lima – 2015.	67
Anexo 8: Porcentaje de disolución de Glucophage® 850 mg comprimidos recubiertos del lote 141135 en los diferentes tiempos de muestreo en medio de disolución pH 4,5. Lima – 2015.	68
Anexo 9: Porcentaje de disolución de Glucophage® 850 mg comprimidos recubiertos del lote 141135 en los diferentes tiempos de muestreo en medio de disolución pH 6,8. Lima – 2015.	69

Anexo 10:	Porcentaje de disolución de Glucophage® 850 mg comprimidos recubiertos del lote 141145 en los diferentes tiempos de muestreo en medio de disolución pH 1,2. Lima – 2015.	70
Anexo 11:	Porcentaje de disolución de Glucophage® 850 mg comprimidos recubiertos del lote 141145 en los diferentes tiempos de muestreo en medio de disolución pH 4,5. Lima – 2015.	71
Anexo 12:	Porcentaje de disolución de Glucophage® 850 mg comprimidos recubiertos del lote 141145 en los diferentes tiempos de muestreo en medio de disolución pH 6,8. Lima – 2015.	72
Anexo 13:	Porcentaje de disolución de metformina genérica 850 mg comprimidos recubiertos del lote 1010205 en los diferentes tiempos de muestreo en medio de disolución pH 1,2. Lima – 2015.	73
Anexo 14:	Porcentaje de disolución de metformina genérica 850 mg comprimidos recubiertos del lote 1010205 en los diferentes tiempos de muestreo en medio de disolución pH 4,5. Lima – 2015.	74
Anexo 15:	Porcentaje de disolución de metformina genérica 850 mg comprimidos recubiertos del lote 1010205 en los diferentes tiempos de muestreo en medio de disolución pH 6,8. Lima – 2015.	75
Anexo 16:	Porcentaje de disolución de metformina genérica 850 mg comprimidos recubiertos del lote 1052965 en los diferentes tiempos de muestreo en medio de disolución pH 1,2. Lima – 2015.	76
Anexo 17:	Porcentaje de disolución de metformina genérica 850 mg comprimidos recubiertos del lote 1052965 en los diferentes tiempos de muestreo en medio de disolución pH 4,5. Lima – 2015.	77

Anexo 18:	Porcentaje de disolución de metformina genérica 850 mg comprimidos recubiertos del lote 1052965 en los diferentes tiempos de muestreo en medio de disolución pH 6,8. Lima – 2015.	78
Anexo 19:	Variación del porcentaje no disuelto de Glucophage® 850 mg comprimidos recubiertos en función del tiempo, en cada uno de los tres medios de disolución. Lima – 2015.	79
Anexo 20:	Variación del porcentaje no disuelto de metformina genérica 850 mg comprimidos recubiertos en función del tiempo, en cada uno de los tres medios de disolución. Lima – 2015.	80
Anexo 21:	Constante de disolución de los perfiles de disolución en cada uno de los tres medios de disolución a diferentes pH. Lima – 2015.	81
Anexo 22:	Resultados de lecturas de contenido de metformina genérica 850 mg comprimidos recubiertos. Lima – 2015.	82
Anexo 23:	Resultados de lecturas de contenido de Glucophage® 850 mg comprimidos recubiertos. Lima – 2015.	83
Anexo 24:	Resultados de lectura de absorbancia obtenidas después del ensayo de disolución de Glucophage® 850 mg comprimidos recubiertos (medio de disolución pH 1,2). Lima – 2015.	84
Anexo 25:	Resultados de lectura de absorbancia obtenidas después del ensayo de disolución de metformina genérica 850 mg comprimidos recubiertos (medio de disolución pH 6,8). Lima – 2015.	85
Anexo 26:	Resultados de lectura de absorbancia obtenidas después del ensayo de disolución de metformina genérica 850 mg comprimidos recubiertos (medio de disolución pH 4,5). Lima – 2015.	86
Anexo 27:	Proceso de lectura de muestras en el espectrofotómetro después del ensayo de disolución. Lima – 2015.	87
Anexo 28:	Matriz de consistencia	88

RESUMEN

Una preocupación mundial es garantizar el acceso de los medicamentos a la población, por lo cual la elaboración de medicamentos genéricos cobra gran importancia, y deben mostrar bioequivalencia con el medicamento innovador para asegurar su intercambio. El presente estudio de investigación del tipo descriptivo, ejecutado en el área de Estabilidades del Departamento de Control de Calidad del Instituto Quimioterápico IQFARMA S.A., fue realizado con el objetivo de determinar la intercambiabilidad terapéutica entre metformina genérica y medicamento innovador Glucophage® comprimidos recubiertos de 850 mg. Se empleó como metodología el ensayo *in vitro*, que consiste en comparar perfiles de disolución de ambos medicamentos en tres distintos medios de disolución (pH 1,2; pH 4,5 y pH 6,8); para la obtención de los resultados se utilizó el modelo de acercamiento independiente: Cálculo del factor de similitud (f_2) según recomendaciones de la OMS y FDA. Las muestras fueron obtenidas en la ciudad de Lima. Para la realización de los perfiles de disolución se cumplió con el requisito de la OMS, ya que la variación del porcentaje de la valoración del principio activo entre el producto de referencia y el producto de prueba no fue mayor a 5%. Se obtuvo como resultado del procedimiento, análisis e interpretación de los datos que el valor del factor de similitud (f_2) fue menor a 50 en los tres medios de disolución; concluyendo que mediante la investigación realizada no existe intercambiabilidad terapéutica entre metformina genérica y el medicamento innovador Glucophage®.

Palabras Clave: Metformina clorhidrato, factor de similitud, intercambiabilidad terapéutica.

I. INTRODUCCIÓN

La Diabetes Mellitus es un conjunto de enfermedades metabólicas de etiología y clínica heterogénea, caracterizadas por hiperglucemia como resultado de defectos en la secreción de insulina, la acción de la misma, o ambas. La Diabetes Mellitus tipo 2, que se caracteriza por la producción insuficiente o resistencia a la insulina, constituye una patología muy prevalente entre las personas maduras y es una patología de elevada morbimortalidad.¹

Existe alrededor de 15 millones de personas con diabetes mellitus en Latinoamérica, y esta cifra llegará a 20 millones en 10 años, mucho más de lo esperado por el simple incremento poblacional.¹

Un problema que el médico enfrenta a diario en la práctica asistencial, es la sustitución de medicamentos originales por medicamentos similares o genéricos. Esta modalidad está promovida por las instituciones de salud dado que los beneficios económicos son muy importantes.²

Para la Organización Mundial de la Salud el acceso a los medicamentos se ha convertido actualmente en una parte del derecho de salud fundamental para el ser humano, ya que estos desempeñan un papel crucial en muchos aspectos de la atención de salud; sin embargo, millones de pacientes del mundo no tienen acceso a ellos ya sea por su alto costo, por la falta de profesionales o servicios capacitados para su prescripción, falta de dispensación, o por vivir en lugares apartados.³

Para mejorar el acceso en términos económicos, ha surgido el "medicamento genérico" que corresponde a aquel medicamento similar que ha demostrado a través de estudios de bioequivalencia, poseer la misma calidad en términos de seguridad, como de eficacia respecto al medicamento innovador y que su dispensación es autorizada una vez caducada la patente de este último.⁴

La calidad del fármaco no depende únicamente de la presencia del principio activo, sino que depende de varios procesos particularmente en el caso de formas

farmacéuticas sólidas, la absorción se llevará a cabo después de la liberación, desintegración y disolución del fármaco.⁵

Los estudios de bioequivalencia tienen por objetivo demostrar que dos formulaciones de un mismo principio activo presentan un comportamiento farmacocinético tan semejante que se puede asumir que presentarán, de la misma forma, efectos farmacológicos igualmente semejantes, es decir, son terapéuticamente equivalentes y, por lo tanto, intercambiables.⁶

Para la Organización Mundial de la Salud, un producto farmacéutico es intercambiable si ha demostrado ser equivalente farmacéutico y bioequivalente con el producto innovador, y por lo tanto puede declararse que es terapéuticamente equivalente al mismo.⁷

En países vecinos como Argentina, Chile y Brasil la calidad de los medicamentos genéricos se han establecido por la bioequivalencia, resultando la garantía de calidad en la prescripción y dispensación de los mismos en el tratamiento de las enfermedades.⁸

Nuestro papel como Químicos Farmacéuticos especialistas en el medicamento; nos impone el reto de realizar este estudio; para fortalecer nuestras competencias en la dispensación y la capacidad de intercambiar un medicamento genérico con el innovador.⁸ Es importante que el Perú pueda insertarse en este sistema de garantía de calidad en materia de medicamentos genéricos acorde a las propuestas emanadas por la Organización Panamericana de Salud (OPS/OMS), y definir el listado de medicamentos que deben realizar bioequivalencia para ser intercambiables, así como proponer el listado de aquellos medicamentos que no requieren de la bioequivalencia, sino de los estudios de cinética de disolución *in vitro*.⁸

Para lo cual se plantearon los siguientes objetivos:

OBJETIVO GENERAL:

- Determinar la intercambiabilidad terapéutica entre metformina genérica y medicamento de innovador Glucophage® comprimidos recubiertos de 850 mg.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Evaluar el perfil de disolución de metformina genérico y el perfil de disolución de Glucophage®.
- Comparar el perfil de disolución a través del cálculo del Factor de similitud (f_2)

II. MARCO TEÓRICO

2.1. Antecedentes

En el año 2013, Pérez M, et al., realizaron una investigación con el título “Estudio comparativo de la liberación *in vitro* de metformina, a partir de dos productos multifuente de liberación inmediata, comercializados en Colombia”; teniendo como objetivo establecer si existe equivalencia *in vitro* entre dos formas farmacéuticas multifuente de liberación inmediata, de administración peroral con metformina como principio activo, y su correspondiente producto de referencia; cuyo resultado y conclusión mostraron que existen diferencias estadísticamente significativas entre los productos, razón por la cual en este estudio no se demostró la bioequivalencia de los productos B y C (medicamentos de prueba) con relación al producto A (medicamento de referencia), con base en pruebas de disolución *in vitro*.⁹

En el año 2007, Villalba O, et al., realizaron una investigación con el título “Estudio de bioequivalencia del ibuprofeno 400 mg tabletas” en el Centro Nacional de Control de Calidad en la ciudad de Lima; teniendo como objetivo determinar la biodisponibilidad de dos formulaciones de ibuprofeno 400 mg tabletas; para establecer la intercambiabilidad terapéutica realizaron ensayos *in vivo* e *in vitro*, teniendo como conclusión que los resultados del estudio no mostraron diferencias significativas en los niveles de concentración plasmática después de la administración de las dos formulaciones de ibuprofeno 400 mg tabletas para la velocidad y la cantidad de ibuprofeno alcanzadas en el organismo, así mismo los resultados obtenidos del perfil de disolución evidenciaron el hecho que a los 15 minutos el porcentaje liberado sea superior a 85% por lo cual no fue necesario realizar cálculo matemático alguno mediante aplicación del modelo independiente factor de similitud f_2 .¹⁰

En el año 2012, Herrera O, et al., realizaron una investigación con el título “Equivalencia terapéutica de tabletas de diazepam dispensadas en la ciudad de

lca, Perú". Teniendo como objetivo determinar la equivalencia *in vitro* de tres formulaciones de diazepam 10 mg tabletas, para establecer su intercambiabilidad con el medicamento de referencia original; los medicamentos empleados fueron denominados con medicamento Genérico A (adquirido de la farmacia del MINSA), Genérico B (similar de marca), Genérico C (adquirido en botica particular) y el medicamento de referencia; y se obtuvo como resultados y conclusión que según los valores f_2 encontrados para las tres formulaciones de diazepam el medicamento Genérico C no es equivalente al medicamento de referencia; mientras que los medicamentos Genéricos A y B si son equivalentes y se pudo demostrar su intercambiabilidad.¹¹

Otro estudio realizado en el año 2013 por Alva P, et al., titulado "Bioequivalencia *in vitro* de tabletas de propranolol 40 mg tabletas multifuente e innovador"; teniendo como objetivo de estudio determinar la bioequivalencia *in vitro* de tabletas de propranolol 40 mg, producto multifuente e innovador Inderal®; cuyo resultado y conclusión fue que los perfiles de disolución de propranolol genérico 40 mg de liberación inmediata e Inderal® no son similares ($f_2 < 50$) por tanto tampoco no son bioequivalentes *in vitro*.¹²

En el año 2000, Bustamante G. realizó una investigación con el título "Estudio comparativo *in vitro* de la equivalencia química y velocidad de disolución en diversas marcas de metronidazol 500 mg", como tesis para optar por el título profesional de Químico farmacéutica, teniendo como objetivos: comparar la equivalencia química de tabletas de metronidazol 500 mg tabletas de especialidad farmacéutica genérica y comercial, comparar la velocidad de disolución de tabletas de metronidazol de especialidad farmacéutica genérica y comercial, y realizar los ensayos de control de calidad establecidos por la Farmacopea americana; cuya conclusión fue que de cinco de seis laboratorios productores (nacionales y extranjeros) de tabletas de metronidazol cumplieron con los requisitos de calidad exigidos y uno se encontraba por debajo de las especificaciones. Los perfiles de disolución de que desarrollaron estas tabletas no fueron similares en ninguno de los casos; deduciendo por lo tanto que los factores de formulación y los procesos farmacotécnicos propios de cada laboratorio alteraban de manera directa la velocidad de disolución y equivalencia química de estos fármacos.¹³

En el año 2012, Agama R. realizó una investigación en el título "Bioequivalencia de Metformina tabletas de 850 mg genérico y de marca en voluntarios sanos", como tesis para optar el título profesional de Químico farmacéutico, teniendo como

objetivo general determinar la bioequivalencia de metformina tableta 850 mg en medicamento genérico y de marca; cuyo resultado y conclusión fueron que la metformina genérica no es bioequivalente a la de marca en velocidad y cantidad de metformina absorbida por el organismo, por lo cual se puede decir que el medicamento de marca presenta mejor biodisponibilidad que el medicamento genérico.¹⁴

En el año 2012, Soto Y. realizó una investigación con el título "Intercambiabilidad terapéutica entre Atomoxetina genérica y el medicamento innovador Strattera®", como tesis para optar el título profesional de Químico farmacéutica, teniendo como objetivo general evaluar la intercambiabilidad terapéutica entre dos formulaciones que contienen el principio activo atomoxetina clorhidrato; y cuyo resultado y conclusión fueron que las formulaciones del medicamento de estudio y de referencia (innovador) son intercambiables y equivalentes *in vitro*, ya que tienen igual comportamiento durante el desarrollo de los perfiles de disolución, mostrando los factores de similitud f_2 en los tres medios de disolución mayores al valor de 50.¹⁵

2.2. Marco conceptual

2.2.1. Intercambiabilidad terapéutica

El concepto de intercambiabilidad se basa en el siguiente supuesto: si dos equivalentes farmacéuticos son bioequivalentes, las concentraciones del fármaco se equilibran en el organismo sincrónicamente, por lo tanto la evolución de las concentraciones en la biofase (compartimiento receptorial) va a ser prácticamente la misma para ambos productos. En este caso el efecto farmacológico es el mismo y, por ende, se puede inferir la equivalencia terapéutica y los productos serían intercambiables.¹⁶

Para la Autoridad Nacional de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios (ANM) DIGEMID, la intercambiabilidad se define con cualidad de ser medicamento intercambiable. La intercambiabilidad incluye la equivalencia de la forma farmacéutica, así como la equivalencia de las indicaciones e instrucciones para su uso.¹⁷

El medicamento intercambiable es aquel que es terapéuticamente equivalente al producto de referencia y puede ser intercambiado con este en la práctica clínica. Para algunos medicamentos la intercambiabilidad es adecuadamente demostrada por la implementación de las Buenas Prácticas de Manufactura y evidencia de conformidad en las especificaciones farmacopéicas relevantes.¹⁷

2.2.2. Equivalente farmacéutico

Para la FDA, los medicamentos se consideran equivalentes farmacéuticos si contienen los mismos ingredientes activos, se presentan en la misma forma farmacéutica, tienen la misma vía de administración y son idénticos en contenido y concentración. Los medicamentos farmacéuticamente equivalentes están formulados para contener la misma cantidad de ingrediente activo en la misma forma farmacéutica y para cumplir las mismas normas farmacopéicas u otras normas pertinentes (contenido, calidad, pureza e identidad), pero pueden diferir en características como forma, configuración de las ranuras, mecanismos de liberación, envasado, excipientes, fecha de caducidad y, dentro de ciertos límites, etiquetado⁶; y para la OMS, los productos son equivalentes farmacéuticos si contienen la misma cantidad molar del mismo o los mismos ingredientes farmacéuticos activos (API) en la misma forma farmacéutica; si cumplen con los estándares comparables y si están destinados a ser administrados por la misma vía. La equivalencia farmacéutica no necesariamente implica equivalencia terapéutica, porque la diferencia son los excipientes y/o el proceso de fabricación y otras variables pueden llevar a diferencias en el desempeño del producto.⁷

2.2.3. Equivalencia terapéutica

Los medicamentos se consideran equivalentes terapéuticos solo si son equivalentes farmacéuticos y si se puede esperar que tengan el mismo efecto clínico y el mismo perfil de seguridad cuando se administran a pacientes bajo las condiciones especificadas en el etiquetado, según la FDA⁶; y para la OMS, dos productos farmacéuticos se consideran terapéuticamente equivalentes si son farmacéuticamente equivalentes o alternativas farmacéuticas y después de la administración en la misma dosis molar, sus efectos, con respecto a eficacia y seguridad, son esencialmente iguales cuando se administran a los pacientes por la misma vía en las condiciones especificadas en el etiquetado.⁷

La equivalencia terapéutica es, al mismo tiempo la constatación que el medicamento genérico y el de referencia pueden ser considerados intercambiables para la práctica clínica, debido a que presentan la misma eficacia clínica, la misma seguridad y el mismo potencial para generar efectos adversos.¹⁸

2.2.4. Biodisponibilidad

La biodisponibilidad es una medida indirecta o alterna de la velocidad y grado con los que la entidad o parte activa se absorbe desde el producto farmacéutico y se vuelve disponible en sus sitios de acción. Los datos de biodisponibilidad

proporcionan un cálculo de la exposición sistémica al fármaco, incluida la fracción del fármaco absorbida.⁶

2.2.5. Bioequivalencia

La bioequivalencia es una metodología con sólidos fundamentos científicos que se basa en el principio de que los efectos sistémicos del medicamento se ocasionan por la entrada del medicamento en el organismo, de forma que si se garantiza que el medicamento genérico, no sólo tiene la misma cantidad de principio activo, sino que genera una curva de niveles plasmáticos en función del tiempo idéntica a la del innovador, y sus efectos sistémicos serán los mismos.

Esta metodología ha sido ampliamente utilizada durante muchos años en todos los países desarrollados (Unión Europea, Estados Unidos, Canadá, Japón y recomendada por la OMS) sin haberse identificado objetivamente ningún problema con productos bioequivalentes, incluso en fármacos de estrecho margen terapéutico. Fue precisamente desarrollada por los laboratorios innovadores a partir de la década de 1970, cuando los métodos analíticos se desarrollaron lo suficiente para ser capaces de detectar concentraciones plasmáticas de los fármacos o sus metabolitos, con el objetivo de reducir la repetición de ensayos clínicos innecesarios cada vez que cambiaban de formulación o forma farmacéutica.¹⁹

La biodisponibilidad y la bioequivalencia se pueden obtener generalmente por mediciones seriales de las concentraciones del fármaco y/o metabolito en la circulación sistémica durante un período prescrito.²⁰ Los estudios de bioequivalencia pueden usar otros enfoques cuando no se pueden medir las concentraciones sistémicas del fármaco o éstas no son apropiadas. En estos casos, los métodos indirectos para determinar la bioequivalencia incluyen criterios de valoración farmacodinámicos agudos, criterios de valoración clínica y estudios *in vitro* que típicamente involucran comparaciones de los perfiles de disolución de medicamentos de prueba y de referencia.^{6,7}

2.2.6. Estudios de bioequivalencia (equivalencia terapéutica)

El objetivo de un estudio de bioequivalencia es medir y comparar el desempeño de la formulación entre dos o más productos farmacéuticamente equivalentes. La disponibilidad del fármaco a partir de los productos T (producto multifuente) y R (producto comparador) no debe ser estadísticamente diferente cuando el medicamento se administra a pacientes o sujetos en la misma dosis molar y bajo condiciones experimentales similares.⁶

El diseño de un estudio de bioequivalencia depende de los objetivos del mismo, la capacidad de analizar el fármaco (y los metabolitos) en fluidos biológicos, la farmacodinámica del fármaco, la vía de administración del medicamento y la naturaleza del fármaco y del producto farmacéutico. Para determinar la biodisponibilidad del fármaco a partir de un producto farmacéutico pueden utilizarse los parámetros farmacocinéticos, los parámetros farmacodinámicos, las observaciones clínicas y/o los estudios *in vitro*.⁶

La equivalencia terapéutica se puede determinar mediante estudios *in vivo* o estudios *in vitro* (bioexenciones).¹⁷

2.2.6.1. Estudios *in vivo*

Los estudios de equivalencia terapéutica *in vivo* pueden ser:

- a. Estudios de bioequivalencia
- b. Estudios farmacodinámicos
- c. Ensayos clínicos comparativos

2.2.6.2. Estudios *in vitro*

Los estudios de equivalencia terapéutica *in vitro* o bioexenciones pueden basarse en:

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

2.2.7. Estudios de bioexención (estudios *in vitro*)

La OMS define el término bioexención como la aprobación de una formulación genérica sólida de administración oral de un ingrediente farmacéuticamente activo, con base en criterios de disolución estrictamente definidos como sustitutos del estudio de bioequivalencia *in vivo*.⁷ La USP lo define como el proceso de aprobación reglamentaria cuando el expediente (dossier) se aprueba basándose en una evidencia de equivalencia diferente a la prueba de bioequivalencia *in vivo*.⁶ Para formas farmacéuticas sólidas orales, la evidencia de equivalencia se determina basándose en una comparación del perfil de disolución *in vitro* entre el producto multifuente y el producto comparador. Para referirse a medicamentos genéricos la OMS utiliza el término producto farmacéutico multifuente y lo define como equivalente farmacéutico o alternativa farmacéutica que puede ser o no equivalente terapéutico. Considerando lo anterior, actualmente la bioequivalencia no solo puede demostrarse a través de estudios de biodisponibilidad comparada

in vivo (en humanos), ensayos clínicos comparativos y estudios farmacodinámicos, sino también a través de pruebas de disolución *in vitro*.^{6,7}

Un estudio de bioexención es la alternativa al estudio de bioequivalencia *in vivo* por medio de la demostración de equivalencia terapéutica *in vitro* para un grupo de fármacos que cumplen con los requisitos señalados por el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB).⁴ La prueba consiste en un estudio comparativo de los perfiles de disolución *in vitro* entre el producto farmacéutico similar (producto multifuente) y el producto farmacéutico innovador (producto comparador).²¹

En la práctica este método presenta ventajas sobre los estudios *in vivo*, como su menor variabilidad, facilidad de control y mayores probabilidades de detectar diferencias entre dos productos farmacéuticos, si es que existen. Además, no utiliza humanos para el estudio, hecho que elimina la posibilidad de efectos tóxicos en voluntarios por reacciones adversas a medicamentos. También es más rápido y barato.⁴

La bioexención es la no exigencia de un ensayo de bioequivalencia *in vivo* para el registro de un medicamento genérico y puede ser considerada para determinados medicamentos:

- Medicamentos bioexentos con base en la forma farmacéutica/vía de administración: soluciones inyectables para administración intravascular, gases medicinales, soluciones para administración nasal y ótica (gotas), entre otros.
- Soluciones de uso racional que no contengan componentes en la formulación que pueden alterar la absorción del fármaco, en relación a la formulación del medicamento de referencia.
- Mayores dosis, en el caso de los comprimidos de uso oral, para aplicar en el registro de varias dosis. Las formulaciones deben ser proporcionales entre los comprimidos de todas las dosis, utilizando también, el mismo proceso de manufactura. El ensayo de bioequivalencia *in vivo* es exigido, en general, para la mayor de las dosis, además de comprobar la similaridad entre los perfiles de disolución del fármaco entre todas las dosis, utilizando un método de disolución adecuado, así como el cálculo del factor de similaridad (f_2 similarity factor).
- Bioexención por el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica: algunas autoridades reguladoras incluyen en su reglamentación este tipo de bioexención para fármacos de Clase I y Clase III. En este caso, en general, son solicitados datos de solubilidad y permeabilidad del fármaco, y de disolución de una forma

farmacéutica en condiciones específicas para esta finalidad. Sin embargo, esta posibilidad solo es válida para fármacos de amplio margen de seguridad, en formas farmacéuticas sólidas de liberación inmediata de uso oral, con excipientes ya aprobados y conocidos.¹⁸

2.2.8. Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB)

El sistema de clasificación biofarmacéutica solo puede ser aplicado para medicamentos administrados por vía oral porque fue desarrollado considerando la solubilidad y permeabilidad del fármaco, así como la disolución del fármaco a partir de la forma farmacéutica en los líquidos del tracto gastrointestinal.¹⁸ Según el SCB, las sustancias medicamentosas se clasifican de la siguiente manera:^{6, 7, 18, 22, 23}

- Clase 1: Alta solubilidad - Alta Permeabilidad
- Clase 2: Baja solubilidad - Alta permeabilidad
- Clase 3: Alta solubilidad - Baja permeabilidad
- Clase 4: Baja solubilidad - Baja permeabilidad

En algunos casos, dependiendo de la clasificación del fármaco en el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica y, dependiendo de la política reglamentaria, el análisis *in vivo* no podría ser necesario. Además, se reconoce ampliamente la especial sensibilidad de la prueba de disolución a los cambios en la composición o en el método de fabricación que no resultan en cambios significativos en el desempeño *in vivo*.⁶

El método del SCB puede usarse para justificar las bioexenciones a los ensayos de biodisponibilidad para las sustancias medicamentosas altamente solubles y altamente permeables (Clase 1) en formas farmacéuticas orales sólidas que exhiben una disolución *in vitro* rápida usando los métodos de prueba recomendados por la USP y OMS.^{7, 23, 24}

Para la bioexención, las pruebas de disolución se deben efectuar tanto para el producto genérico como para el de referencia bajo las mismas condiciones. Para que el producto genérico califique para la bioexención, el producto de referencia debe pertenecer a la misma clase de BCS y cumplir con los criterios de comparación del perfil de la disolución. Basándose en la clasificación del BCS y en la comparación del perfil de disolución, las autoridades reglamentarias pueden considerar la bioexención siempre y cuando se cumplan los criterios de similitud del perfil de disolución que se proporcionan en las siguientes secciones:⁶

2.2.8.1. Medicamentos de clase 1 (permitidos en los enfoques de la OMS y la FDA)

Las formas farmacéuticas de fármacos que son altamente solubles, altamente permeables y de disolución rápida califican para las bioexenciones bajo las siguientes condiciones:

- a. 85% o más de la forma farmacéutica se disuelve en 30 minutos o menos y el perfil de disolución del producto genérico es similar al del producto de referencia en solución amortiguadora de pH 1,2; 4,5 y 6,8 usando el método de la canastilla a 100 rpm o el método de la paleta a 50 rpm (FDA) o 75 rpm (OMS), y cumple con el criterio de similitud del perfil de disolución, $f_2 \geq 50$.⁶
- b. Si tanto la forma farmacéutica de referencia como la genérica son de muy rápida disolución (es decir, 85% de disolución en 15 minutos o menos en los tres medios bajo las condiciones de prueba mencionadas anteriormente), entonces no es necesaria la determinación del perfil.⁶

2.2.8.2. Medicamentos de clase 2 (permitidos en el enfoque de la OMS)

Las formas farmacéuticas de fármacos con alta solubilidad solo a pH 6,8 y alta permeabilidad (baja solubilidad por definición, BCS Clase 2) califican para bioexenciones, siempre y cuando:⁶

- a. La forma farmacéutica se disuelva rápidamente (85% o más en 30 minutos o menos) en solución amortiguadora de pH 6,8.
- b. El producto genérico exhiba perfiles de disolución similares a los del producto comparador en soluciones amortiguadoras de pH 1,2; 4,5 y 6,8.⁶

2.2.8.3. Medicamentos de clase 3 (permitidos en el enfoque de la OMS)

Las formas farmacéuticas de fármacos que son altamente solubles y tienen baja permeabilidad califican para las bioexenciones bajo las siguientes condiciones:

- a. Tanto la forma farmacéutica de referencia como la genérica son de muy rápida disolución (85% de disolución en 15 minutos o menos en los tres medios bajo las condiciones de prueba mencionadas anteriormente) y no contienen ningún excipiente y/o sustancias inactivas de las que se sabe que alteran la motilidad gastrointestinal y/o la permeabilidad o influyen en la absorción del fármaco.⁶
- b. Los fabricantes deben demostrar que la cantidad de excipientes usados es congruente con el uso previsto. Cuando se incluyan en la forma farmacéutica excipientes nuevos y/o cantidades atípicamente grandes de excipientes usados comúnmente, se requiere información adicional que documente la ausencia de cualquier impacto significativo sobre la biodisponibilidad del fármaco.⁶

2.2.9. Criterios del sistema de clasificación biofarmacéutica

2.2.9.1. Solubilidad: El establecimiento de la clase a la que pertenece un principio activo en relación con su solubilidad (de acuerdo al SCB) considera la mayor concentración posológica del producto de liberación inmediata objeto de una solicitud de bioexención. Es decir, una sustancia se considera altamente soluble cuando la dosis mayor de concentración es soluble en 250 mL 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.^{22, 23}

2.2.9.2. Permeabilidad: La clasificación de los principios activos en base a las características de permeabilidad se basa indirectamente en la medida de absorción (fracción de la dosis absorbida, no en la biodisponibilidad sistémica) de un principio activo en el hombre y directamente en mediciones de la velocidad de transferencia de masa a través de la membrana intestinal humana. Como alternativa, se pueden utilizar sistemas no humanos capaces de predecir la medida de la absorción del fármaco en el hombre (por ejemplo, métodos de cultivo de células epiteliales *in vitro*). Ante la ausencia de evidencia que sugiera la inestabilidad en el sistema gastrointestinal, se considera que el principio activo es altamente permeable cuando se establece que la fracción absorbida de la dosis administrada en seres humanos es del 90% o más, basándose en una determinación de balance de masa o en la comparación con una dosis de referencia intravenosa.²³

2.2.9.3. Disolución: Se considera que un producto medicamentoso de liberación inmediata es de disolución rápida cuando no menos del 85% de la cantidad marcada de la sustancia medicamentosa se disuelve dentro de 30 minutos, usando el Aparato I de la Farmacopea estadounidense (USP) a 100 rpm (o el Aparato II a 50 rpm) en un volumen de 900 ml o menos en cada uno de los siguientes medios: (1) 0,1 N de HCl o Fluido Gástrico Simulado USP sin enzimas; (2) tampón de pH 4,5; y (3) tampón de pH 6,8 o Fluido Intestinal Simulado USP sin enzimas.^{22,23}

Tabla 1. Criterios del sistema de clasificación biofarmacéutica.²⁵

Disolución (fármaco)	Disolución rápida: cuando el 85% o más de la cantidad de fármaco establecida en la etiqueta se disuelve durante 30 minutos usando el aparato I de la USP a 100 rpm	Disolución rápida: Asegura que la disolución in vivo no sea la etapa determinante.
Solubilidad (fármaco)	Solubilidad alta: cuando la dosis más alta del fármaco es soluble en 250 mL o menos de medio acuoso en la gama de pH 1-7,5.	Solubilidad alta: Asegura que la solubilidad no sea la etapa determinante de la disolución y por tanto el paso determinante sea la absorción.
Permeabilidad (fármaco)	Permeabilidad alta: Cuando el grado de absorción del fármaco en humanos es más del 90% de la dosis administrada determinada usando un estudio de balance de masas en ausencia de inestabilidad gastrointestinal	Permeabilidad alta: Asegura que el fármaco es completamente absorbido durante el tiempo de tránsito limitado a través del tracto gastrointestinal.

2.2.10. Perfiles de disolución

Curva que caracteriza la cinética de disolución cuando se representa gráficamente la cantidad o porcentaje del medicamento disuelto en función del tiempo.¹⁷

Es la determinación experimental de la velocidad o cantidad con el que el principio activo se disuelve en todo un intervalo de tiempo, bajo condiciones experimentales controladas a partir de la forma farmacéutica.²⁶

Los perfiles de disolución de cada producto, permiten evaluar las propiedades de las formulaciones, comparar las formulaciones de referencia con otras de estudio, y cuando exista una correlación adecuada entre los parámetros de disolución *in vitro* y la biodisponibilidad, predecir el comportamiento *in vivo*.⁷

2.2.11. Comparaciones del perfil de disolución

Las pruebas de disolución y liberación de fármacos *in vitro* pueden relacionarse con el desempeño de fármaco *in vivo*, tal como la biodisponibilidad. Las comparaciones de los perfiles de disolución tiene cada vez más importancia como un medio de documentar los estudios comparativos de biodisponibilidad, es decir de bioequivalencia. Una bioexención es el reemplazo o exención de los estudios de bioequivalencia *in vivo* por un prueba *in vitro*.⁶

Hasta hace poco se han utilizado especificaciones y pruebas de disolución de punto único para evaluar los cambios posteriores a la aprobación, como aumento en escala, cambios en el sitio de fabricación, cambio en composición, y cambios en equipos y procesos. Un producto cambiado también puede ser una concentración menor de un producto medicinal previamente aprobado. Ante ciertos cambios menores, la prueba de disolución de punto único puede asegurar

para que no haya cambios de calidad y rendimiento en el producto. Para cambios más importantes, se recomienda una comparación de perfiles de disolución realizada bajo condiciones idénticas para el producto antes y después del (de los) cambio(s). Los perfiles de disolución pueden considerarse similares en razón de: similitud global de los perfiles y similitud en cada punto temporal de disolución de la muestra. Se puede realizar la comparación de perfiles de disolución utilizando un método de modelo independiente o modelo dependiente.²² Según la FDA, los modelos independientes para comparar perfiles de disolución son comparados en los puntos de tiempo de muestreo observados experimentalmente, es decir, se analiza punto a punto el perfil de disolución directamente, sin ajustar los datos. Dentro de los modelos independientes se encuentra el factor de similitud (f_2) y factor de diferencia (f_1).²²

Los métodos de factor de similitud (f_2) y factor de diferencia (f_1), comparan el porcentaje de fármaco disuelto por unidad de tiempo entre una formulación de referencia y una formulación de prueba. En los estudios de bioequivalencia *in vitro*, el más utilizado y recomendado es el factor de similitud (f_2), dado que es uno de los métodos más sencillos.²⁶

El factor de similitud f_2 es una medida de la similitud en el porcentaje de disolución entre ambas curvas obtenidas experimentalmente y matemáticamente el cual, corresponde a una transformación logarítmica del recíproco de la raíz cuadrada de la suma del cuadrado del error.

Desde el punto de vista práctico, un valor comprendido entre 0 y 15 para f_1 puede considerarse como indicativo de superposición de las curvas y un valor comprendido entre 50 y 100 para f_2 , como indicativo de similitud de curvas.²⁷

Cuando se emplea el factor de similitud deben tenerse en cuenta las siguientes consideraciones:

- Los ensayos de disolución deben haber sido realizados bajo idénticas condiciones para el medicamento de prueba y referencia, incluyendo los mismos tiempos de muestreo.²⁶
- Debe existir tres o más puntos de muestreo
- Deben utilizarse un mínimo de 12 unidades por lote de formulación ensayada.
- El coeficiente de variación debe ser pequeño, inferior al 20% en los primeros tiempos (los primeros 15 minutos) y no debe ser superior al 10% en el resto de los tiempos de la toma de muestra.^{7, 27}

2.2.12. Medicamento multifuente y medicamento de referencia

2.2.12.1. Medicamentos multifuente

Son equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas que pueden o no ser equivalentes terapéuticos. Los medicamentos multifuente que hayan demostrado equivalencia *in vivo* o *in vitro*, se consideran terapéuticamente equivalentes al producto de referencia y pueden ser declarados intercambiables.¹⁷

2.2.12.2. Medicamento de referencia

El producto comparador es un producto farmacéutico destinado a ser intercambiable con el producto de múltiples fuentes en la práctica clínica. El producto comparador normalmente será el producto innovador para el cual se han establecido la eficacia, seguridad y calidad. La autoridad reglamentaria generalmente hace la selección del producto comparador a nivel nacional.⁷

2.2.13. Factores que influyen en la velocidad de disolución

Desde hace tiempo se sabe que la disponibilidad de un fármaco tras su administración por vía oral viene en muchos casos condicionada por su velocidad de disolución *in vitro*, de modo que, el paso limitante en la absorción del fármaco es su velocidad de disolución en los fluidos gastrointestinales y no la rapidez con la que atraviesan las membranas absorbentes. La disolución de los fármacos está influenciada por numerosos factores. El número de factores que pueden afectar a la velocidad de disolución *in vitro* y por extensión *in vivo* es considerable.²⁷

2.2.13.1. Factores fisicoquímicos

Dado que estas asumen un papel primario en el control de su disolución desde la forma farmacéutica que los contiene. Es de sobra conocido que la solubilidad en un medio acuoso es uno de los principales factores determinan la velocidad de disolución.²⁷

Los factores relacionados con las propiedades fisicoquímicas del fármaco que influyen directamente en la velocidad de disolución pueden clasificarse en dos grandes categorías:²⁷

a. Factores que afectan la solubilidad del fármaco:

- Formación de sales y pH.
- Forma cristalina (polimorfismo).
- Solvatación.
- Complejos y eutécticos.

b. Factores que afectan al área disponible para la disolución:

- Forma y tamaño de partícula.

- Dispersiones sólidas.

Otras propiedades físicas que pueden afectar a la velocidad de disolución son: la densidad, la viscosidad y humectación, debido a que en general pueden producir problemas de floculación, flotación o aglomeración. También se ha encontrado que las características de adsorción pueden tener un efecto significativo sobre la velocidad de disolución de diversos fármacos.²⁷

2.2.13.2. Factores farmacotécnicos

a. Factores dependientes de la formulación

Se ha puesto de manifiesto que las propiedades de liberación de los fármacos, a partir de las formas farmacéuticas que los contienen, pueden ser alteradas significativamente cuando se mezclan con excipientes durante el proceso de fabricación; esta alteración se refleja en la variación de la velocidad de disolución y, por consiguiente, la elección de los excipientes adecuados así como su proporción en la fórmula se convierte en factores de gran importancia, tanto mayor cuanto menores sean la solubilidad del fármaco y su proporción dentro de la misma. Así pues, el papel que juega el principio activo en las características finales de la forma de dosificación es más importante a medida que aumenta su concentración.²⁷

Los excipientes son sustancias que se añaden a la formulación a fin de satisfacer ciertas funciones farmacotécnicas. Estos componentes, atendiendo mayoritariamente a su funcionalidad principal, pueden clasificarse en varias categorías: diluyentes, desintegrantes, aglutinantes, lubricantes, tensioactivos, colorantes y polímeros de recubrimiento. Es muy frecuente, sin embargo, que muchas de estas sustancias presenten adicionalmente una o más funciones secundarias.²⁷

Factores dependientes de la formulación, tales como la forma de dosificación, su diseño, características, y la composición cualitativa y cuantitativa de los componentes inactivos en la fórmula pueden tener un efecto significativo sobre la biodisponibilidad de los fármacos.²⁷

b. Efecto de las condiciones de fabricación

Muchos de los procesos utilizados normalmente en la fabricación de formas sólidas pueden afectar de forma importante a la velocidad de disolución de los principios activos. Factores como el método de granulación, que puede afectar el tamaño, densidad y humedad de los granulados obtenidos, la fuerza empleada en la compresión de los granulados para obtener comprimidos o la formación del

“taco” en el caso de las capsulas, los procesos de mezclado, o incluso los distintos tipos de maquinaria empleados pueden contribuir de forma significativa a conformar las características del producto final obtenido.²⁷

c. Efecto de las condiciones de reposición

El efecto del almacenamiento sobre la velocidad de disolución se ha demostrado que están fuertemente influenciados por la formulación. Uno de los principales factores que influyen, durante el almacenamiento, en el comportamiento de la disolución de fármacos formulados en comprimidos, es la humedad del granulado antes de la compresión y la sensibilidad a la humedad de los distintos excipientes que entran a formar parte de la formulación del comprimido.²⁷

Las propiedades de los agentes aglutinantes utilizados en la formulación son otro factor a tener en cuenta respecto a la influencia que el envejecimiento ejerce sobre la velocidad de disolución.²⁷

Los estudios de preformulación y un buen diseño de la formulación teniendo en cuenta los factores tecnológicos comentados, son la base para que el fármaco, contenido en la forma farmacéutica elaborada, presente una velocidad de disolución adecuada para obtener la biodisponibilidad óptima, tanto en velocidad como en magnitud.²⁷

2.2.14. Metformina

Las biguanidas, fenformina y metformina, fueron introducidas al uso clínico por Ungar, Freedman y Shapiro, en 1957. La primera se retiró del mercado en la década de los setenta por inducir acidosis láctica. La segunda, presenta riesgo en menor grado y sigue usándose. A estos compuestos se les considera “sensibilizadores” de los tejidos de la insulina.²⁸

En la actualidad la biguanida comercializada es la metformina. Mejora la sensibilidad a la insulina, inhibe la neoglucogénesis hepática y favorece la captación de glucosa por el tejido adiposo y muscular. Impide ligeramente la absorción de glucosa en el intestino, con lo que los pacientes no engordan o incluso adelgazan de 1 a 5 kilos aproximadamente. No produce hipoglucemias y mejoran el perfil lipídico.²⁹

2.2.14.1. Estructura química

Por reacción del clorhidrato de dimetilamina con diacindiamida para formar base. Cristales blancos que se funden a unos 230° C. Soluble en agua o alcohol, prácticamente insoluble en éter o cloroformo.⁶

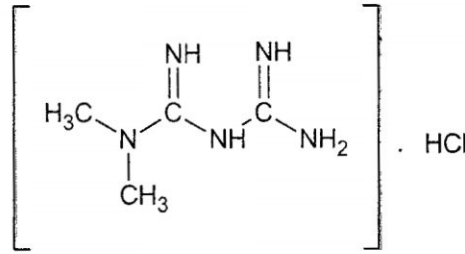


Figura 1: Estructura química de Metformina clorhidrato

Metformina es un fármaco del grupo de las biguanidas usado como tratamiento de primera línea para el manejo de la diabetes tipo 2, principalmente en pacientes con sobrepeso y obesos y en aquellos con función renal normal. Es un polvo cristalino blanco, con fórmula molecular $C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$ y peso molecular de 165,63. Es un fármaco muy soluble en agua y prácticamente insoluble en acetona, éter y cloroformo. El pKa de Metformina es 12,4. El pH de la solución acuosa al 1% es 6,68. La solubilidad en agua es alta en el rango de pH 1,0 a 6,8 a 37°C. La permeabilidad en el tracto gastrointestinal es baja.^{9, 30}

2.2.14.1. Farmacocinética

La metformina se absorbe en el intestino delgado. Esta disminuye con mayores dosis del fármaco y la administración conjunta con alimentos retrasa ligeramente la absorción. Tiene una biodisponibilidad del 50 – 60 % con un comprimido de 500 mg tomado en ayunas. Las concentraciones plasmáticas máximas (1 a 2 $\mu g/mL$) se alcanzan una a dos horas después de una dosis oral de 500 a 1 000 mg. No se une a las proteínas plasmáticas y tiene una semivida plasmática de 1,5 a 4,9 horas. Es importante destacar que no se metaboliza en el hígado y se elimina con rapidez por el riñón (90% en un plazo de 12 horas). Por lo tanto no se acumula en el organismo y es improbable que aparezcan concentraciones plasmáticas excesivas en presencia de una función renal normal.³¹

La metformina disminuye los niveles de glucosa en plasma por acciones extrapancreáticas, pues no actúa directamente sobre la célula β . Reduce la gluconeogénesis hepática y, en menor grado, la glucogenólisis, potencia los efectos de la insulina en los tejidos periféricos (adiposo y muscular) y disminuye la absorción intestinal de glucosa. Sensibiliza los tejidos a la acción de la insulina reduciendo la resistencia a ella en los pacientes diabéticos.³¹

Entre sus principales efectos esta la inhibición de la gluconeogénesis. Este compuesto deprime la producción de glucosa a expensas de lactato, glicerol y aminoácidos y antagoniza los efectos del glucagón. La metformina inhibe la

gluconeogénesis por un mecanismo independiente al de la insulina. El fármaco activa a la AMP-proteincinasa (AMPK), miembro de la familia de la serintreonincinasa, enzima orientada a impedir la reducción de los niveles celulares de ATP. La AMPK es a su vez fosforilada y así activada por otra serintreonincinasa, LKB1. La inducción de la AMPK reduce finalmente la transcripción de las enzimas gluconeogénicas PEPCK y G-6-fosfatasa. Es probable que la regulación de la PEPCK dependa de la acción convergente de la insulina (degradación del factor de transcripción) y de la biguanida.³¹

La metformina mejora la acción de la insulina en la grasa y, especialmente, en el músculo, facilitando la captación de glucosa y la síntesis de glucógeno. Las biguanidas incrementan la expresión del GLUT4 y su capacidad transportadora al facilitar la actividad tirosincinasa del receptor de insulina. Asimismo, la metformina disminuye la absorción intestinal de la glucosa y, por lo tanto, los niveles posprandiales de glucemia, probablemente por favorecer el consumo de este nutriente por la pared intestinal. Como consecuencia de esta acción hipoglucemiante tan compleja, el páncreas reacciona liberando menos insulina, tanto en condiciones basales como tras la ingesta. Además reduce los niveles circulantes de ácidos grasos libres y su oxidación hasta en un 30%. Asimismo, causa un descenso de los triglicéridos de las LDL y disminuye la síntesis hepática de VLDL. Causa una reducción ponderal. Finalmente, se ha comprobado que incrementa la actividad fibrinolítica al inhibir el inhibidor del activador tisular del plasminógeno (PAI-1), atenúa la trombogénesis al reducir los niveles del factor von Willebrand y disminuye la actividad plaquetaria. Estas acciones y su probable efecto antihipertensor ayudan a comprender su eficacia como fármaco cardioprotector.³¹

2.2.15. Clasificación de metformina de acuerdo al SCB y selección del medicamento innovador

La metformina es un fármaco que por sus características biofarmacéuticas corresponde a la clase III (alta solubilidad y baja permeabilidad); teniendo como fundamento el hecho de que la etapa limitante en la velocidad de absorción es la permeabilidad a través de la membrana intestinal. Su cinética de absorción *in vivo* depende, principalmente de la permeabilidad de la membrana y no tanto de la liberación del fármaco; por tanto su disponibilidad es menos sensible a las características de disolución.³²

El fármaco de referencia seleccionado es Glucophage® 850 mg comprimidos recubiertos de Laboratorios Merck, la selección se realiza de acuerdo a la normativa planteada por la Organización Mundial de la Salud (OMS).³²

2.3. Marco legal

La bioequivalencia es un estudio de biodisponibilidad comparativo entre un producto farmacéutico en estudio y uno de referencia.³⁴

Un medicamento genérico es aquel vendido bajo la denominación del principio activo, que es bioequivalente a la marca original, con igual composición, forma farmacéutica y biodisponibilidad que esta.²

Hasta finales de los años setenta en EEUU, los fármacos genéricos habían sido comercializados sin estudio de bioequivalencia, evidenciándose problemas de seguridad y eficacia con genéricos de Digoxina, Fenitoína, antidepresivos tricíclicos y antidiabéticos orales. A partir de entonces la Food and Drug Administration (FDA) estableció la necesidad de la comparación farmacocinética para la demostración de la bioequivalencia entre dos formulaciones de un mismo principio activo, basado en la cantidad total del fármaco absorbido, medido como el Área Bajo la Curva (ABC) de las concentraciones del fármaco frente al tiempo y en la velocidad de absorción, medida como la Concentración máxima ($C_{m\acute{a}x}$). Fue a principio de los años noventa cuando se establecieron los parámetros que actualmente se siguen utilizando para establecer bioequivalencia.³⁴

En 1995 Gordon Amidon y colaboradores, propusieron el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB) con el objetivo de facilitar el desarrollo de los medicamentos de administración oral, reducir la necesidad de realizar estudios de bioequivalencia *in vivo* y emplear las pruebas de disolución *in vitro* como sustituto de estudios *in vivo*.³⁵

En 1996 la OMS define la biodisponibilidad como la cantidad y velocidad con las que el principio activo contenido en una forma farmacéutica alcanza la circulación sistémica, determinadas mediante la curva concentración/tiempo o la excreción urinaria.²

Las actividades de la Organización Mundial de la Salud (OMS) relativas a los medicamentos se basan principalmente en el documento "WHO medicines strategy: framework for action in essential drugs and medicines policy 2002-2003". El objetivo de la estrategia es aprovechar al máximo los medicamentos esenciales para salvar vidas y mejorar el estado de salud de la población. Uno de los cuatro objetivos de esta estrategia consiste en aumentar la calidad y seguridad

de los medicamentos: poner al alcance de la población medicamentos genéricos que tengan un costo mucho menor que aquellos innovadores y, a la vez, que satisfagan las exigencias de calidad y seguridad.³³

Por ello en el año 2006 nace el informe 937 de la Organización Mundial de la Salud (OMS), que recomienda de forma general, realizar 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.⁷

En el Perú, La Ley General de Salud N° 26842 del año 1997 al 2009, no permitía establecer las garantías de calidad en los medicamentos, los requisitos solicitados para el registro sanitario eran declaraciones escritas, solamente. En la modificatoria de Ley N° 29316 aprobada en diciembre del 2009, se establecen condiciones y requisitos que deben cumplir los estudios de equivalencia para demostrar equivalencia terapéutica y por tanto la intercambiabilidad de medicamentos multifuentes, en concordancia con las recomendaciones internacionales vigentes.⁸

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”.³⁶

Es así, que la Autoridad Nacional de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios (DIGEMID) desde el año 2003, cuenta con un proyecto que regula los estudios de equivalencia terapéutica para demostrar la intercambiabilidad 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.³⁷ Y para noviembre del 2015 este proyecto ha sido prepublicado con Resolución Ministerial N°708-15/MINSA el cual exige los estudios de bioequivalencia de aproximadamente cinco principios activos.¹⁷

III. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1. Lugar de ejecución

El presente trabajo de investigación se realizó en el área de Estabilidades del Departamento de Control de Calidad del Instituto Quimioterápico IQFARMA S.A., durante los meses de julio a diciembre del 2015.

3.2. Definición de la población y muestra

3.2.1. Población

Medicamento genérico (multifunte) de metformina 850 mg comprimidos recubiertos y el medicamento innovador (referencia) Glucophage® 850 mg comprimidos recubiertos, expendida en las farmacias y boticas de la ciudad de Lima - Perú.

Criterios de inclusión

- Comprimidos recubiertos de metformina 850 mg de un laboratorio nacional cuya fecha de expira sea después del año 2015.
- Comprimidos recubiertos de Glucophage® 850 mg comprimidos recubiertos cuya fecha de expira sea después del año 2015.

Criterios de exclusión

- Comprimidos recubiertos de metformina 850 mg de un laboratorio nacional cuya fecha de expira sea en el año 2015 o anterior.
- Comprimidos recubiertos de Glucophage® 850 mg cuya fecha de expira sea en el año 2015 o anterior.

3.2.2. Muestra

Se realizó un muestreo no probabilístico, teniendo en cuenta los lotes más recientes expendidos en farmacias y boticas de la ciudad de Lima – Perú, se adquirió 120 comprimidos recubiertos de metformina 850 mg de dos diferentes lotes y 120 comprimidos recubiertos de Glucophage® 850 mg de dos diferentes lotes.

Criterios de inclusión

- Lotes de metformina 850 mg comprimidos recubiertos: 1010205, 1052965
- Lotes de Glucophage® 850 mg comprimidos recubiertos: 141135, 141145

Criterios de exclusión

- Lotes de metformina y Glucophage® 850 mg comprimidos recubiertos diferentes a los mencionados.

3.3. Diseño metodológico

3.3.1. Tipo de estudio

Descriptivo.³⁸

3.3.2. Diseño experimental

Pre-experimental.³⁸

3.3.3. Proceso de recolección de datos

3.3.3.1. Ensayos de control

a. Peso promedio

- Se procedió a pesar 20 comprimidos de cada uno de los lotes en estudio en una balanza analítica.
- Después se obtuvo el peso promedio de los comprimidos de cada uno de los lotes en estudio.

b. Determinación del contenido (valoración)

- Preparación del estándar: Se pesó una cantidad equivalente a 50 mg de metformina clorhidrato estándar de referencia tal cual, se transfirió a un matraz volumétrico de 100 mL y se adicionó 70 mL de agua, se llevó a ultrasonido durante 5 minutos; se completó a volumen con agua y se homogenizó. Se transfirió 1 mL de esta solución a un matraz volumétrico de 50 mL, se completó a volumen y homogenizó. La concentración nominal de esta solución fue 10 µg/mL
- Preparación de la muestra: Se redujo a polvo fino los 20 comprimidos pesados tanto como del medicamento prueba y referencia. Se transfirió la cantidad de polvo, equivalente a 100 mg de metformina clorhidrato, a un matraz volumétrico de 100 mL, se agregó 70 mL de agua y agitó mecánicamente durante 15 minutos, luego se llevó a volumen con agua y homogenizó y se filtró por papel celulosa, desechando los primeros 20 mL del filtrado. Se diluyó 10 mL del filtrado con agua hasta 100 mL y por último se diluyó 10 mL de la solución resultante con agua hasta 100 mL. La concentración nominal de esta solución fue 10 µg/mL.

- Lectura: Se determinó las absorbancias de las soluciones estándar y muestras en un espectrofotómetro UV/VISIBLE marca Agilent a 232 nm, empleando agua como blanco.

- Calculo:

$$X = \frac{Abs\ mp}{Abs\ st} \times \frac{Wst}{100} \times \frac{1}{50} \times \frac{Pot\ \% \ t/c}{100} \times \frac{100}{Wmp} \times \frac{100}{10} \times \frac{100}{10} \times PP$$

Donde:

X: mg de metformina/comprimido.

Abs mp: Lectura de absorbancia de muestra problema.

Abs st: Lectura de absorbancia del estándar.

Wst: Peso del estándar de metformina clorhidrato en mg

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

Wmp: Peso de la muestra problema en mg.

PP: Peso promedio de los comprimidos, en mg.

Nota: Contenido de la IFA (ingrediente farmacéutico activo) del producto comparador debe estar cerca de la demanda de la etiqueta, y la diferencia entre dos productos debe ser preferiblemente no más de +/- 5%.^{7, 28}

c. Uniformidad de unidades de dosificación

- Se empleó el método de variación de peso la cual consta de valorar 10 unidades individualmente. (Ver Anexo N° 3 y 4)

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

- Formula general: $|M - \bar{X}| + ks$

d. Ensayo de disolución

La prueba de disolución se desarrolló en el equipo disolutor, marca Electrolab, modelo EDT-08LX, integrada con ocho vasos con las siguientes condiciones de trabajo:

- Aparato: II (paletas) USP
- Medio de disolución: solución amortiguadora de fosfato de pH 6,8
- Velocidad: 100 rpm
- Volumen del medio: 1000 mL
- Temperatura: 37° C ± 0,5° C
- Tiempo de muestreo: 45 minutos.
- Blanco: medio de disolución

Para la prueba de disolución se utilizaron 6 comprimidos de cada lote de los medicamentos (prueba y de referencia).

Para esta prueba se procedió de la siguiente manera:

- Solución estándar: se pesó una cantidad equivalente a 21,25 mg de metformina clorhidrato estándar de referencia tal cual y se transfirió a un matraz volumétrico de 100 mL. Se realizó la adición de 70 mL de medio de disolución, se llevó a ultrasonido por 5 minutos, se completó a volumen con medio de disolución y homogenizó. Se transfirió 4 mL de la solución anterior a un matraz volumétrico de 100 mL y se completó a volumen con medio de disolución y se homogenizó. La concentración nominal de esta solución fue 0,0085 mg/mL.
- Solución muestra: Transcurrido el tiempo de disolución se realizó el muestreo de 20 mL de cada vaso del disolutor. Se filtró individualmente a través de un portafiltro conteniendo papel de celulosa de velocidad media a depósitos de vidrio descartando los primeros mililitros. Se transfirió 1 mL del líquido filtrado a un matraz volumétrico de 100 mL, se completó a volumen con medio de disolución y se homogenizó. La concentración nominal de esta solución fue 0,0085 mg/mL.

3.3.3.2. Perfil de disolución

Los perfiles de disolución se realizaron con doce unidades de cada lote de los productos a evaluar, con las condiciones de la USP 38, con tres medios de disolución de pH distintos.

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

La prueba de disolución se desarrolló en el equipo disolutor, marca Electrolab, modelo EDT-08LX, integrada con ocho vasos con las siguientes condiciones de trabajo:

- Aparato: II (paletas) USP
- Medio de disolución: Buffer pH 1,2; 4,5 y 6,8 respectivamente
- Velocidad: 75 rpm
- Volumen del medio: 1000 mL
- Temperatura: 37° C ± 0,5° C
- Tiempo de muestreo: 5, 10, 15, 20, 30, 45 y 60 minutos.

Nota: Los tiempos de muestreo se determinaron de acuerdo a lo recomendado en la "Guía técnica para la presentación y evaluación de los estudios de perfiles de disolución comparativos" del Ministerio de Salud de Costa Rica (2009).²⁶

Para la prueba de disolución se utilizaron doce comprimidos de cada lote de los medicamentos (prueba y de referencia).

Para esta prueba se procedió de la siguiente manera:

- Solución estándar: se pesó una cantidad equivalente a 21,25 mg de metformina clorhidrato estándar de referencia tal cual y se transfirió a un matraz volumétrico de 100 mL. Se realizó la adición de 70 mL de medio de disolución, se llevó a ultrasonido por 5 minutos, se completó a volumen con medio de disolución y homogenizó. Se transfirió 4 mL de la solución anterior a un matraz volumétrico de 100 mL y completó a volumen con medio de disolución y se homogenizó. La concentración nominal de esta solución fue 0,0085 mg/mL.
- Solución muestra: Transcurrido los tiempos de disolución establecidos, se realizó el muestreo de 10 mL de cada vaso del disolutor. Se filtró individualmente a través de un portafiltro conteniendo papel de celulosa de velocidad media a depósitos de vidrio descartando los primeros mL. Se transfirió 1 mL del líquido filtrado a un matraz volumétrico de 100 mL, se llevó a volumen con medio de disolución y homogenizó. (Reponer los 10 mL de medio de disolución frescos en cada muestreo). La concentración nominal de esta solución fue 0,0085 mg/mL.

3.3.3.3. Condiciones de lectura espectrofotométrica

- Longitud de onda: 233 nm
- Celda: 1 cm
- Blanco: medio de disolución (Buffer pH 1,2; buffer pH 4,5 y buffer pH 6,8 respectivamente)

Después de preparadas las muestras se procedieron a realizar las lecturas haciendo uso del espectrofotómetro UV/VISIBLE, marca Agilent. De esta manera se obtuvo los datos en valores de absorbancia para cada muestra; a partir de las cuales se procedió con el cálculo de porcentaje de disolución.

3.3.3.4. Evaluación de datos

a. Cálculo del porcentaje de disolución

Después de realizado el análisis y recolección de datos, se procedió a realizar el cálculo del porcentaje (%) disuelto de metformina en cada uno de los puntos de disolución; y en forma general se utilizó la siguiente ecuación:

$$X = \frac{Abs\ mp}{Abs\ st} \times \frac{Wst}{100} \times \frac{4}{100} \times \frac{Pot\%/t/c}{100} \times \frac{1000}{850} \times \frac{100}{1} \times 100$$

Donde:

X: Porcentaje de metformina disuelto.

Abs mp: Absorbancia de la solución muestra.

Abs st: Absorbancia de la solución estándar.

Wst: Peso del estándar de metformina clorhidrato en mg.

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

b. Elaboración de los perfiles de disolución

Después de la determinación de los distintos porcentajes de disolución de metformina disuelto durante la prueba de disolución tomada a los tiempos establecidos, se elaboró la curva porcentaje (%) de disolución vs tiempo para cada medicamento (perfil de disolución).

3.4. Análisis de datos

3.4.1. Modelo de acercamiento independiente: Cálculo del factor de similitud

Al analizar los productos de prueba y referencia, se realizó la comparación de los perfiles de disolución usando el 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 dos curvas. Dado por la siguiente ecuación.

$$f_2 = 50 \times \log \left\{ \left[1 + \left(\frac{1}{n} \right) \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2 \right]^{-0,5} \times 100 \right\}$$

Donde:

n: número de tiempos de muestreo.

Rt: promedio del porcentaje disuelto del fármaco de referencia.

Tt: promedio del porcentaje disuelto del fármaco de prueba.

Los dos perfiles se consideran similares cuando el valor de f_2 es mayor o igual a 50. Se debe obtener una media de dos lotes diferentes, y alcanzar un valor de f_2 mayor o igual a 50 para concluir que el producto a ensayar es equivalente al producto de referencia y por tanto se establece la equivalencia terapéutica.^{7,23}

IV. RESULTADOS

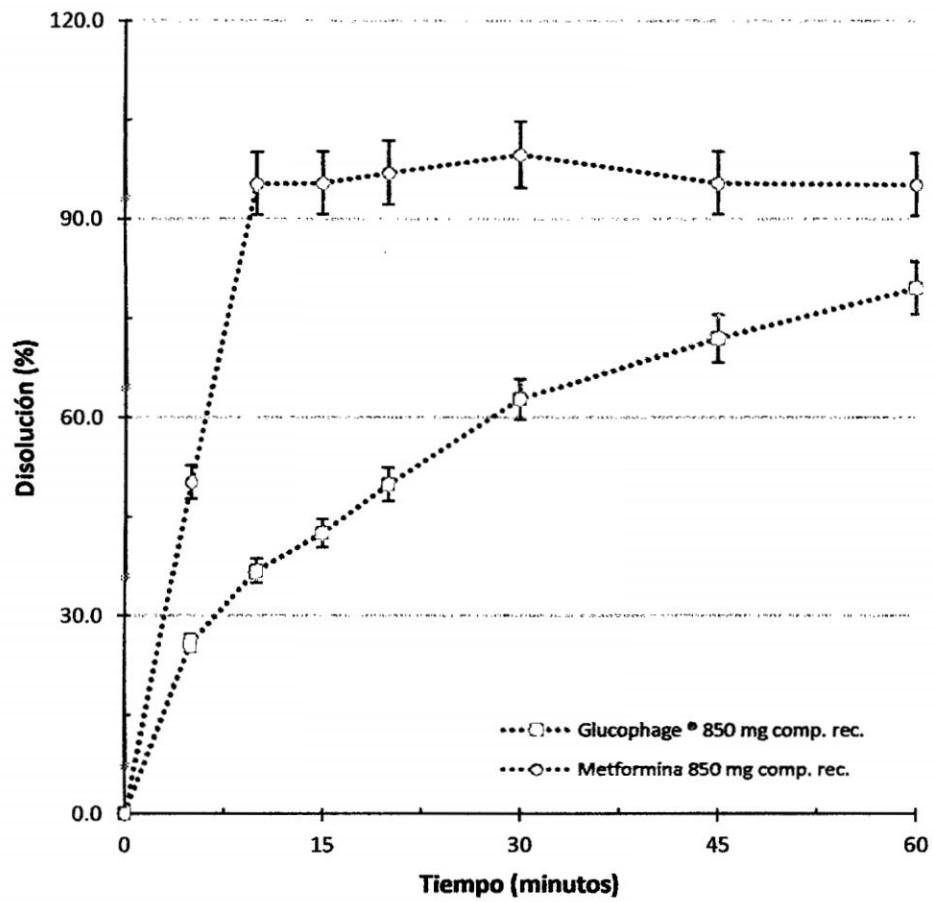


Figura 2: Variación del porcentaje de disolución en función del tiempo de metformina genérica 850 mg comprimidos recubiertos lote 1 vs Glucophage® 850 mg comprimidos recubiertos en medio de disolución a pH 1,2. Lima - 2015.

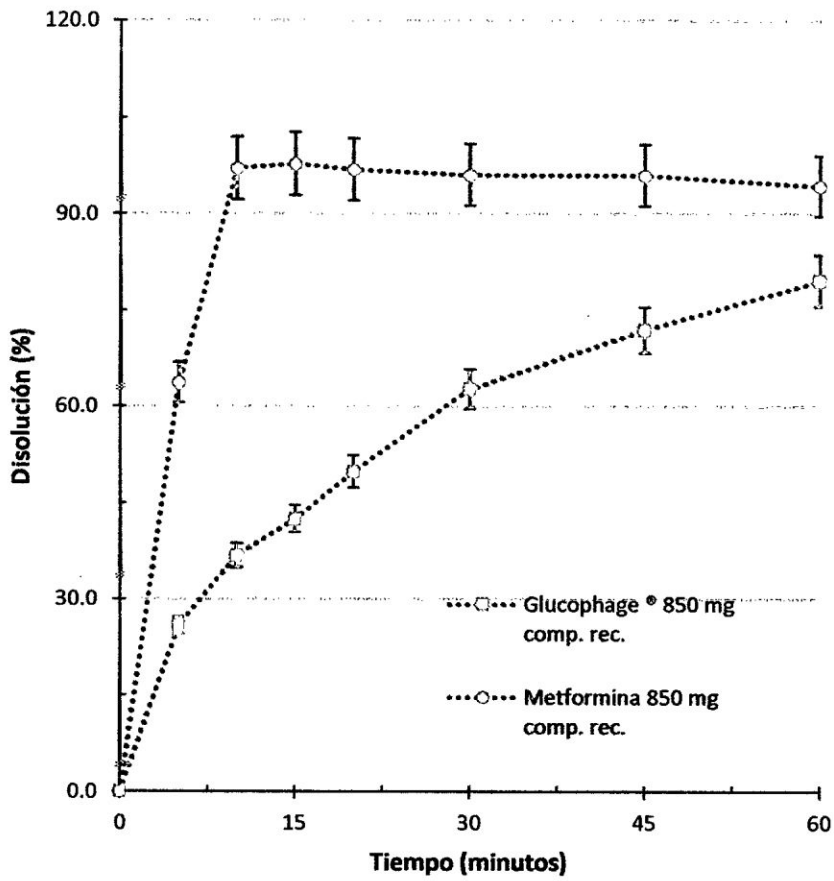


Figura 3: Variación del porcentaje de disolución en función del tiempo de metformina genérica 850 mg comprimidos recubiertos lote 2 vs Glucophage® 850 mg comprimidos recubiertos en medio de disolución a pH 1,2. Lima - 2015.

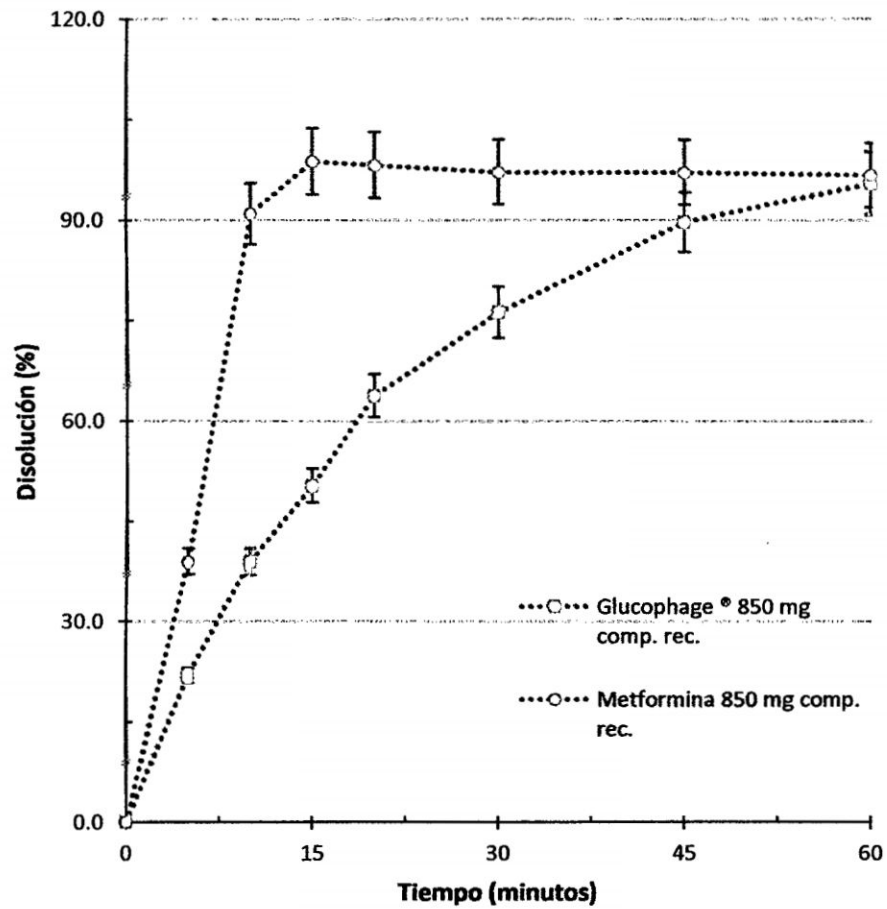


Figura 4: Variación del porcentaje de disolución en función del tiempo de metformina genérica 850 mg comprimidos recubiertos lote 1 vs Glucophage® 850 mg comprimidos recubiertos en medio de disolución a pH 4,5. Lima - 2015.

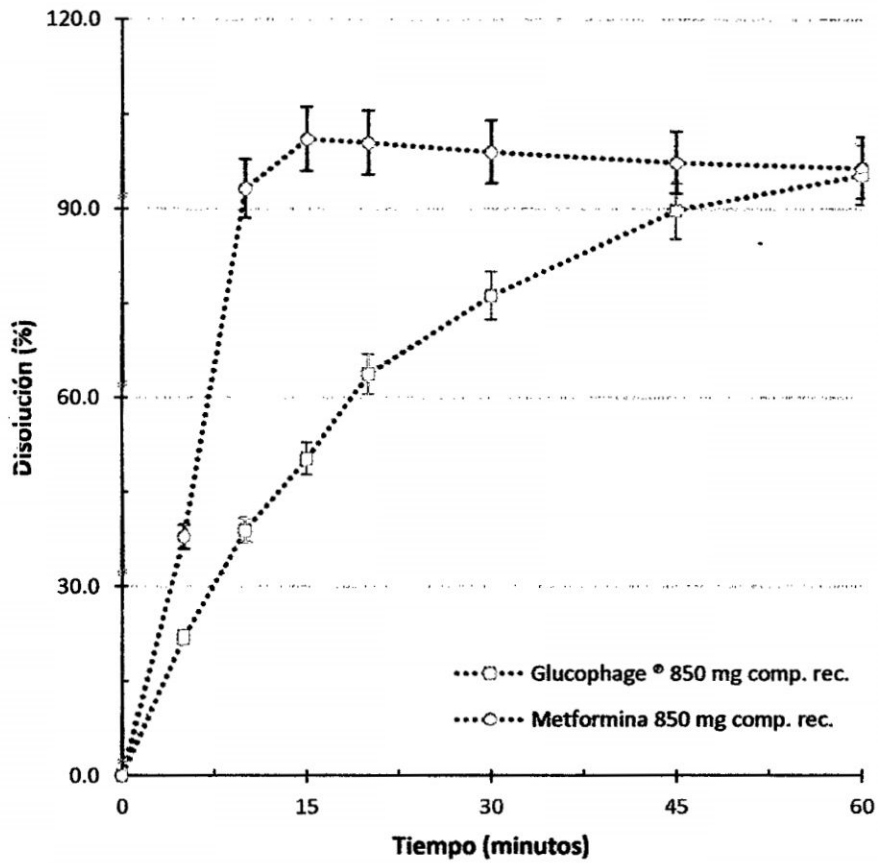


Figura 5: Variación del porcentaje de disolución en función del tiempo de metformina genérica 850 mg comprimidos recubiertos lote 2 vs Glucophage® 850 mg comprimidos recubiertos en medio de disolución a pH 4,5. Lima - 2015.

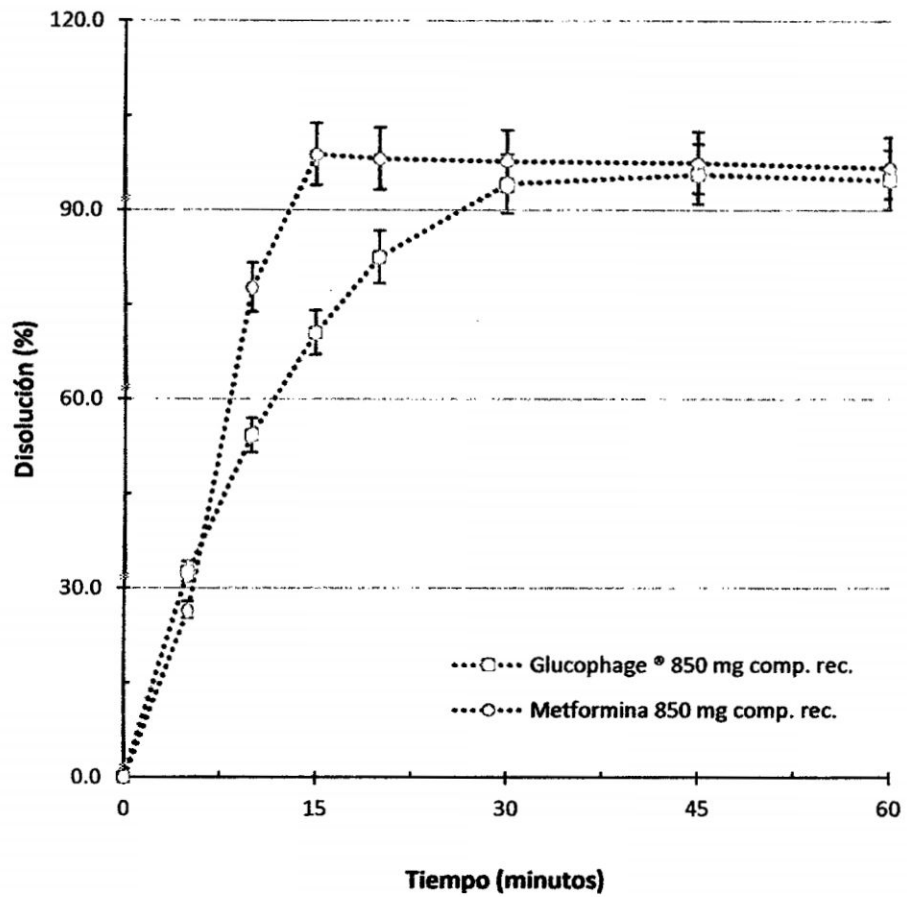


Figura 6: Variación del porcentaje de disolución en función del tiempo de metformina genérica 850 mg comprimidos recubiertos lote 1 vs Glucophage® 850 mg comprimidos recubiertos en medio de disolución a pH 6,8. Lima - 2015.

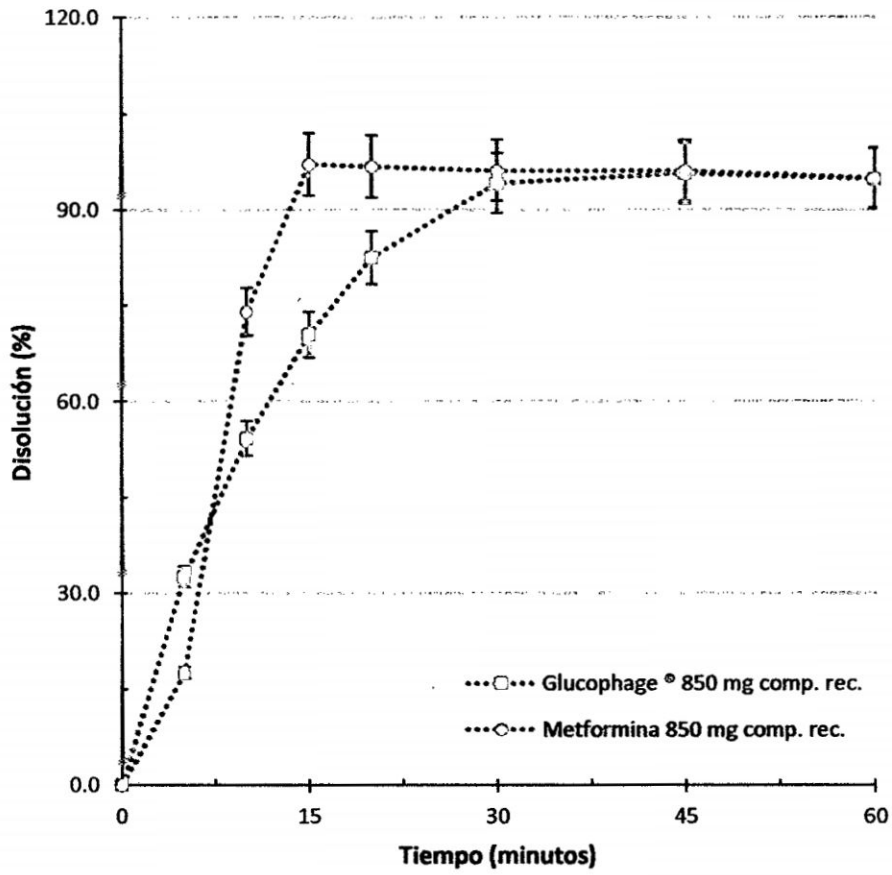


Figura 7: Variación del porcentaje de disolución en función del tiempo de metformina genérica 850 mg comprimidos recubiertos lote 2 vs Glucophage® 850 mg comprimidos recubiertos en medio de disolución a pH 6,8. Lima - 2015.

Tabla 2: Factor de similitud (f_2) para dos lotes de metformina genérica 850 mg comprimidos recubiertos y Glucophage® 850 mg comprimidos recubiertos en diferentes medios de disolución. Lima - 2015.

Medicamento prueba	Medicamento o referencia	Medio	Factor de similitud (f_2)	Promedio (f_2)	Conclusión
Lote 1	Lote R	pH 1,2	21,311	20,831	NI
Lote 2			20,351		
Lote 1	Lote R	pH 4,5	26,392	25,899	NI
Lote 2			25,405		
Lote 1	Lote R	pH 6,8	42,028	42,439	NI
Lote 2			42,849		

* NI : No existe intercambiabilidad

* I : Existe intercambiabilidad

V. DISCUSIÓN

Las diferencias entre medicamentos genéricos e innovadores despiertan en ocasiones polémicas encendidas que generan dudas entre pacientes y profesionales. Genéricos e innovadores no difieren en cuanto a las garantías de calidad químico-farmacéutica (composición, proceso de fabricación, estabilidad, impurezas, etc.) que deben presentar ante las agencias de medicamentos siendo necesaria una documentación propia completa y cumplir idénticos requisitos. Sin embargo, mientras que el estándar más conocido para acreditar la eficacia y la seguridad de un medicamento consiste en llevar a cabo ensayos clínicos adecuadamente diseñados, existen otras formas alternativas en las que un medicamento puede acreditar eficacia y seguridad, por ejemplo demostrando equivalencia con un medicamento ya autorizado – que llamamos medicamento de referencia – en lugar de hacerlo repitiendo los ensayos clínicos.¹⁹

En realidad, un medicamento genérico es un medicamento que contiene un principio activo ya conocido y previamente desarrollado e inventado por otros. El costo de este tipo de productos debe ser menor que el de sus contrapartidas originales porque su desarrollo y comercialización es mucho más sencilla, puesto que no tiene que demostrar su eficacia y seguridad en largos y costosos ensayos clínicos, dado que ha sido bien establecida por el innovador y por el uso continuado en la práctica clínica. De hecho, los fabricantes de estos medicamentos genéricos sólo tienen que demostrar que su formulación contiene el mismo principio activo que el innovador y que se comporta en el organismo de la misma manera, es decir de manera equivalente.³⁴

En los últimos años ha aumentado el interés de la comunidad científica, académica, de la industria farmacéutica y las entidades regulatorias en considerar a los productos con principios activos de la clase III (alta solubilidad y baja permeabilidad) según el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica, como candidatos a la exención de estudios de bioequivalencia, teniendo como principal

fundamento el hecho de que la etapa limitante en la velocidad de absorción para este tipo de fármacos, es la permeabilidad a través de la membrana intestinal y no la disolución.⁹

Una prepublicación realizada en noviembre del 2015 con título "Reglamento que regula la intercambiabilidad de medicamentos",¹⁷ podría exigir en el Perú evidenciar la equivalencia terapéutica para medicamentos que pretendan la obtención del registro sanitario, dando fin a la vigilancia sanitaria a través del control de calidad post registro.¹⁰

La presente investigación se basó en determinar la intercambiabilidad terapéutica entre metformina genérica 850 mg comprimidos recubiertos y el medicamento innovador Glucophage® 850 mg comprimidos recubiertos.

Según los resultados de control de calidad, empleando el método referenciado por la USP, una de las pruebas que se realizó fue la valoración del principio activo en el medicamento de referencia y el medicamento de prueba; cumpliendo con las especificaciones de calidad de la USP (entre 95% y 105%). Para la realización de los perfiles de disolución se cumplió con el requisito de la OMS, ya que la variación del porcentaje de la valoración del principio activo (metformina clorhidrato) entre el producto de referencia y el producto de prueba no fue mayor a 5% (Anexo 2).

Otra prueba realizada fue la uniformidad de unidades de dosificación por variación de peso (Anexo 5) en el que los resultados obtenidos muestran que el porcentaje promedio entre los lotes del medicamento de prueba presentan resultados similares.

Los resultados del ensayo de disolución (Anexo 6) cumplen con las especificaciones de la USP (No menos de 70% (Q) de la cantidad declarada de clorhidrato de metformina) y sin observar diferencias significativas en los porcentajes de disolución entre los lotes de medicamento de prueba y de referencia.

En la Figura 2 y 3, podemos observar que el medicamento de prueba evaluado con medio de disolución pH 1,2 alcanza más del 85% de principio activo disuelto a los 10 minutos de iniciado el ensayo (Anexo 13 y 16), mientras que el medicamento de referencia no logra alcanzar este porcentaje de disolución durante el tiempo que duró el ensayo (60 minutos) (Anexo 7 y 10). En la investigación "Equivalencia terapéutica de tabletas de diazepam dispensadas en la ciudad de Ica – 2012", se encontró que el diazepam presenta una disolución rápida a pH 1,2 lo cual confirmaría que pertenece a la clase I del Sistema de

Clasificación Biofarmacéutica y sería considerado como candidato a un estudio de bioexención.¹¹ Así mismo en la investigación "Bioequivalencia *in vitro* de tabletas de propranolol 40 mg multifuente e innovador, Trujillo – 2013", se observa que el medicamento genérico alcanza más del 85% de principio activo disuelto en pH 1,2 a los 6 minutos de iniciado en ensayo de disolución, mientras que el medicamento innovador no logra alcanzar este porcentaje durante el tiempo que se realizó el ensayo de disolución (60 minutos).¹² Para Soto Y., en su tesis "Intercambiabilidad terapéutica entre Atomoxetina genérica y el medicamento innovador Strattera®, Ayacucho – 2012"; en las pruebas de disolución observa que tanto para el medicamento de referencia como el medicamento de prueba aparentemente presentan una mejor cinética de disolución con medio de disolución pH 1,2 logrando liberar más del 85% del ingrediente farmacéutico activo en 20 minutos, lo que indica que el medicamento podría presentar una mayor velocidad de disolución a nivel del estómago.¹⁵ Estas diferencias observadas con respecto al porcentaje de disolución estarían relacionadas con los factores fisicoquímicos que influyen directamente en la velocidad de disolución, entre los que se encuentra el pH del medio de disolución.^{5, 27} Debido a que la mayor parte de los fármacos son ácidos o bases débiles, el pH constituye un factor determinante en la solubilidad del principio activo.⁵ Se ha reportado que la solubilidad de metformina clorhidrato en agua es alta en el rango de pH de 1,0 a 6,8 a 37°C.^{9, 30}

Así mismo en la Figura 4 y 5 evaluados con medio de disolución pH 4,5; el medicamento de prueba alcanza un porcentaje de principio activo disuelto mayor al 85% a los 10 minutos de iniciado el ensayo (Anexo 14 y 17), mientras que el medicamento de referencia logra alcanzar este porcentaje a los 45 minutos (Anexo 8 y 11), lo cual evidencia que existe una clara diferencia de disolución del principio activo entre el medicamento de prueba y de referencia. En el desarrollo de los perfiles de disolución de diazepam, entre sus muestras presentó un medicamento genérico denominado como C de procedencia nacional, el cual evidencio una lenta disolución a pH 4,5 y 6,8 en comparación con los otros medicamentos evaluados, considerándose que la variación podría deberse a los diferentes excipientes empleados en la formulación de las tabletas.¹¹ En la evaluación de los perfiles de disolución a pH 4,5 y 6,8 de las tabletas de propranolol 40 mg e Inderal® 40 mg, presentan que los porcentajes de disolución alcanzados fueron mayor al 85% a los 30 minutos para el medicamento genérico (propranolol 40 mg tabletas).¹² Para atomoxetina genérica y el medicamento innovador Strattera® la liberación se ve

retrasada a pH 4,5 y 6,8, lo que indica que aparentemente existe una reacción que provoca el ligero retraso en la liberación del principio activo.¹⁵

En la Figura 6 y 7 se observa que los resultados evaluados con medio de disolución pH 6,8 el medicamento de prueba alcanza más del 85% de principio activo disuelto a los 15 minutos (Anexo 15 y 18); también se puede ver que el medicamento de referencia alcanza a los 30 minutos, más del 85% de principio activo disuelto (Anexo 9 y 12). Si se compara con la liberación del principio activo en medio de disolución pH 1,2; la liberación no se ve retrasada con medio de disolución pH 6,8. En la investigación "Estudio de bioequivalencia del ibuprofeno 400 mg tabletas", los resultados obtenidos del perfil de disolución se evidenciaron que tanto para la formulación de referencia como para el multifuente el porcentaje liberado en el medio de disolución pH 6,8 fue superior al 85% a los 30 minutos, cumpliendo con las exigencias de la clase I de la Clasificación Biofarmacéutica (disolución rápida) Además el hecho que a los 15 minutos el porcentaje liberado sea superior a 85% no fue necesario aplicar el modelo independiente factor de similitud f_2 (disolución muy rápida según BCS).¹⁰

Al realizar el estudio de la cinética de disolución de los perfiles de disolución del medicamento de prueba y medicamento innovador, se determinó que siguen una cinética de disolución de primer orden (ver Anexo 19 y 20); en este método a medida que la cantidad de fármaco en estado sólido va disminuyendo, la solución se va enriqueciendo con el soluto. Este mismo hecho crea, al ir aumentando la concentración de la solución, las condiciones para que el proceso aparezca como de primer orden, en el cual la velocidad de disolución es función de la concentración del fármaco disuelto.⁵ Y mediante el cual se determina que el transcurso de la reacción depende de la concentración del principio activo, y es determinado por una línea recta pendiente negativa con un coeficiente de correlación lineal cercano al valor de uno.²⁷

Al realizar la determinación de la constante de disolución a partir de los perfiles de disolución del medicamento de prueba y medicamento de referencia, se pudo observar que la constante de disolución para el medicamento de referencia es de $0,024 \text{ min}^{-1}$, $0,050 \text{ min}^{-1}$ y $0,068 \text{ min}^{-1}$ para los pH 1,2; 4,5 y 6,8 respectivamente (Anexo 19); lo que indica que 0,024%, 0,050% y 0,068% de principio activo metformina se disuelve en un minuto a partir del Glucophage® 850 mg comprimidos recubiertos con los diferentes medios de disolución (pH 1,2; 4,5 y 6,8). Para el medicamento de prueba la constante de disolución es de $0,059 \text{ min}^{-1}$

$1; 0,060 \text{ min}^{-1}$ y $0,067 \text{ min}^{-1}$ para los pH 1,2; 4,5 y 6,8 respectivamente (Anexo 20), lo cual indica que 0,059%, 0,060% y 0,067% del principio activo se disuelve en un minuto a partir de la Metformina 850 mg comprimidos recubiertos.

Con los datos obtenidos de la constante de disolución se observa que en el medio de disolución pH 1,2; el medicamento de prueba disuelve 0,059% en un minuto mientras que el medicamento de referencia es menor debido a que disuelve 0,024% en un minuto, corroborando el retraso en la disolución que tiene el medicamento de referencia observado gráficamente (ver Figura 2 y 3). Y el proceso de liberación del principio activo en los medios de disolución de pH 4,5 se observa también retraso en la disolución del principio activo con respecto al medicamento de referencia; mientras que en medio de disolución pH 6,8 no se observa el retraso y la constante de disolución de las formulaciones es 0,068% para el medicamento de referencia y 0,067% para el medicamento de prueba. Estos resultados observados en la investigación podrían ser indicativo de la influencia de los factores farmacotécnicos como son los procesos fisicoquímicos en la liberación del fármaco; para que un principio activo pueda absorberse, se ha de producir en primer término su liberación de la forma de dosificación sólida que lo contiene, en un conjunto de procesos que conducen a la disolución del fármaco. El proceso de disolución implica una serie de etapas fisicoquímicas intermedias: humectación, hinchamiento, capilaridad, solubilidad y difusión. Tras la humectación de la forma farmacéutica la mayoría de las formas de dosificación convencionales sufren un proceso de desintegración previo a la disolución del fármaco. Cuando se trata de comprimidos, debe tenerse en cuenta que se consideran dos periodos de tiempo: el requerido para que se produzca la penetración del medio de disolución en los poros y otro para que se produzca la desintegración de la forma farmacéutica. Tras la desintegración de la forma farmacéutica, el fármaco contenido en ella queda expuesto al medio de disolución al medio de disolución, con lo que se produciría la humectación del principio activo y su posterior disolución en el medio circundante.²⁷

En los resultados de constante de disolución observados de Atomoxetina genérica y el medicamento innovador Strattera® 40 mg cápsulas la liberación se ve retrasada si se comparan con los tiempos de liberación del principio activo en el medio de disolución a pH 1,2 es de 0,16% para atomoxetina 40 mg cápsula genérica y 0,15% para Strattera® 40 mg cápsulas; lo que indica que aparentemente existe una reacción que provoca el ligero retraso en la liberación.

Por otro lado, la constante de disolución de Atomoxetina en los dos medios de disolución a pH 4,5 y 6,8, se observa que presentan valores entre $0,19 \text{ min}^{-1}$ a $0,22 \text{ min}^{-1}$ respectivamente, mostrando a diferencia del pH 1,2 mayores valores de constantes de disolución, lo cual indica que 0,19% a 0,22 % de principio activo se disuelve en un minuto a partir de la formulación de Atomoxetina, tanto genérica como el innovador. Esto podría ser indicativo que el proceso de liberación del principio activo en estos medios de disolución a pH 4,5 y 6,8 si sufren cambios, de acuerdo al pH del medio de disolución. Sin embargo, esto no afectaría la tasa de absorción, ya que se alcanzan concentraciones máximas de Atomoxetina en el plasma ($C_{\text{máx}}$) aproximadamente de 1 a 2 horas después de la administración. Entonces, se determina que la Atomoxetina no sufre cambios en la liberación a lo largo del tracto gastrointestinal, es decir que la liberación del principio activo se realiza independientemente del pH.¹⁵

La Ley 29459, ley de productos farmacéuticos, dispositivos médicos y productos sanitarios solicita información contenida en el inserto para el paciente: Ingrediente farmacéutico activo en forma cualitativa y cuantitativa y excipiente en forma cualitativa, para cada presentación de la especialidad farmacéutica.³⁵ Cabe resaltar que el producto de prueba presenta este requisito, mas no el producto de referencia; con ayuda de la bibliografía se evaluó el posible efecto de los excipientes sobre la disolución de la metformina.

La información de excipientes en el inserto para el producto de prueba metformina genérica 850 mg comprimidos recubiertos son: celulosa microcristalina, almidón glicolato de sodio, povidona, estearato de magnesio, hipromelosa, talco, propilenglicol, dióxido de titanio; para el producto de referencia Glucophage® 850 mg comprimidos recubiertos los excipientes son: povidona, estearato de magnesio, hipromelosa.³⁰ La diferencia de los excipientes en la formulación de los productos podría ser un factor que influye en la velocidad de disolución.

En el estudio "Bioequivalencia *in vitro* de tabletas de propranolol 40 mg tabletas multifuente innovador", las tabletas de Inderal® presentan recubrimiento pelicular, no siendo así para el propranolol 40 mg medicamento genérico; el polímero utilizado es la hidroxipropilmetilcelulosa (hipromelosa), forma películas que se posan por procedimientos mecánicos y son relativamente fáciles de aplicar. La película resultante puede ser transparente o coloreada con pigmentos autorizados. Este polímero es soluble en medios acuosos, incrementándose su solubilidad a pH mayores a 3. Es por esta razón que la liberación del clorhidrato

de propranolol desde la tabletas de Inderal® en el medio de disolución HCl 0,1 N pH 1,2 es reducida alcanzando tan solo 51% aproximadamente en 30 minutos.¹² En los resultados observados de los perfiles de disolución de metformina y Glucophage® en medio de disolución pH 1,2 se presentan diferencias debido a que el medicamento de prueba logró alcanzar más del 85% aproximadamente de principio activo disuelto a los 10 minutos de iniciado el ensayo mientras que el medicamento de referencia no logró alcanzar este porcentaje durante el tiempo que duró el ensayo; por lo cual la hidroxipropilmetilcelulosa (hipromelosa) no sería un factor que afecte la disolución ya que está presente en la composición de ambas formulaciones. Pero lo expresado anteriormente podría atribuirse a los factores dependientes de la formulación; se ha puesto en manifiesto que las propiedades de liberación de los fármacos, a partir de las forma farmacéuticas que los contienen, pueden ser alterados significativamente cuando se mezclan con excipientes durante el proceso de fabricación; esta alteración se refleja en la variación de la velocidad de disolución y, por consiguiente, la elección de los excipientes adecuados así como su composición en la formula se convierten en factores de gran importancia tanto mayor cuanto menores sean la solubilidad del fármaco y su proporción dentro de la misma. Factores dependientes de la formulación, tales como la dosificación, su diseño, las características, y la composición cualitativa y cuantitativa de los componentes inactivos en la formula pueden tener efecto significativo sobre la biodisponibilidad de los fármacos.²⁷ Los excipientes pueden afectar la velocidad y la extensión de la absorción y es por ello que la FDA incluye este tema como uno de los aspectos a tener en cuenta al momento de solicitar la exención de estudios de bioequivalencia *in vivo*, a la vez que recomienda que cuando en la formulación se empleen nuevos excipientes o excipientes ya aprobados por la FDA pero en cantidades considerablemente diferentes a las comúnmente usadas, se debe documentar mediante estudios *in vivo* la ausencia de impacto en la biodisponibilidad del fármaco.²³ Soto Y., realizó la comparación de los excipientes presentes en la fórmula cuali-cuantitativa de las formulaciones de Atomoxetina 40 mg cápsulas genérica y el medicamento innovador Strattera® 40 mg cápsulas, la cual consta de diferentes excipientes, cada una de ellas cumpliendo su respectiva función en cada formulación, sin embargo aparentemente ello no intervino desfavorablemente en el proceso de liberación del principio activo en el medio de disolución.¹⁵

La investigación "Estudio comparativo de la liberación *in vitro* de metformina, a partir de dos productos multifuente de liberación inmediata, comercializados en Colombia", genera como resultado del presente estudio que los medicamentos B y C (multifuente) no son similares al producto de referencia (A) a través de la comparación *in vitro* de los perfiles de disolución aplicando los factores f_1 y f_2 recomendados por la FDA, dichos resultados aportan información a la discusión ya existente sobre bioexención para fármacos con clasificación biofarmacéutica tipo III y merecen ser analizados con mayor detalle en fases posteriores a fin de determinar los efectos relevantes que puedan estar ejerciendo los auxiliares de formulación presentes en los productos evaluados sobre la disolución y, por tanto, sobre la absorción, en un rango de pH fisiológico. Los resultados de dichos estudios muestran que la velocidad de liberación del fármaco puede verse afectada por los componentes de la formulación, así como por el método de fabricación del producto.⁹

Los factores tecnológicos también influyen de manera significativa en la disolución de los comprimidos, entre éstos se puede mencionar: recubrimiento de los comprimidos, procedimiento de fabricación, tamaño de granulo, fuerza de compresión, etc.⁵

Para Cid E. los coadyuvantes empleados en la preparación de la formulación de formas farmacéuticas sólidas, así como los procesos de fabricación (mezcla, granulación, fuerza de compresión, etc.) pueden ejercer muy diversos efectos sobre las características de disolución de los principios medicamentosos contenidos en ellas. De todas las formas farmacéuticas, los comprimidos son los que suelen presentar más a menudo problemas de disolución debido a su complejidad en cuanto a componentes y procesos a que debe recurrirse para obtener una forma farmacéutica aceptable.⁵ Factores como el efecto de las condiciones de fabricación; muchos de los procesos utilizados normalmente en la fabricación de formas solidas pueden afectar de forma importante a la velocidad de disolución de los principios activos. Factores como el método de granulación, que puede afectar el tamaño, densidad y humedad de los gránulos obtenidos, la fuerza empleada en la compresión de los gránulos para obtener comprimidos o la formación del "taco" en el caso de las cápsulas, los procesos de mezclado, o incluso los distintos tipos de maquina empleados pueden contribuir de forma significativa a conformar las características del producto final obtenido.²⁷ Otro factor es el efecto de las condiciones de reposición; el efecto del almacenamiento

sobre la velocidad de disolución se ha demostrado que están fuertemente influenciados por la formulación. Uno de los principales factores que influyen, durante el almacenamiento, en el comportamiento de la disolución de fármacos formulados en comprimidos, es la humedad del granulado antes de la compresión y la sensibilidad a la humedad de los distintos excipientes que entran a formar parte de la formulación del comprimido.²⁷ La velocidad de disolución en comprimidos con un contenido inicial elevado de humedad es más lenta que en comprimidos que tienen una humedad inicial menor. El envejecimiento en condiciones de elevada humedad, independientemente del contenido inicial de humedad, produce un descenso en la dureza, velocidad de disgregación y velocidad de disolución²⁷. Las propiedades de los agentes aglutinantes utilizados en la formulación son otro factor a tener en cuenta respecto a la influencia que el envejecimiento ejerce sobre la velocidad de disolución.²⁷

Los estudios de preformulación y un buen diseño de la formulación teniendo en cuenta los factores tecnológicos comentados, son la base para que el fármaco, contenido en la forma farmacéutica elaborada, presente una velocidad de disolución adecuada para obtener biodisponibilidad óptima, tanto en velocidad como en magnitud.²⁷

El modelo estadístico empleado para la interpretación de los resultados de la investigación es el Modelo de acercamiento independiente que emplea el cálculo del factor de similitud (f_2); muestra como resultado de la comparación de los perfiles de disolución del producto de prueba metformina genérica 850 mg comprimidos recubiertos y el producto de referencia Glucophage® 850 mg comprimidos recubiertos en cada uno de los tres medios de disolución donde el factor de similitud (f_2) es menor a 50 (ver Tabla 2); con el siguiente detalle : medio de disolución pH 1,2 : $f_2 = 21 < 50$; pH 4,5 : $f_2 = 26 < 50$ y pH 6,8 : $f_2 = 42 < 50$. Se concluye demostrando que la metformina clorhidrato 850 mg comprimidos recubiertos medicamento de prueba no es equivalente terapéutico al medicamento de referencia de referencia Glucophage® 850 mg comprimidos recubiertos. Por lo cual se establece que no existe intercambiabilidad terapéutica entre estos dos medicamentos. Por esta razón una de las consideraciones generales de una bioexención que está basada en el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica debe evaluar los riesgos que existen antes de una decisión de bioexención;²³ también cabe mencionar que la FDA considera a la Clase I para una bioexención y la OMS a las Clases I, II y III.⁶

El modelo de acercamiento independiente también ha sido empleado por Soto Y., presentando el siguiente detalle: Medio con pH 1,2: $f_2=92>50$, medio con pH 4,5: $f_2=92>50$ y medio con pH 6,8: $f_2=91>50$; por lo que determinó que la Atomoxetina 40 mg cápsulas es equivalente terapéutico al medicamento innovador Strattera® 40 mg cápsula, estableciendo así intercambiabilidad terapéutica entre estos dos medicamentos.¹⁵

Alva P, et al.; también emplearon este modelo matemático dando como resultado que el f_2 es menor a 50 para los tres medios de disolución empleados en este estudio y por lo cual determinó que el propranolol 40 mg tabletas e Inderal® 40 mg tabletas no son bioequivalentes *in vitro*.¹²

En la investigación "Bioequivalencia de Metformina tabletas de 850 mg genérico y de marca en voluntarios sanos. Ayacucho – 2012", se realizó la comparación de las medias de los parámetros farmacocinéticos (ABC_{0-t} , $ABC_{0-\infty}$, $C_{m\acute{a}x}$, $T_{m\acute{a}x}$) para determinar la bioequivalencia, siguiendo lo normado por la OMS y FDA. La comparación de los resultados de las medias generó como resultado que la metformina genérica no es bioequivalente al de marca en velocidad y cantidad de metformina absorbida por el organismo, por lo cual se puede decir que el medicamento de marca presentó mejor biodisponibilidad.¹⁴

Los medicamentos genéricos y/o multifuente por su bajo costo son los más accesibles para la población en el Perú, pero no podemos confiar en que sean de calidad, seguros y eficaces sin estudios que avalen la intercambiabilidad terapéutica de los mismos; es por ello que surge la importancia de realizar investigaciones; y exigir a la autoridad el cumplimiento del proyecto propuesto por la Autoridad Nacional de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios (ANM) que a la fecha se encuentra prepublicada.

Un claro ejemplo de que este proyecto funciona se dio en el vecino país de Brasil, que aunque les tomo más de diez años en adaptarse, hoy en día pone en el mercado medicamentos multifuente y/o genérico que mediante estudios demuestran intercambiabilidad terapéutica con su respectivo innovador; los cuales son comercializados a bajo costo.

VI. CONCLUSIONES

1. No existe intercambiabilidad terapéutica entre metformina genérica y el medicamento innovador Glucophage® comprimidos recubiertos de 850 mg.
2. La liberación de los principios activos según los perfiles de disolución a pH 1,2 son: Glucophage® (80%) y metformina genérica (96%) en promedio.
3. No existe equivalencia terapéutica entre metformina genérica y el medicamento innovador Glucophage® comprimidos recubiertos de 850 mg, corroborados mediante el cálculo del factor de similitud (f_2), mostrando valores menores a 50 en los tres medios de disolución: pH 1,2 ($f_2=21$) pH 4,5 ($f_2=25$) y pH 6,8 ($f_2=42$); por lo cual no podemos predecir la intercambiabilidad terapéutica.

VII. RECOMENDACIONES

1. El presente trabajo recomienda evaluar la calidad de las formulaciones que tienen un mismo principio activo en una misma forma farmacéutica, la cual debe ser usada como guía para el mejoramiento continuo de las formulaciones disponibles en el mercado peruano.
2. Las condiciones en las que se realiza el ensayo de disolución (perfil de disolución) y cuantificación del principio activo deben ser cuidadas minuciosamente, para que de esta manera se puedan evitar desviaciones en el estudio.
3. Trabajar con instrumentos y materiales calibrados para que el estudio garantice la veracidad de los datos y resultados.
4. Se debe verificar las condiciones analíticas de los equipos instrumentales a emplear, con el propósito de evitar errores sistemáticos en el estudio.
5. Promover capacitaciones en el campo de intercambiabilidad terapéutica, debido a que es un tema de actualidad y de suma importancia.
6. La autoridad reguladora debe exigir el cumplimiento del Reglamento que regula la intercambiabilidad de medicamentos, para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos multifuente o genéricos.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sociedad peruana de endocrinología. Guía peruana de diagnóstico, control y tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. 1ª ed. Edit. Mujica y Asociados S.A.C. Lima. 2008. [Acceso 15 de enero del 2016]. Disponible desde: <http://www.endocrinoperu.org/pdf/Guia%20Peruana%20de%20Diagnostico%20Control%20y%20Tratamiento%20de%20la%20Diabetes%20Mellitus%202008.pdf>
2. Di Maio R. y Moreale J. Entendiendo los estudios de bioequivalencia. Biomedicina [Revista en internet] 2012. [Acceso 15 de enero del 2016]; 7(2): 6-14. Disponible desde http://www.um.edu.uy/docs/entendiendo_los_estudios.pdf
3. Organización mundial de la salud. Cómo desarrollar y aplicar una política farmacéutica nacional. Ginebra. 2002. [Acceso 13 de enero del 2016]; 6: 1-6. Disponible desde: <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s4871s/s4871s.pdf>
4. Saavedra I, Iturriaga V, Ávila L, Quiñonez L. Estudios de bioexención in vitro para establecer bioequivalencia de medicamentos. Junio 2011. Universidad de Chile. Santiago. [Acceso 24 de setiembre del 2015] Disponible desde: http://repositorio.uchile.cl/bitstream/handle/2250/129058/Saavedra_et_al_2011-articulo.pdf?sequence=1&isAllowed=y
5. Cid, E. Control de calidad biofarmacéutico de medicamentos. 1ª ed. Chile: Edit. Boligraf Ltda; 1993.
6. Farmacopea de los Estados Unidos de América 38 – Formulario Nacional 33. EE.UU. 2015.
7. World Health Organization. Who Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. WHO Technical Report Series 937. Fortier Report. Geneva. 2006. [acceso 20 de julio del 2015]. Disponible desde: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43443/1/WHO_TRS_937_eng.pdf
8. Placencia M. La bioequivalencia como requisito de calidad de los medicamentos genéricos/multifuentes: Estudios comparativos entre países latinoamericanos [tesis para optar el título de Químico Farmacéutico]. Lima. Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2010.
9. Pérez M, Orobio Y, Baena Y. Estudio comparativo de la liberación *in vitro* de metformina, a partir de dos productos multifuente de liberación inmediata, comercializados en Colombia. [Maestría en Ciencias Farmacéuticas] Cali.

- Universidad Nacional de Colombia. 2013. [Acceso 15 de junio del 2015]
Disponible desde: <http://www.scielo.org.co/pdf/rccqf/v42n2/v42n2a02.pdf>
10. Villalva O, Grande M, Ortiz J, Isasi J, Yantas D, Fiestas V. Estudio de bioequivalencia del ibuprofeno 400 mg tabletas. Centro Nacional de Control de Calidad. Lima. Perú. Rev Perú Med Exp Salud pública. 2007; 24 (4). [Acceso 18 de junio del 2015] Disponible desde: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rins/v24n4/a06v24n4.pdf>
 11. Herrera O, Grande M. Equivalencia terapéutica de tabletas de diazepam dispensadas en la ciudad de Ica, Perú. Rev Med Hered. (Perú). 2012; 23(3). [Acceso 18 de junio del 2015] Disponible desde: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rmh/v23n3/v23n3ao2.pdf>
 12. Alva P, Ruidíaz D, Quiliche J, Sánchez Y. Bioequivalencia *in vitro* de tabletas de propranolol 40 mg tabletas multifuente e innovador. Universidad Nacional de Trujillo. Trujillo, Perú. Revista Farmaciencia. 2013; 1(2).
 13. Bustamante G. Estudio comparativo *in vitro* de la equivalencia química y velocidad de disolución en diversas marcas de metronidazol 500 mg [tesis para optar el título profesional de Químico Farmacéutico]. Ayacucho. Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga. 2000.
 14. Agama R. Bioequivalencia de Metformina tabletas de 850 mg genérico y de marca en voluntarios sanos [tesis para optar el título profesional de Químico Farmacéutico]. Ayacucho. Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga. 2012.
 15. 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.
 16. Estévez F, Parrillo S, Cedrés M. Estudios de bioequivalencia *in vivo* para demostrar la intercambiabilidad de medicamentos. 2012. [Acceso 28 de noviembre del 2015]. Disponible desde: <http://www.rmu.org.uy/revista/2012v3/art2.pdf>
 17. Aprueban reglamento que regula la intercambiabilidad de medicamentos. 06 noviembre del 2015. [Acceso 28 de noviembre del 2015]. Disponible desde: http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Publicaciones/DocumentosConsulta/P08_2015-11-11_Proyecto_%20intercambiabilidad_medicamentos.pdf

18. Storpirtis S. Bioequivalencia de medicamentos: aspectos científicos y regulatorios. *Farma & Cosmética*. Febrero 2016. 1(01): pp. 6-9.
19. García A, Hernández E, Avendaño C. Regulación de los medicamentos genéricos: evidencias y mitos. [Acceso 25 de julio del 2015]. Disponible desde:
http://www.msssi.gob.es/biblioPublic/publicaciones/recursos_propios/infMedic/docs/vol34n3regulacionMedGenericos.pdf
20. Genaro A. Remington Farmacia. Tomo 2. 20ª Ed. Edit. Médica Panamericana S.A. Argentina. 2003.
21. Food and Drug Administration. Estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia para productos farmacéuticos administrados oralmente – consideraciones generales. E.E. U.U. Centro de Evaluación e Investigación de Fármacos [Internet] 2000. [Acceso 19 de julio del 2015]. Disponible desde:
<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm201469.htm>
22. Food and Drug Administration. Guía para la industria: Pruebas de disolución de formas farmacéuticas de dosificación oral sólidas de liberación inmediata. EE. UU. .E. U.U. Centro de Evaluación e Investigación de Fármacos [Internet] 1997. [Acceso 18 de julio del 2015]. Disponible desde:
<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm200707.htm>
23. Food and Drug Administration. Guía para la industria: Exención para los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia *in vivo* para formas posológicas orales solidas de liberación inmediata en base a un Sistema de Clasificación Biofarmacéutica. E.E. U.U. Centro de Evaluación e Investigación de Fármacos [Internet] 2000. [Acceso 19 de julio del 2015]. Disponible desde:
<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm201453.htm>
24. Directiva sanitaria que regula los estudios de equivalencia terapéutica para demostrar la intercambiabilidad de medicamentos. DIGEMID, 2014. Proyecto. [Acceso 23 de julio del 2015] Disponible desde:
http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Publicaciones/DocumentosConsulta/P08_2014-10-27_Directiva_Equivalencia.pdf
25. Bioequivalencia: Sistema de Clasificación Biofarmacéutica. CENADIM. Ministerio de salud. Boletín informativo DIGEMID. Año 1, Edición 2, abril 2006.

- [Acceso 29 de noviembre del 2015]. Disponible desde:
http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Boletines/Cenadm/B11_2006_02.pdf
26. Ministerio de Salud de Costa Rica. Guía Técnica para la presentación y evaluación de los estudios de perfiles de disolución comparativos. [Internet] 2005. [Acceso 22 de setiembre del 2015] Disponible desde:
<https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/guias-oficiales/2173-guia-tecnica-para-la-presentacion-y-evaluacion-de-los-estudios-de-perfiles-de-disolucion-comparativos/file>
 27. Doménech J, Martínez J, Plá J. Biofarmacia y Farmacocinética. Vol. II. México: Edit. Síntesis, S.A. 2008.
 28. Mendoza Patiño N. Farmacología médica. México D.F. Editorial Panamericana S.A. 2008.
 29. Benavides J, Bruscas J, Mozota J, Bruscas J. y Medrano S. Terapéutica. El empleo racional de los nuevos antidiabéticos orales para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. Elsevier [revista en internet]. Noviembre 2000. [Acceso 22 de julio del 2015]; 36 (9). Disponible desde:
http://apps.elsevier.es/watermark/ctl_servlet?_f=10&pidet_articulo=10022164&pidet_usuario=0&pcontactid=&pidet_revista=63&ty=25&accion=L&origen=zonadelectura&web=www.elsevier.es&lan=es&fichero=63v36n09a10022164pdf001.pdf
 30. GLUCOPHAGE® (Metformin hydrochloride tablets). [Acceso 20 de marzo del 2016]. Disponible desde:
<https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=4a0166c7-7097-4e4a-9036-6c9a60d08fc6>
 31. Lorenzo P. Farmacología Básica y Clínica. 18ª. Edición. Madrid. Editorial médica panamericana. 2008
 32. World Health Organization. Proposal to waive in vivo bioequivalence requirements for the who model list of essential medicines immediate release, solid oral dosage forms. [Internet] Octubre 2005. [Acceso 05 de agosto del 2015]. Disponible desde:
http://www.who.int/medicines/services/expertcommittees/pharmprep/QAS04_109Rev1_Waive_invivo_bioequiv.pdf
 33. Moreno L. Aspectos éticos de los estudios de biodisponibilidad y de productos farmacéuticos contenidos en las legislaciones de América Latina). 2004.

- [Acceso 24 de setiembre del 2015]. Disponible desde:
<http://www.scielo.cl/pdf/abioeth/v10n2/art12.pdf>
34. Laosa O, Guerra P; López J, Mosquera B, Frías J. Estudios de bioequivalencia: la necesidad de establecer la fiabilidad de los medicamentos genéricos. Diciembre 2009. [Acceso 15 de agosto del 2015]. Disponible desde: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rins/v26n4/a19v26n4>
 35. Yasir M, Asif M, Kumar A, Aggarwal A, Biopharmaceutical classification 1. System: An account, International Journal of PharmTech Research, 2(3), 1681 (2010)
 36. Aprueban Reglamento para el Registro, Control y Vigilancia Sanitaria de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Medicos y Productos Sanitarios. Diario oficial de la República del Perú. El Peruano. Decreto supremo N° 016 – 2011 SA. Miércoles 27 de julio del 2011.
 37. Directiva sanitaria que regula los estudios de equivalencia terapéutica para demostrar la intercambiabilidad de medicamentos. DIGEMID, 2014. Proyecto. [Acceso 23 de julio del 2015] Disponible desde:
http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Publicaciones/DocumentosConsulta/P08_2014-10-27_Directiva_Equivalencia.pdf
 38. Hernández R, Fernández C, Baptista P. Metodología de la investigación. 5ª ed. México: McGraw – Hill; 2010.

IX. ANEXOS

Anexo 1: Resultados de peso promedio de Glucophage® y metformina genérica 850 mg comprimidos recubiertos, para el ensayo de valoración (mg).

LOTE	141135	141145	1010205 (Lote 1)	1052965 (Lote 2)
Comprimido recubierto	Medicamento Referencia (mg)	Medicamento Referencia (mg)	Medicamento Prueba (mg)	Medicamento Prueba (mg)
PROMEDIO (mg/comp.)	908,485	907,080	1137,610	1133,110
CV (%)	0,576	0,735	0,447	0,552

Anexo 2: Resultados de contenido de metformina clorhidrato en Glucophage® y metformina genérica 850 mg comprimidos recubiertos. Lima – 2015.

LOTE		141135	141145	1010205	1052965
Comprimido recubierto		Referencia	Referencia	Prueba	Prueba
M1		823,685	824,446	832,765	833,180
M2		823,713	825,984	832,244	836,559
PROMEDIO (mg/comp.)		823,7	825,2	832,5	834,9
Método Espectrofotometría y Dispersión de Luz <851>, USP 38	Criterios de aceptación: 95,0 % - 105 %	96,9 %	97,1 %	97,9 %	98,2 %
Comparación de los contenidos de ambos medicamentos	La diferencia entre los porcentajes obtenidos no debe ser mayor a 5 % (OMS)	-	0,2	1,0	1,3

Anexo 3. Aplicación de las Pruebas de Uniformidad de Contenido (UC) y Variación de Peso (VP) para formas farmacéuticas. (<905> Uniformidad de Unidades de Dosificación).

Forma farmacéutica	tipo	subtipo	Dosis y proporción de fármaco	
			≥ 25 mg y > 25%	< 26 mg o < 25%
Tabletas	Sin cubierta		VP	UC
	recubierta	Película	VP	UC
		Otras	UC	UC
Cápsulas	Duras		VP	UC
	Blandas	Suspensión, emulsión o gel	UC	UC
		Soluciones	VP	VP
Sólidos en envases unitarios	Componente único		VP	VP
		Solución liofilizada en envase final	VP	VP
	Varios componentes	Otros	UC	UC
Soluciones en envases de dosis única y cápsulas blandas			VP	VP
Otros			UC	UC

Anexo 4: Uniformidad de contenido (<905> Uniformidad de Unidades de Dosificación).

Variable	Definición	Condiciones	Valor
\bar{x}	Media de los contenidos individuales ($x_1, x_2 \dots x_n$), expresados como el porcentaje de la cantidad declarada		
$x_1, x_2 \dots x_n$	Contenido individual de las unidades analizadas, expresado como porcentaje de la cantidad declarada.		
N	Tamaño de la muestra (número de unidades en una muestra)		
K	Constante de aceptabilidad	Si $n=10$, entonces $k=$	2,4
		Si $n=30$, entonces $k=$	2,0
S	Desviación estándar de la muestra		$\sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{n-1}}$
RSD	Desviación estándar relativa (la desviación estándar de la muestra expresado como porcentaje de la media)		$100s/\bar{x}$
M (caso 1) aplicar cuando $T \leq 101,5$	Valor de referencia	Si $98,5\% \leq \bar{x} \leq 101,5\%$ entonces	$M = \bar{x}$ ($AV = ks$)
		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 (caso 2) a aplicar cuando $T > 101,5$	Valor de referencia	Si $98,5 \leq \bar{x} \leq T$, entonces	$M = \bar{x}$ ($AV = ks$)
		Si $\bar{x} < 98,5\%$, entonces	$M = 98,5\%$ ($AV = 98,5 - \bar{x} + ks$)
		Si $\bar{x} > T$, entonces	$M = T\%$ ($AV = \bar{x} - T + ks$)
Valor de aceptación (AV)			Formula general: $ M - \bar{x} + ks$ (Mas arriba se especifican cálculo para cada uno de los casos)
L1	Máximo valor de aceptación permitido		$L1 = 15,0$ a menos que se especifique algo diferente.
L2	Máximo intervalo permitido para la desviación de cada unidad de dosificación analizada a partir del valor calculado de M	Para los valores inferiores, ningún resultado de unidad de dosificación puede ser menor de $[1 - (0,01)(L2)]M$, mientras que para los valores superiores, ningún resultado de unidad de dosificación puede ser mayor de $[1 + (0,01)(L2)]M$. (Esto esta basado en un valor de L2 de 25,0)	$L2 = 25,0$ a menos que se especifique algo diferente
T	Contenido deseado por unidad de dosificación al momento de la fabricación, expresado como porcentaje de la cantidad declarada. A menos que se indique de otro modo, T es 100,0% o T es el contenido deseado aprobado por el fabricante por unidad de dosificación.		

Anexo 5: Resultados de la Uniformidad de Unidades de Dosificación por variación de peso de Glucophage® y metformina genérica 850 mg comprimidos recubiertos.
Lima – 2015.

Comprimido recubierto	LOTE			
	141135	141145	1010205	1052965
	Medicamento Referencia	Medicamento Referencia	Medicamento Prueba	Medicamento Prueba
1	96,624	97,284	98,441	98,000
2	96,870	96,631	97,830	98,711
3	96,603	96,899	97,839	98,546
4	97,830	96,813	97,891	97,792
5	97,616	96,513	98,028	97,827
6	96,966	98,483	97,452	98,390
7	96,635	98,483	97,469	98,121
8	96,411	96,235	97,968	99,118
9	98,870	96,867	98,381	97,688
10	97,296	97,327	97,581	97,428
PROMEDIO (%)	97,172	97,154	97,888	98,162
S	0,757	0,773	0,340	0,522
CV (%)	0,779	0,795	0,347	0,532
AV	3,2	3,2	1,4	1,6

Anexo 6: Resultados del ensayo de disolución de metformina en Glucophage® y metformina genérica 850 mg comprimidos recubiertos. Lima – 2015.

LOTE	141135	141145	1010205	1052965
Comprimido recubierto	Medicamento Referencia	Medicamento Referencia	Medicamento Prueba	Medicamento Prueba
Dis 1	99,506	100,743	100,043	99,375
Dis 2	99,107	99,775	100,567	100,803
Dis 3	98,069	99,095	99,407	100,010
Dis 4	100,320	98,990	98,756	97,977
Dis 5	99,576	100,067	98,405	98,027
Dis 6	100,017	99,843	97,577	98,724
PROMEDIO (%)	99,433	99,752	99,126	99,153
S	0,790	0,648	1,100	1,126
CV (%)	0,794	0,650	1,110	1,136

Anexo 7: Porcentaje de disolución de Glucophage® 850 mg comprimidos recubiertos del lote 141135 en los diferentes tiempos de muestreo en medio de disolución pH 1,2. Lima – 2015.

Glucophage® 850 mg comprimidos recubiertos							
LOTE: 141135	TIEMPOS DE MUESTREO (minutos)						
Nº DE MUESTRAS	5	10	15	20	30	45	60
Dis 1	26,505	36,494	39,942	47,595	55,891	7,424	79,715
Dis 2	26,505	36,787	43,839	53,493	77,257	78,287	80,692
Dis 3	24,932	34,913	43,438	52,208	61,421	78,689	79,024
Dis 4	26,617	39,716	48,767	58,690	74,172	75,125	88,112
Dis 5	28,638	39,833	46,131	54,544	67,127	84,610	87,537
Dis 6	30,997	39,951	46,876	56,646	71,028	73,344	81,843
Dis 7	26,505	35,557	39,656	48,295	59,500	74,206	81,095
Dis 8	25,101	36,787	44,068	53,727	72,541	73,918	78,277
Dis 9	28,021	36,846	43,381	50,223	63,459	70,585	78,162
Dis 10	28,919	40,068	50,658	58,749	74,870	72,826	88,227
Dis 11	27,010	37,666	44,641	51,274	64,915	85,472	85,754
Dis 12	28,470	41,767	49,168	59,625	68,582	75,700	80,520
PROMEDIO (%)	27,352	38,032	45,047	53,756	67,564	76,265	82,413
S	1,728	2,147	3,437	4,063	6,687	4,701	3,887
CV (%)	6,316	5,646	7,629	7,558	9,897	6,164	4,717

Anexo 8: Porcentaje de disolución de Glucophage® 850 mg comprimidos recubiertos del lote 141135 en los diferentes tiempos de muestreo en medio de disolución pH 4,5. Lima – 2015.

Glucophage® 850 mg comprimidos recubiertos							
LOTE: 141135	TIEMPOS DE MUESTREO (minutos)						
Nº DE MUESTRAS	5	10	15	20	30	45	60
Dis 1	23,390	44,241	59,664	73,900	79,707	91,709	95,833
Dis 2	23,783	40,045	52,830	60,037	77,199	88,234	96,798
Dis 3	21,426	37,758	52,785	61,455	78,076	91,303	98,623
Dis 4	24,509	35,335	42,004	49,659	59,599	84,458	96,044
Dis 5	24,070	41,439	51,137	69,344	82,049	96,523	96,813
Dis 6	24,690	36,017	42,019	59,796	66,609	83,976	92,454
Dis 7	24,070	43,438	45,648	77,957	80,644	92,206	96,451
Dis 8	23,919	40,424	51,696	61,832	78,604	88,053	98,005
Dis 9	22,514	38,349	51,001	62,526	78,922	91,890	97,703
Dis 10	24,312	35,547	41,505	49,613	59,297	81,449	95,984
Dis 11	23,436	41,469	51,197	68,937	80,553	94,959	96,300
Dis 12	24,282	34,941	43,078	56,688	66,080	84,232	92,031
PROMEDIO (%)	23,700	39,084	48,714	64,541	74,822	89,083	96,087
s	0,925	3,232	5,741	6,390	7,014	4,771	1,992
CV (%)	3,904	8,271	11,785	9,901	9,374	5,356	2,073

Anexo 9: Porcentaje de disolución de Glucophage® 850 mg comprimidos recubiertos del lote 141135 en los diferentes tiempos de muestreo en medio de disolución pH 6,8. Lima – 2015.

Glucophage® 850 mg comprimidos recubiertos							
LOTE: 141135	TIEMPOS DE MUESTREO (minutos)						
Nº DE MUESTRAS	5	10	15	20	30	45	60
Dis 1	30,318	51,353	70,043	83,770	97,868	97,438	96,566
Dis 2	31,585	54,936	72,771	84,840	97,305	93,897	96,165
Dis 3	33,448	56,787	70,518	80,499	93,112	97,497	94,446
Dis 4	33,105	57,616	74,758	85,390	94,786	96,015	95,410
Dis 5	31,480	54,951	71,778	85,361	94,535	94,341	94,565
Dis 6	33,657	55,825	68,872	82,134	95,187	96,341	95,899
Dis 7	30,392	51,397	70,503	83,785	98,061	97,201	96,595
Dis 8	31,436	54,907	72,771	84,900	97,187	94,045	96,314
Dis 9	33,358	56,698	70,577	80,722	93,216	97,349	94,387
Dis 10	33,403	57,113	74,669	85,167	94,712	95,763	94,832
Dis 11	31,883	54,655	72,000	85,138	94,416	94,104	94,535
Dis 12	33,746	55,647	68,857	81,658	95,424	96,341	95,884
PROMEDIO (%)	32,318	55,157	71,510	83,614	95,484	95,861	95,466
S	1,276	2,014	1,978	1,864	1,720	1,421	0,871
CV (%)	3,948	3,651	2,766	2,230	1,801	1,482	0,912

Anexo 10: Porcentaje de disolución de Glucophage® 850 mg comprimidos recubiertos del lote 141145 en los diferentes tiempos de muestreo en medio de disolución pH 1,2. Lima – 2015.

Glucophage® 850 mg comprimidos recubiertos							
LOTE: 141145	TIEMPOS DE MUESTREO (minutos)						
Nº DE MUESTRAS	5	10	15	20	30	45	60
Dis 1	23,782	34,524	41,490	50,556	64,203	72,862	82,798
Dis 2	23,551	38,918	40,071	45,529	57,318	67,539	75,193
Dis 3	24,071	38,576	39,220	43,834	55,539	65,422	73,983
Dis 4	25,629	33,554	38,936	45,077	55,654	65,307	75,884
Dis 5	24,590	35,666	41,376	48,184	60,703	69,772	78,707
Dis 6	22,916	33,155	37,630	42,705	53,588	64,105	72,484
Dis 7	24,071	36,236	40,582	50,556	62,941	75,266	83,317
Dis 8	23,609	39,717	39,787	45,868	59,096	66,509	74,559
Dis 9	24,533	34,068	37,801	44,230	54,621	67,654	76,114
Dis 10	25,687	35,152	40,468	44,964	56,572	63,132	75,942
Dis 11	25,803	33,212	42,795	48,353	60,129	70,745	79,744
Dis 12	23,090	34,182	39,447	42,705	54,047	63,304	71,678
PROMEDIO (%)	24,278	35,580	39,967	46,047	57,868	67,635	76,700
s	0,994	2,312	1,508	2,755	3,520	3,848	3,731
CV (%)	4,095	6,499	3,774	5,984	6,083	5,690	4,864

Anexo 11: Porcentaje de disolución de Glucophage® 850 mg comprimidos recubiertos del lote 141145 en los diferentes tiempos de muestreo en medio de disolución pH 4,5. Lima – 2015.

Glucophage® 850 mg comprimidos recubiertos							
LOTE: 141145	TIEMPOS DE MUESTREO (minutos)						
N° DE MUESTRAS	5	10	15	20	30	45	60
Dis 1	21,238	38,708	50,077	65,039	77,734	89,558	96,283
Dis 2	20,142	33,260	42,611	51,658	82,200	85,456	95,064
Dis 3	21,148	42,280	56,324	69,118	78,274	93,196	96,313
Dis 4	20,607	36,907	51,010	64,512	78,094	93,885	80,576
Dis 5	18,491	41,169	57,392	66,905	81,915	90,532	95,139
Dis 6	18,671	41,109	54,487	61,562	74,542	87,986	96,343
Dis 7	21,673	37,942	50,529	65,626	66,105	90,861	98,178
Dis 8	20,592	33,920	41,799	51,086	81,720	84,947	94,868
Dis 9	20,967	42,475	57,136	69,629	78,918	93,735	96,087
Dis 10	20,952	36,892	50,830	63,759	77,599	93,556	95,982
Dis 11	18,416	41,485	57,859	67,236	82,470	92,238	95,726
Dis 12	19,316	40,749	54,051	61,005	74,122	87,388	96,734
PROMEDIO (%)	20,184	38,908	52,009	63,094	77,808	90,278	94,774
s	1,162	3,161	5,388	6,068	4,632	3,223	4,557
CV (%)	5,755	8,124	10,359	9,617	5,953	3,570	4,808

Anexo 12: Porcentaje de disolución de Glucophage® 850 mg comprimidos recubiertos del lote 141145 en los diferentes tiempos de muestreo en medio de disolución pH 6,8. Lima – 2015.

Glucophage® 850 mg comprimidos recubiertos							
LOTE: 141145	TIEMPOS DE MUESTREO (minutos)						
Nº DE MUESTRAS	5	10	15	20	30	45	60
Dis 1	31,935	54,880	75,451	86,821	94,462	94,878	93,503
Dis 2	28,441	52,822	70,841	82,579	94,418	95,880	94,047
Dis 3	33,741	59,291	70,178	81,474	93,829	94,038	93,106
Dis 4	36,376	51,955	66,864	80,429	93,976	95,777	93,782
Dis 5	32,808	48,088	66,423	79,074	90,002	102,510	93,620
Dis 6	36,199	52,337	66,732	78,293	90,385	95,438	96,253
Dis 7	32,112	55,439	75,318	86,703	94,506	93,729	94,591
Dis 8	28,367	52,558	71,666	82,844	94,963	95,394	94,179
Dis 9	33,756	59,070	70,222	81,357	93,903	93,788	94,268
Dis 10	31,787	52,014	67,557	79,913	93,800	95,674	93,841
Dis 11	32,823	48,162	66,423	79,354	90,134	93,538	93,356
Dis 12	36,051	52,381	66,231	78,455	90,311	95,438	95,812
PROMEDIO (%)	32,866	53,250	69,492	81,441	92,891	95,507	94,196
s	2,655	3,514	3,368	2,893	2,011	2,371	0,955
CV (%)	8,079	6,599	4,846	3,552	2,165	2,483	1,014

Anexo 13: Porcentaje de disolución de metformina genérica 850 mg comprimidos recubiertos del lote 1010205 en los diferentes tiempos de muestreo en medio de disolución pH 1,2. Lima – 2015.

Metformina 850 mg comprimidos recubiertos							
LOTE: 1010205		TIEMPOS DE MUESTREO (minutos)					
Nº DE MUESTRAS	5	10	15	20	30	45	60
Dis 1	28,221	86,276	93,151	94,463	94,508	93,169	90,918
Dis 2	57,797	96,940	94,962	96,809	96,351	93,229	96,774
Dis 3	48,185	97,422	91,884	95,305	96,904	94,200	93,031
Dis 4	56,380	97,181	97,377	99,336	99,300	96,748	94,842
Dis 5	51,266	94,891	95,506	95,666	106,490	95,534	93,755
Dis 6	53,299	98,325	99,430	101,863	101,267	97,718	96,834
Dis 7	25,325	89,348	97,257	95,365	103,725	98,325	96,592
Dis 8	63,897	94,108	91,340	97,230	97,211	93,229	93,574
Dis 9	47,754	99,892	96,109	96,207	100,529	98,021	97,015
Dis 10	58,783	96,819	95,928	99,396	96,535	95,656	100,999
Dis 11	52,067	96,096	96,411	97,591	104,401	97,900	96,109
Dis 12	59,523	97,301	96,291	95,546	100,099	92,016	92,548
PROMEDIO (%)	50,208	95,383	95,471	97,065	99,777	95,479	95,249
S	11,948	3,888	2,340	2,169	3,693	2,260	2,693
CV (%)	23,797	4,076	2,451	2,235	3,701	2,367	2,827

Anexo 14: Porcentaje de disolución de metformina genérica 850 mg comprimidos recubiertos del lote 1010205 en los diferentes tiempos de muestreo en medio de disolución pH 4,5. Lima – 2015.

Metformina 850 mg comprimidos recubiertos							
LOTE: 1010205	TIEMPOS DE MUESTREO (minutos)						
Nº DE MUESTRAS	5	10	15	20	30	45	60
Dis 1	30,543	84,382	100,328	98,898	95,237	95,303	95,195
Dis 2	43,737	93,743	98,188	99,395	99,132	98,179	96,670
Dis 3	45,906	92,421	96,982	97,813	98,786	96,402	96,474
Dis 4	35,980	92,616	99,409	99,184	98,952	98,450	98,054
Dis 5	41,975	94,389	99,349	97,149	96,997	99,127	98,189
Dis 6	36,402	88,004	98,911	97,481	95,086	97,607	97,437
Dis 7	30,830	85,119	100,479	99,380	98,786	97,336	95,691
Dis 8	43,918	93,217	98,022	98,114	94,921	94,852	95,165
Dis 9	45,695	93,082	96,907	97,963	96,230	94,806	94,382
Dis 10	36,056	92,000	99,364	99,305	99,238	99,203	98,460
Dis 11	41,689	94,570	99,424	96,682	97,312	98,269	97,813
Dis 12	35,905	88,154	98,685	98,039	96,004	96,267	97,061
PROMEDIO (%)	39,053	90,975	98,837	98,284	97,224	97,150	96,716
S	5,457	3,594	1,144	0,933	1,704	1,592	1,353
CV (%)	13,973	3,951	1,158	0,949	1,752	1,639	1,398

Anexo 15: Porcentaje de disolución de metformina genérica 850 mg comprimidos recubiertos del lote 1010205 en los diferentes tiempos de muestreo en medio de disolución pH 6,8. Lima – 2015.

Metformina 850 mg comprimidos recubiertos							
LOTE: 1010205	TIEMPOS DE MUESTREO (minutos)						
Nº DE MUESTRAS	5	10	15	20	30	45	60
Dis 1	29,143	79,505	97,239	97,848	97,890	95,442	95,304
Dis 2	27,161	80,761	100,185	96,818	97,459	96,465	96,225
Dis 3	25,979	79,357	99,770	98,893	96,716	95,516	96,418
Dis 4	29,882	80,702	100,910	100,262	99,212	100,216	97,532
Dis 5	34,628	83,496	100,599	97,436	98,217	98,126	96,893
Dis 6	10,468	62,386	94,086	97,774	97,608	96,821	98,409
Dis 7	28,921	79,313	98,083	97,774	98,246	95,605	95,437
Dis 8	26,910	80,628	100,141	97,053	97,281	96,346	96,136
Dis 9	26,097	79,224	99,918	98,952	96,523	96,910	96,314
Dis 10	29,808	80,229	100,422	100,174	99,093	100,246	97,443
Dis 11	34,569	83,526	100,377	97,568	97,920	97,918	96,685
Dis 12	14,594	63,080	94,752	97,774	97,593	100,928	98,290
PROMEDIO (%)	26,513	77,684	98,874	98,194	97,813	97,545	96,757
S	7,175	7,136	2,340	1,131	0,816	1,958	1,000
CV (%)	27,060	9,185	2,366	1,152	0,835	2,008	1,034

Anexo 16: Porcentaje de disolución de metformina genérica 850 mg comprimidos recubiertos del lote 1052965 en los diferentes tiempos de muestreo en medio de disolución pH 1,2. Lima – 2015.

Metformina 850 mg comprimidos recubiertos							
LOTE: 1052965	TIEMPOS DE MUESTREO (minutos)						
Nº DE MUESTRAS	5	10	15	20	30	45	60
Dis 1	18,618	95,140	96,300	96,564	97,207	97,174	92,968
Dis 2	62,291	102,922	98,537	96,203	93,700	93,811	95,743
Dis 3	68,039	95,622	98,295	98,608	94,789	98,581	96,708
Dis 4	66,914	98,699	97,751	96,203	94,365	94,911	93,993
Dis 5	76,536	98,217	99,625	96,504	99,927	96,991	94,536
Dis 6	82,346	94,355	98,416	95,542	93,096	92,465	90,494
Dis 7	32,114	92,666	94,184	96,383	94,970	93,872	90,917
Dis 8	61,041	102,560	99,081	97,947	94,305	96,012	97,794
Dis 9	69,913	94,416	96,300	98,788	96,360	96,624	95,984
Dis 10	65,852	98,036	98,234	98,548	98,355	97,296	95,803
Dis 11	79,347	97,493	98,234	94,580	95,453	95,645	93,270
Dis 12	82,596	95,803	98,657	97,105	100,773	99,009	94,054
PROMEDIO (%)	63,801	97,161	97,801	96,914	96,108	96,033	94,355
S	19,600	3,171	1,502	1,317	2,473	1,983	2,218
CV (%)	30,720	3,264	1,536	1,359	2,573	2,065	2,351

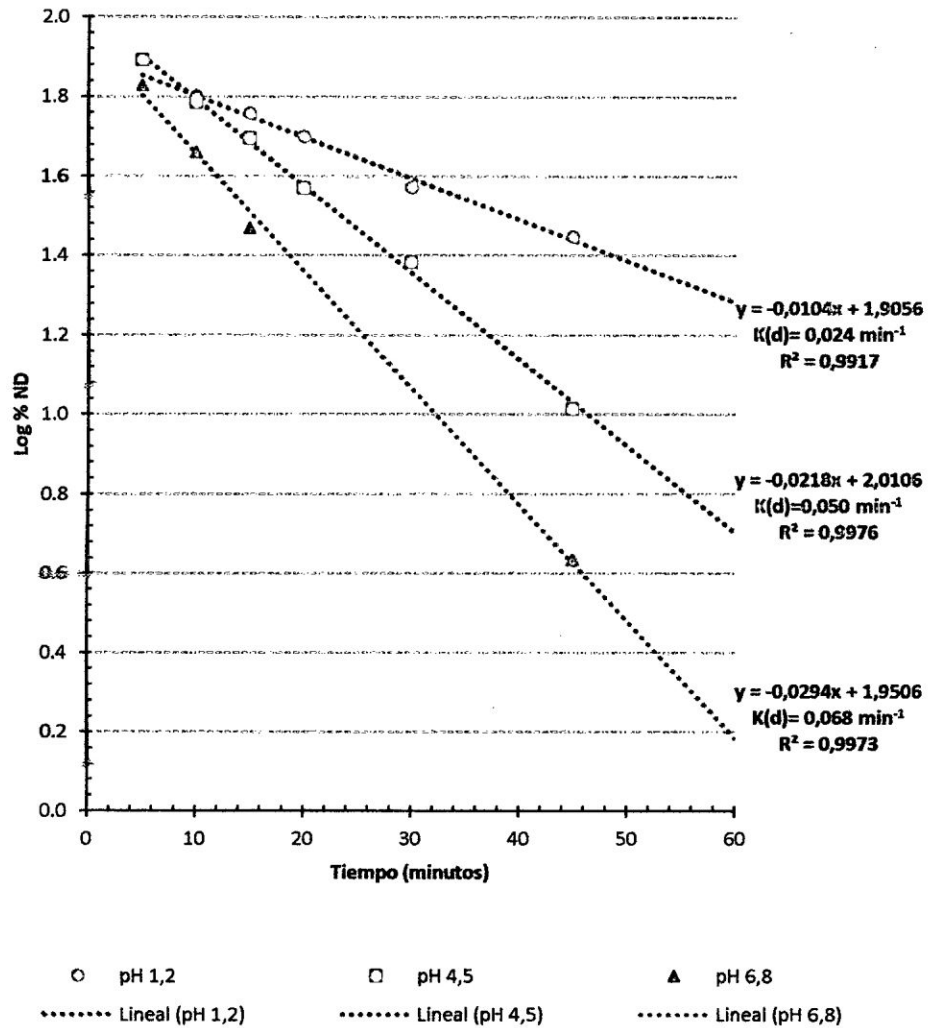
Anexo 17: Porcentaje de disolución de metformina genérica 850 mg comprimidos recubiertos del lote 1052965 en los diferentes tiempos de muestreo en medio de disolución pH 4,5. Lima – 2015.

Metformina 850 mg comprimidos recubiertos							
LOTE: 1052965	TIEMPOS DE MUESTREO (minutos)						
Nº DE MUESTRAS	5	10	15	20	30	45	60
Dis 1	51,509	98,728	98,890	99,924	97,165	96,632	95,266
Dis 2	13,505	85,976	101,485	99,798	96,950	96,832	96,370
Dis 3	23,458	89,268	102,149	101,300	100,130	96,310	95,465
Dis 4	29,460	93,575	102,303	101,691	100,269	99,431	98,150
Dis 5	59,057	98,221	100,234	97,405	99,762	97,401	96,861
Dis 6	49,947	93,837	101,191	101,363	99,869	98,216	97,229
Dis 7	51,478	99,021	99,137	100,158	98,425	96,325	95,358
Dis 8	13,000	85,884	101,624	102,990	99,316	97,601	97,321
Dis 9	23,978	89,406	101,685	101,519	99,931	97,017	96,248
Dis 10	30,103	92,898	102,102	101,332	100,299	98,723	98,058
Dis 11	58,705	98,221	100,635	97,061	99,869	97,586	96,923
Dis 12	50,820	93,621	101,886	101,519	97,119	96,771	95,634
PROMEDIO (%)	37,918	93,221	101,110	100,505	99,092	97,404	96,574
S	17,351	4,779	1,154	1,761	1,313	0,973	1,015
CV (%)	45,759	5,127	1,141	1,752	1,325	0,999	1,051

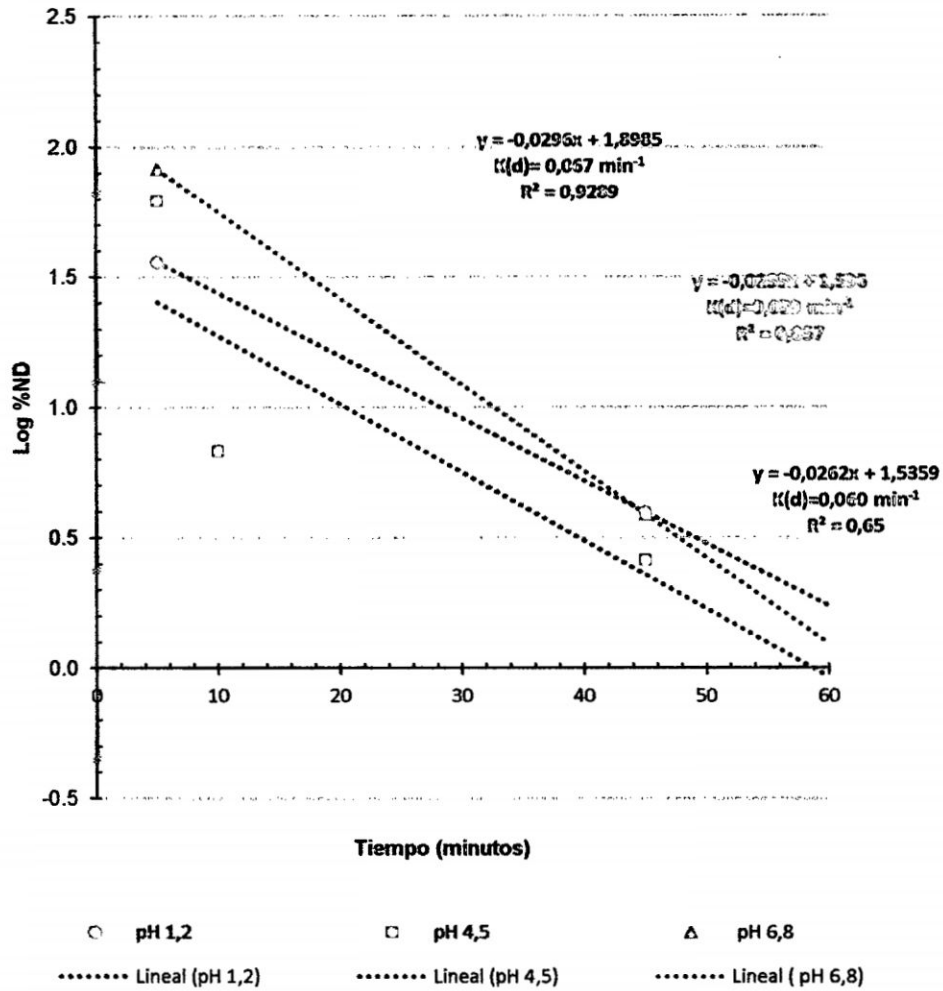
Anexo 18: Porcentaje de disolución de metformina genérica 850 mg comprimidos recubiertos del lote 1052965 en los diferentes tiempos de muestreo en medio de disolución pH 6,8. Lima – 2015.

Metformina 850 mg comprimidos recubiertos							
LOTE: 1052965	TIEMPOS DE MUESTREO (minutos)						
Nº DE: MUESTRAS	5	10	15	20	30	45	60
Dis 1	7,394	84,593	96,476	96,424	94,601	95,123	93,822
Dis 2	37,203	92,906	97,420	96,999	95,835	94,520	96,423
Dis 3	36,174	65,915	97,450	96,704	97,040	96,933	94,704
Dis 4	6,688	57,896	97,125	97,499	97,789	96,447	95,556
Dis 5	9,584	72,806	97,612	96,542	95,365	97,478	94,439
Dis 6	8,864	71,882	97,347	97,102	95,438	96,271	95,144
Dis 7	6,909	84,065	96,580	96,262	94,718	94,858	93,925
Dis 8	36,027	90,926	97,420	96,748	95,409	96,815	96,364
Dis 9	36,145	66,472	96,934	96,159	96,775	96,654	94,733
Dis 10	6,820	57,690	96,653	97,499	97,289	96,506	95,262
Dis 11	10,128	72,190	97,435	96,748	97,480	95,741	94,380
Dis 12	9,231	71,589	97,258	97,028	96,158	95,888	95,174
PROMEDIO (%)	17,597	74,077	97,143	96,810	96,158	96,103	94,994
S	13,925	11,754	0,388	0,435	1,094	0,899	0,837
CV (%)	79,132	15,867	0,399	0,449	1,137	0,936	0,881

Anexo 19: Variación del porcentaje no disuelto de Glucophage® 850 mg comprimidos recubiertos en función del tiempo, en cada uno de los tres medios de disolución. Lima – 2015.



Anexo 20: Variación del porcentaje no disuelto de metformina genérica 850 mg comprimidos recubiertos en función del tiempo, en cada uno de los tres medios de disolución. Lima – 2015.



Anexo 21: Constante de disolución de los perfiles de disolución en cada uno de los tres medios de disolución a diferentes pH. Lima – 2015.

Medio de disolución	Constante de disolución K(d)	
	Glucophage® (medicamento de referencia)	Metformina genérica (medicamento de prueba)
pH 1,2	0,024 min ⁻¹	0,059 min ⁻¹
pH 4,5	0,050 min ⁻¹	0,060 min ⁻¹
pH 6,8	0,068 min ⁻¹	0,067 min ⁻¹

Anexo 22: Resultados de lecturas de contenido de metformina genérica 850 mg comprimidos recubiertos. Lima – 2015.

IQFARMA CONTROL DE CALIDAD

Informe Lecturas Avanzadas

Hora Informe 17/10/2015 4:19:40
Método C:\IQFARMA\ESTABILIDADES 2015\METFORMINA 850 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS\METFORMINA 850 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.MAB
Nombre de Lote C:\IQFARMA\ESTABILIDADES 2015\METFORMINA 850 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS\VALORACION\1052965; 1010205 - VALORACION METFORMINA HCl.BAB
Aplicación Lecturas Avanzadas 5.0.0.999
Operador J. CARDENAS

Condiciones del Instrumento

Instrumento Cary 60
Nº Versión Instrumento. 2,00
Long. de onda (nm) 232,0
Modo Ordenadas Abs
T Prom (seg) 0,1000
Replicados 1
Media Muestras Apag.
Comentarios: METFORMINA 850 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
LOTE: 1052965 - 1010205
ENSAYO: VALORACION DE METFORMINA

Informe Cero

Leer Abs (232,0 nm)
Cero 0,0597

Análisis

Tiempo Colección 17/10/2015 4:19:40

Muestra	F	Lecturas
STD METFORMINA HCl		0,7268
1052965 M1		0,7985
1052965 M2		0,7980
1010205 M1		0,7989
1010205 M2		0,8022

Leyenda Marcas Resultados

R = Lectura repetida

Anexo 23: Resultados de contenido de valoración de Glucophage® 850 mg comprimidos recubiertos. Lima – 2015.

IQFARMA CONTROL DE CALIDAD

Informe Lecturas Avanzadas

Hora Informe	17/10/2015 4:39:41
Método	C:\IQFARMA\ESTABILIDADES 2015\METFORMINA 850 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS\METFORMINA 850 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.MAB
Nombre de Lote	C:\IQFARMA\ESTABILIDADES 2015\METFORMINA 850 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS\VALORACION\141135; 141145 - VALORACION METFORMINA HCl.BAB
Aplicación	Lecturas Avanzadas 5.0.0.999
Operador	J. CARDENAS

Condiciones del Instrumento

Instrumento	Cary 60
Nº Versión Instrumento.	2,00
Long.de onda (nm)	232,0
Modo Ordenadas	Abs
T Prom (seg)	0,1000
Replicados	1
Media Muestras	Apag.
Comentarios:	GLOCUPHAGE 850 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS LOTE: 141135 - 141145 ENSAYO: VALORACION DE METFORMINA

Informe Cero

Leer	Abs (232,0 nm)
Cero	0,0580

Análisis

Tiempo Colección 17/10/2015 4:39:41

Muestra	F	Lecturas
STD METFORMINA HCl		0,7268
141135 M1		0,7902
141135 M2		0,7903
141145 M1		0,7906
141145 M2		0,7920

Leyenda Marcas Resultados

R = Lectura repetida

Anexo 24: Resultados de lectura de absorbancia obtenidas después del ensayo de disolución de Glucophage® 850 mg comprimidos recubiertos (medio de disolución pH 1,2). Lima – 2015.

**IQFARMA
CONTROL DE CALIDAD**

Informe Lecturas Avanzadas

Hora Informe	03/11/2015 18:09:01
Método	C:\IQFARMA\ESTABILIDADES 2015\METFORMINA 850 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS\METFORMINA 850 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.MAB
Nombre de Lote	C:\IQFARMA\ESTABILIDADES 2015\METFORMINA 850 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS\MARCA\141135 - pH 1,2 - 20 MINUTOS.BAB
Aplicación	Lecturas Avanzadas 5.0.0.999
Operador	J. CARDENAS

Condiciones del Instrumento

Instrumento	Cary 60
Nº Versión Instrumento.	2,00
Long.de onda (nm)	233,0
Modo Ordenadas	Abs
T Prom (seg)	0,1000
Replicados	1
Media Muestras	Apag.
Comentarios:	GLUCOPHAGE 850 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS LOTE: 141135 MEDIO DE DISOLUCION : SOLUCION AMORTIGUADORA , pH 1,2 ENSAYO: DISOLUCION DE METFORMINA TIEMPO DE MUESTREO : 20 MINUTOS

Informe Cero

Leer	Abs (233,0 nm)
Cero	0,0554

Análisis

Tiempo Colección 03/11/2015 18:09:01

Muestra	F	Lecturas
STD METFORMINA CLORH		0,1626
141135 DIS1		0,0815
141135 DIS2		0,0827
141135 DIS3		0,0916
141135 DIS4		0,0920
141135 DIS5		0,0894
141135 DIS6		0,0850
141135 DIS7		0,1005
141135 DIS8		0,1006
141135 DIS9		0,0934
141135 DIS10		0,0878
141135 DIS11		0,0970
141135 DIS12		0,1021

Leyenda Marcas Resultados

R = Lectura repetida

Anexo 25: Resultados de lectura de absorbancia obtenidas después del ensayo de disolución de metformina genérica 850 mg comprimidos recubiertos (medio de disolución pH 6,8). Lima – 2015.

**IQFARMA
CONTROL DE CALIDAD**

Informe Lecturas Avanzadas

Hora Informe 11/11/2015 4:52:28
Método C:\IQFARMA\ESTABILIDADES 2015\METFORMINA 850 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS\METFORMINA 850 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.MAB
Nombre de Lote C:\IQFARMA\ESTABILIDADES 2015\METFORMINA 850 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS\MARCA\1010205 - pH 6,8 - 15 MINUTOS.BAB
Aplicación Lecturas Avanzadas 5.0.0.999
Operador J. CARDENAS

Condiciones del Instrumento

Instrumento Cary 60
N° Versión Instrumento. 2,00
Long.de onda (nm) 233,0
Modo Ordenadas Abs
T Prom (seg) 0,1000
Replicados 1
Media Muestras Apag.
Comentarios: METFORMINA 850 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
LOTE: 1010205
MEDIO DE DISOLUCION : SOLUCION AMORTIGUADORA , pH 6,8
ENSAYO: DISOLUCION DE METFORMINA
TIEMPO DE MUESTREO : 15 MINUTOS

Informe Cero

Leer Abs (233,0 nm)
Cero 0,0534

Análisis

Tiempo Colección 11/11/2015 4:52:28

Muestra	F	Lecturas
STD METFORMINA CLORH		0,6095
1010205 DIS1		0,6569
1010205 DIS2		0,6768
1010205 DIS3		0,6740
1010205 DIS4		0,6817
1010205 DIS5		0,6796
1010205 DIS6		0,6356
1010205 DIS7		0,6626
1010205 DIS8		0,6765
1010205 DIS9		0,6750
1010205 DIS10		0,6784
1010205 DIS11		0,6781
1010205 DIS12		0,6401

Leyenda Marcas Resultados

R = Lectura repetida

Anexo 26: Resultados de lectura de absorbancia obtenidas después del ensayo de disolución de metformina genérica 850 mg comprimidos recubiertos (medio de disolución pH 4,5). Lima – 2015.

**IQFARMA
CONTROL DE CALIDAD**

Informe Lecturas Avanzadas

Hora Informe 16/11/2015 3:38:12
Método C:\IQFARMA\ESTABILIDADES 2015\METFORMINA 850 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS\METFORMINA 850 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.MAB
Nombre de Lote C:\IQFARMA\ESTABILIDADES 2015\METFORMINA 850 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS\GENERIC01052965 - pH 4,5 - 20 MINUTOS.BAB
Aplicación Lecturas Avanzadas 5.0.0.999
Operador J. CARDENAS

Condiciones del Instrumento

Instrumento Cary 60
Nº Versión Instrumento. 2,00
Long.de onda (nm) 233,0
Modo Ordenadas Abs
T Prom (seg) 0,1000
Replicados 1
Medis Muestras Apag.
Comentarios: METFORMINA 850 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
LOTE: 1052965
MEDIO DE DISOLUCION : SOLUCION AMORTIGUADORA , pH 4,5
ENSAYO: DISOLUCION DE METFORMINA
TIEMPO DE MUESTREO : 20 MINUTOS

Informe Cero

Leer Abs (233,0 nm)
Cero 0,2328

Análisis

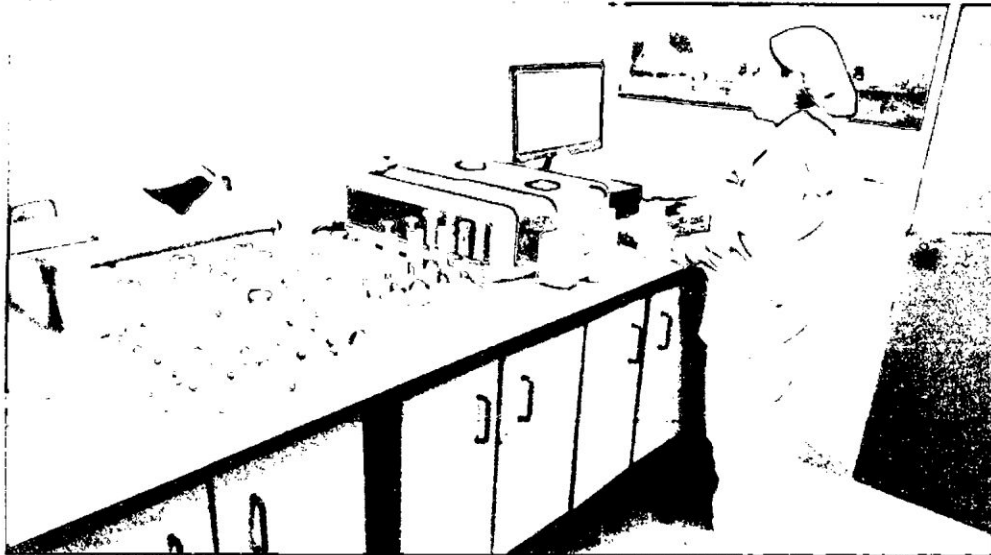
Tiempo Colección 16/11/2015 3:38:12

Muestra	F	Lecturas
STD METFORMINA CLORH		0,5700
1052965 DIS1		0,6387
1052965 DIS2		0,6402
1052965 DIS3		0,6379
1052965 DIS4		0,6385
1052965 DIS5		0,6475
1052965 DIS6		0,6489
1052965 DIS7		0,6500
1052965 DIS8		0,6477
1052965 DIS9		0,6226
1052965 DIS10		0,6204
1052965 DIS11		0,6479
1052965 DIS12		0,6489

Leyenda Marcas Resultados

R = Lectura repetida

Anexo 27: Proceso de lectura de muestras en el espectrofotómetro después del ensayo de disolución. Lima – 2015.



Anexo 28: Matriz de consistencia: "Intercambiabilidad terapéutica entre metformina genérica y el medicamento innovador Glucophage® comprimidos recubiertos de 850 mg. Lima – 2015".

TÍTULO	PROBLEMA	OBJETIVOS	MARCO TEÓRICO	HIPÓTESIS	VARIABLES INDEPENDIENTES	METODOLOGÍA
Intercambiabilidad terapéutica entre metformina genérica y el medicamento innovador Glucophage® comprimidos recubiertos de 850 mg. Lima - 2015.	¿Existirá intercambiabilidad terapéutica entre metformina genérica y el medicamento innovador Glucophage® comprimidos recubiertos de 850 mg?	<p>OBJETIVO GENERAL:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Determinar la intercambiabilidad terapéutica entre metformina genérica y medicamento innovador Glucophage® comprimidos recubiertos 850 mg. <p>OBJETIVOS ESPECÍFICOS:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Evaluar el perfil de disolución de metformina genérica y el perfil de disolución de Glucophage®. - Comparar el perfil de disolución a través del cálculo del Factor de similitud (f_2) 	<p>El informe 937 de la Organización Mundial de la Salud (OMS), recomienda de forma general, realizar a la demostración de equivalencia terapéutica y declaración de intercambiabilidad de todos los productos multifuente y establecer los criterios básicos para la realización de los estudios (<i>in vivo e in vitro</i>) para asegurar la intercambiabilidad de los productos multifuente sin comprometer la seguridad, calidad y eficacia de los productos farmacéuticos.</p> <p>Los estudios de bioequivalencia tienen por objetivo demostrar que dos formulaciones de un mismo principio activo presentan un comportamiento farmacocinético tan semejante que se puede asumir que presentarán, de la misma forma, efectos farmacológicos igualmente semejantes, es decir, son terapéuticamente equivalentes y, por lo tanto, intercambiables.</p> <p>Un medicamento genérico debe ser equivalente al mismo fármaco fabricado por otro laboratorio farmacéutico. Sin embargo, aunque químicamente sean iguales, estos medicamentos pueden variar mucho en su acción farmacológica.</p> <p>Las pruebas de disolución <i>in vitro</i> pueden relacionarse con el desempeño <i>in vivo</i>, tal como la biodisponibilidad. Las comparaciones de los perfiles de disolución tienen cada vez más importancia como un medio de documentar los estudios comparativos de biodisponibilidad, es decir, de bioequivalencia. Una bioexención es el reemplazo o exención de estudios de bioequivalencia <i>in vivo</i> por una prueba <i>in vitro</i>.</p>	<p>Existe intercambiabilidad terapéutica entre metformina genérica y el medicamento innovador Glucophage® comprimidos recubiertos de 850 mg, cuando el factor de similitud (f_2) es mayor o igual a 50.</p>	<p>VARIABLE INDEPENDIENTE</p> <p>E</p> <p>pH</p> <p>Indicador:</p> <ul style="list-style-type: none"> - pH 1,2 - pH 4,5 - pH 6,8 <p>VARIABLE DEPENDIENTE</p> <p>Perfil de disolución.</p> <p>Indicador:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Porcentaje de disolución <p>VARIABLES INTERVINIENTES</p> <p>ES</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tiempo - Temperatura. - Velocidad de agitación. - Volumen del medio de disolución 	<p>Descriptivo.</p> <p>DISEÑO EXPERIMENTAL:</p> <p>Pre - experimental</p> <p>POBLACIÓN: Medicamento genérico (multifuente) de Metformina 850 mg comprimidos recubiertos y el medicamento innovador (referencia) Glucophage® 850 mg comprimidos recubiertos, expandida en las farmacias y boticas de Lima – Perú.</p> <p>MUESTRA: 120 comprimidos recubiertos de metformina 850 mg y 120 comprimidos recubiertos de Glucophage® 850 mg de dos diferentes lotes.</p> <p>Criterio de muestreo: No probabilístico.</p> <p>MÉTODO: 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 38.</p> <p>Se realizará la disolución con doce tabletas por lote y el tiempo de muestreo será en intervalo de 5, 10, 15, 20, 30, 45 y 60 minutos.</p> <p>Se leerán las muestras en espectrofotómetro en comparación con el estándar.</p> <p>ANÁLISIS DE DATOS:</p> <p>El análisis de los resultados y la determinación de la equivalencia terapéutica se realizan mediante los cálculos del factor de similitud f_2, aprobado por la FDA y OMS. Los perfiles se consideran similares cuando el valor de f_2 es mayor o igual a 50.</p>

“Intercambiabilidad terapéutica entre metformina genérica y el medicamento innovador Glucophage® comprimidos recubiertos de 850 mg. Lima – 2015”

Autor: Bach. Jackilin Cárdenas Palomino

Asesor: Mg. Marco Aronés Jara

RESUMEN

Una preocupación mundial es garantizar el acceso de los medicamentos a la población, por lo cual la elaboración de medicamentos genéricos cobra gran importancia, y deben mostrar bioequivalencia con el medicamento innovador para asegurar su intercambio. El presente estudio de investigación fue realizado con el objetivo de determinar la intercambiabilidad terapéutica entre metformina genérica y medicamento innovador Glucophage® comprimidos recubiertos de 850 mg. Se empleó como metodología el ensayo *in vitro*, que consiste en comparar perfiles de disolución de ambos medicamentos en tres distintos medios de disolución (pH 1,2; pH 4,5 y pH 6,8); para la obtención de los resultados se utilizó el modelo de acercamiento independiente: Cálculo del factor de similitud (f_2) según recomendaciones de la OMS y FDA. Para la realización de los perfiles de disolución se cumplió con el requisito de la OMS, ya que la variación del porcentaje de la valoración del principio activo entre el producto de referencia y el producto de prueba no fue mayor a 5%. Se obtuvo como resultado del procedimiento, análisis e interpretación de los datos que el valor del factor de similitud (f_2) fue menor a 50 en los tres medios de disolución; concluyendo que mediante la investigación realizada no existe intercambiabilidad terapéutica entre metformina genérica y el medicamento innovador Glucophage®.

Palabras Clave: Metformina clorhidrato, factor de similitud, intercambiabilidad terapéutica.

"Therapeutic interchangeability between generic and innovative drug metformin Glucophage® 850 mg coated tablets. Lima - 2015"**SUMMARY**

A global concern is to ensure access of medicines to the population, so the development of generic drugs is of great importance, and must demonstrate bioequivalence to the innovator to ensure its exchange. This research study was conducted in order to determine the therapeutic interchangeability between generic and innovative drug metformin Glucophage 850 mg coated tablets. It was used as the *in vitro* test methodology, which involves comparing dissolution profiles of both drugs in three different dissolution media (pH 1,2; pH 4,5 and pH 6,8); Calculation of similarity factor (f_2) as recommended by WHO and FDA: for obtaining results independent model approach was used. To carry out the dissolution profiles it met the requirement of WHO, since the variation in the percentage of the assessment of the active substance between the reference product and the test product was not greater than 5%. It was obtained as a result of the procedure, analysis and interpretation of the data that the value of similarity factor (f_2) was less than 50 in all three dissolution media; by concluding that there is no therapeutic research interchangeability between generic and innovative drug metformin Glucophage®.

Keywords: Metformin hydrochloride, similarity factor, therapeutic interchangeability.

INTRODUCCIÓN

La Diabetes Mellitus es un conjunto de enfermedades metabólicas de etiología y clínica heterogénea, caracterizadas por hiperglucemia como resultado de defectos en la secreción de insulina, la

acción de la misma, o ambas. La Diabetes Mellitus tipo 2, que se caracteriza por la producción insuficiente o resistencia a la insulina, constituye una patología muy prevalente entre las personas maduras y es una patología de elevada

Correspondencia:

Jackilin Cárdenas Palomino: kita_2552@hotmail.com

Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga.

Facultad de Ciencias de la Salud – Av. Independencia s/n

morbimortalidad.¹ Un problema que el médico enfrenta a diario en la práctica asistencial, es la sustitución de medicamentos originales por medicamentos similares o genéricos. Esta modalidad está promovida por las instituciones de salud dado que los beneficios económicos son muy importantes.²

Para la Organización Mundial de la Salud el acceso a los medicamentos se ha convertido actualmente en una parte del derecho de salud fundamental para el ser humano, ya que estos desempeñan un papel crucial en muchos aspectos de la atención de salud; sin embargo, millones de pacientes del mundo no tienen acceso a ellos ya sea por su alto costo, por la falta de profesionales o servicios capacitados para su prescripción, falta de dispensación, o por vivir en lugares apartados.³

Para mejorar el acceso en términos económicos, ha surgido el “medicamento genérico” que corresponde a aquel medicamento similar que ha demostrado a través de estudios de bioequivalencia, poseer la misma calidad en términos de seguridad, como de eficacia respecto al medicamento innovador y que su dispensación es autorizada una vez caducada la patente de este último.⁴

La calidad del fármaco no depende únicamente de la presencia del principio activo, sino que depende de varios procesos particularmente en el caso de formas farmacéuticas sólidas, la absorción se llevará a cabo después de la liberación, desintegración y disolución del fármaco.⁵

Los estudios de bioequivalencia tienen por objetivo demostrar que dos formulaciones de un mismo principio activo presentan un comportamiento farmacocinético tan semejante que se puede asumir que presentarán, de la misma forma, efectos farmacológicos igualmente semejantes, es decir, son terapéuticamente equivalentes y, por lo tanto, intercambiables.⁶

Para la Organización Mundial de la Salud, un producto farmacéutico es intercambiable si ha demostrado ser

equivalente farmacéutico y bioequivalente con el producto innovador, y por lo tanto puede declararse que es terapéuticamente equivalente al mismo.⁷

Un estudio de bioexención es la alternativa al estudio de bioequivalencia *in vivo* por medio de la demostración de equivalencia terapéutica *in vitro* para un grupo de fármacos que cumplen con los requisitos señalados por el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB).⁸

En países vecinos como Argentina, Chile y Brasil la calidad de los medicamentos genéricos se han establecido por la bioequivalencia, resultando la garantía de calidad en la prescripción y dispensación de los mismos en el tratamiento de las enfermedades.⁹

Nuestro papel como Químicos Farmacéuticos especialistas en el medicamento; nos impone el reto de realizar este estudio; para fortalecer nuestras competencias en la dispensación y la capacidad de intercambiar un medicamento genérico con el innovador.⁸ Es importante que el Perú pueda insertarse en este sistema de garantía de calidad en materia de medicamentos genéricos acorde a las propuestas emanadas por la Organización Panamericana de Salud (OPS/OMS), y definir el listado de medicamentos que deben realizar bioequivalencia para ser intercambiables, así como proponer el listado de aquellos medicamentos que no requieren de la bioequivalencia, sino de los estudios de cinética de disolución *in vitro*.⁹

MATERIALES Y MÉTODOS

Muestra

Se realizó un muestreo no probabilístico, teniendo en cuenta los lotes más recientes expendidos en farmacias y boticas de la ciudad de Lima – Perú, se adquirió 120 comprimidos recubiertos de metformina 850 mg de dos diferentes lotes y 120 comprimidos recubiertos de Glucophage® 850 mg de dos diferentes lotes.

Determinación del contenido

Preparación del estándar: Se pesó aproximadamente 50 mg de metformina

Correspondencia:

Jackilin Cárdenas Palomino: kita_2552@hotmail.com
Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga.
Facultad de Ciencias de la Salud – Av. Independencia s/n

clorhidrato estándar de referencia tal cual, se transfirió a un matraz volumétrico de 100 mL, luego se adicionó 70 mL de agua y se sometió a ultrasonido durante 5 minutos; se completó a volumen con agua y se homogenizó. Se transfirió 1 mL de esta solución a un matraz volumétrico de 50 mL, se completó a volumen y finalmente se homogenizó. La concentración nominal de esta solución es 10 µg/mL.

Preparación de la muestra: Se redujo a polvo fino los 20 comprimidos pesados tanto como del medicamento prueba y referencia. Se transfirió una cantidad de polvo equivalente a 100 mg de metformina clorhidrato, a un matraz volumétrico de 100 mL. Se agregó 70 mL de agua, se agitó mecánicamente durante 15 minutos, se llevó a volumen con agua y se homogenizó y se filtró por papel celulosa, desechando los primeros 20 mL del filtrado. Se diluyó 10 mL del filtrado con agua hasta 100 mL y nuevamente se diluyó 10 mL de la solución resultante con agua hasta 100 mL. La concentración nominal de esta solución es 10 µg/mL.

Lectura: Se determinó las absorbancias de las soluciones estándar y muestras en un espectrofotómetro UV/VISIBLE marca Agilent a 232 nm, empleando agua como blanco.

RESULTADOS

Tabla 1: Resultados de contenido de metformina clorhidrato en Glucophage® y metformina genérica 850 mg comprimidos recubiertos. Lima – 2015.

LOTE		Lote 1	Lote 2	Lote 1	Lote 2
Comprimido recubierto		Referencia	Referencia	Prueba	Prueba
M1		823,685	824,446	832,765	833,180
M2		823,713	825,984	832,244	836,559
PROMEDIO (mg/comp.)		823,7	825,2	832,5	834,9
Método	Criterios de aceptación:				
Espectrofotometría y Dispersión de Luz <851>, USP 38	95,0 % - 105 %	96,9 %	97,1 %	97,9 %	98,2 %
Comparación de los contenidos de ambos medicamentos	La diferencia entre los porcentajes obtenidos no debe ser mayor a 5 % (OMS)	-	0,2	1,0	1,3

Elaboración de los perfiles de disolución

Los perfiles de disolución se realizaron con doce unidades de cada lote de los productos a evaluar. Se utilizó un equipo disolutor Electrolab, con las condiciones de la USP 38 y tres medios de disolución buffer pH 1,2; 4,5 y 6,8; volumen de 1000 mL, temperatura 37°C ± 0,5°C aparato II (paletas) USP, a 75 rpm, tiempos de muestreo: 5,10,15,20,30,45 y 60 minutos. Se tomaron alícuotas de 10 mL con reposición de 10 mL. Las lecturas se realizaron en un espectrofotómetro UV/VISIBLE marca Agilent a 233 nm, empleando medios de disolución como blanco.

Después se elaboró la curva porcentaje (%) de disolución vs tiempo para cada medicamento.

Análisis de datos

Para analizar los perfiles de disolución se empleó el modelo matemático independiente: Factor de Similitud (f_2).

$$f_2 = 50 \times \log \left\{ \left[1 + \left(\frac{1}{n} \right) \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2 \right]^{-0,5} \times 100 \right\}$$

Donde:

n: número de tiempos de muestreo.

Rt: promedio del porcentaje disuelto del fármaco de referencia.

Tt: promedio del porcentaje disuelto del fármaco de prueba.

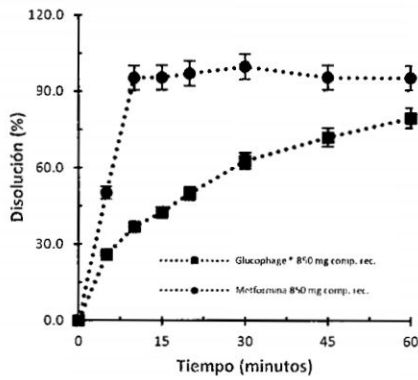


Figura 1: Variación del porcentaje de disolución en función del tiempo de metformina genérica 850 mg comprimidos recubiertos lote 1 vs Glucophage® 850 mg comprimidos recubiertos en medio de disolución a pH 1,2. Lima - 2015.

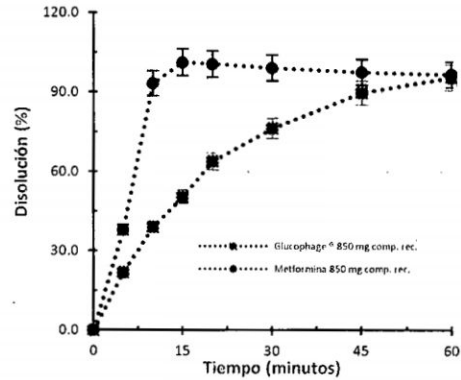


Figura 4: Variación del porcentaje de disolución en función del tiempo de metformina genérica 850 mg comprimidos recubiertos lote 2 vs Glucophage® 850 mg comprimidos recubiertos en medio de disolución a pH 4,5. Lima - 2015.

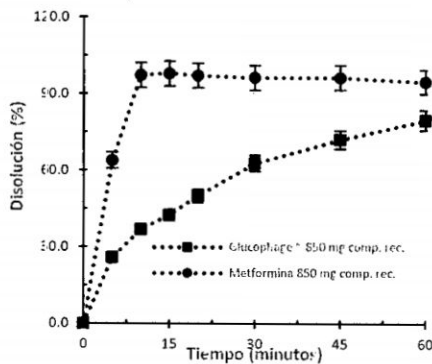


Figura 2: Variación del porcentaje de disolución en función del tiempo de metformina genérica 850 mg comprimidos recubiertos lote 2 vs Glucophage® 850 mg comprimidos recubiertos en medio de disolución a pH 1,2. Lima - 2015.

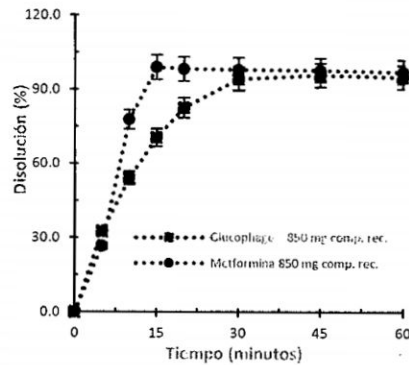


Figura 5: Variación del porcentaje de disolución en función del tiempo de metformina genérica 850 mg comprimidos recubiertos lote 1 vs Glucophage® 850 mg comprimidos recubiertos en medio de disolución a pH 6,8. Lima - 2015.

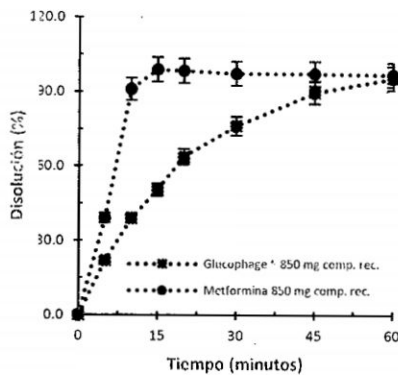


Figura 3: Variación del porcentaje de disolución en función del tiempo de metformina genérica 850 mg comprimidos recubiertos lote 1 vs Glucophage® 850 mg comprimidos recubiertos en medio de disolución a pH 4,5. Lima - 2015.

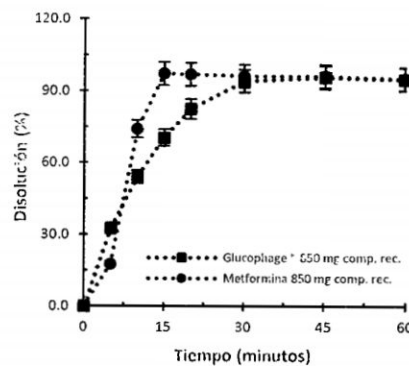


Figura 6: Variación del porcentaje de disolución en función del tiempo de metformina genérica 850 mg comprimidos recubiertos lote 2 vs Glucophage® 850 mg comprimidos recubiertos en medio de disolución a pH 6,8. Lima - 2015.

Correspondencia:

Jackilin Cárdenas Palomino: kita_2552@hotmail.com
 Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga.
 Facultad de Ciencias de la Salud – Av. Independencia s/n

Tabla 2: Factor de similitud (f_2) para dos lotes de metformina genérica 850 mg comprimidos recubiertos y Glucophage® 850 mg comprimidos recubiertos en diferentes medios de disolución. Lima - 2015.

Medicamento prueba	Medicamento referencia	Medio	Factor de similitud (f_2)	Promedio (f_2)	Conclusión
Lote 1	Lote R	pH 1,2	21,311	20,831	NI
Lote 2			20,351		
Lote 1	Lote R	pH 4,5	26,392	25,899	NI
Lote 2			25,405		
Lote 1	Lote R	pH 6,8	42,028	42,439	NI
Lote 2			42,849		

* NI : No existe intercambiabilidad

* 1 : Existe intercambiabilidad

DISCUSIÓN

En realidad, un medicamento genérico es un medicamento que contiene un principio activo ya conocido y previamente desarrollado e inventado por otros. El costo de este tipo de productos debe ser menor que el de sus contrapartidas originales porque su desarrollo y comercialización es mucho más sencilla, puesto que no tiene que demostrar su eficacia y seguridad en largos y costosos ensayos clínicos, dado que ha sido bien establecida por el innovador y por el uso continuado en la práctica clínica. De hecho, los fabricantes de estos medicamentos genéricos sólo tienen que demostrar que su formulación contiene el mismo principio activo que el innovador y que se comporta en el organismo de la misma manera, es decir de manera equivalente.¹⁰

En los últimos años ha aumentado el interés de la comunidad científica, académica, de la industria farmacéutica y las entidades regulatorias en considerar a los productos con principios activos de la clase III (alta solubilidad y baja permeabilidad) según el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica, como candidatos a la exención de estudios de bioequivalencia, teniendo como principal fundamento el hecho de que la etapa limitante en la velocidad de absorción para este tipo de fármacos, es la permeabilidad a través de la membrana intestinal y no la disolución.¹¹

Una prepublicación realizada en noviembre del 2015 con título “Reglamento que regula la

intercambiabilidad de medicamentos”,¹² podría exigir en el Perú evidenciar la equivalencia terapéutica para medicamentos que pretendan la obtención del registro sanitario, dando fin a la vigilancia sanitaria a través del control de calidad post registro.¹³

Según los resultados de control de calidad de metformina genérica 850 mg comprimidos recubiertos y el medicamento innovador Glucophage® 850 mg comprimidos recubiertos, empleando el método referenciado por la USP, una de las pruebas que se realizó fue la valoración del principio activo en el medicamento de referencia y el medicamento de prueba; cumpliendo con las especificaciones de calidad de la USP (entre 95% y 105%). Para la realización de los perfiles de disolución se cumplió con el requisito de la OMS, ya que la variación del porcentaje de la valoración del principio activo (metformina clorhidrato) entre el producto de referencia y el producto de prueba no fue mayor a 5% (Ver Tabla1).

En la Figura 1 y 2, podemos observar que el medicamento de prueba evaluado con medio de disolución pH 1,2 alcanza más del 85% de principio activo disuelto a los 10 minutos de iniciado el ensayo, mientras que el medicamento de referencia no logra alcanzar este porcentaje de disolución durante el tiempo que duró el ensayo (60 minutos). En la investigación “Equivalencia terapéutica de tabletas de diazepam dispensadas en la ciudad de Ica – 2012”, se encontró que el diazepam presenta una disolución rápida a pH 1,2 lo

Correspondencia:

Jackilin Cárdenas Palomino: kita_2552@hotmail.com

Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga.

Facultad de Ciencias de la Salud – Av. Independencia s/n

cual confirmaría que pertenece a la clase I del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica y sería considerado como candidato a un estudio de bioequivalencia.¹⁴ Así mismo en la investigación “Bioequivalencia *in vitro* de tabletas de propranolol 40 mg multifuente e innovador, Trujillo – 2013”, se observa que el medicamento genérico alcanza más del 85% de principio activo disuelto en pH 1,2 a los 6 minutos de iniciado en ensayo de disolución, mientras que el medicamento innovador no logra alcanzar este porcentaje durante el tiempo que se realizó el ensayo de disolución (60 minutos).¹⁵ Para Soto Y., en su tesis “Intercambiabilidad terapéutica entre Atomoxetina genérica y el medicamento innovador Strattera®, Ayacucho – 2012”; en las pruebas de disolución observa que tanto para el medicamento de referencia como el medicamento de prueba aparentemente presentan una mejor cinética de disolución con medio de disolución pH 1,2 logrando liberar más del 85% del ingrediente farmacéutico activo en 20 minutos, lo que indica que el medicamento podría presentar una mayor velocidad de disolución a nivel del estómago.¹⁶ Estas diferencias observadas con respecto al porcentaje de disolución estarían relacionadas con los factores fisicoquímicos que influyen directamente en la velocidad de disolución, entre los que se encuentra el pH del medio de disolución.^{5,17} Debido a que la mayor parte de los fármacos son ácidos o bases débiles, el pH constituye un factor determinante en la solubilidad del principio activo.⁵ Se ha reportado que la solubilidad de metformina clorhidrato en agua es alta en el rango de pH de 1,0 a 6,8 a 37°C.^{11, 18}

Así mismo en la Figura 3 y 4 evaluados con medio de disolución pH 4,5; el medicamento de prueba alcanza un porcentaje de principio activo disuelto mayor al 85% a los 10 minutos de iniciado el ensayo, mientras que el medicamento de referencia logra alcanzar este porcentaje a los 45 minutos, lo cual evidencia que existe una clara diferencia de disolución del principio activo entre el

medicamento de prueba y de referencia. En el desarrollo de los perfiles de disolución de diazepam, entre sus muestras presentó un medicamento genérico denominado como C de procedencia nacional, el cual evidenció una lenta disolución a pH 4,5 y 6,8 en comparación con los otros medicamentos evaluados, considerándose que la variación podría deberse a los diferentes excipientes empleados en la formulación de las tabletas.¹⁴ En la evaluación de los perfiles de disolución a pH 4,5 y 6,8 de las tabletas de propranolol 40 mg e Inderal® 40 mg, presentan que los porcentajes de disolución alcanzados fueron mayor al 85% a los 30 minutos para el medicamento genérico (propranolol 40 mg tabletas).¹⁵ Para atomoxetina genérica y el medicamento innovador Strattera® la liberación se ve retrasada a pH 4,5 y 6,8, lo que indica que aparentemente existe una reacción que provoca el ligero retraso en la liberación del principio activo.¹⁶

En la Figura 5 y 6 se observa que los resultados evaluados con medio de disolución pH 6,8 el medicamento de prueba alcanza más del 85% de principio activo disuelto a los 15 minutos; también se puede ver que el medicamento de referencia alcanza a los 30 minutos, más del 85% de principio activo disuelto. Si se compara con la liberación del principio activo en medio de disolución pH 1,2: la liberación no se ve retrasada con medio de disolución pH 6,8. En la investigación “Estudio de bioequivalencia del ibuprofeno 400 mg tabletas”, los resultados obtenidos del perfil de disolución se evidenciaron que tanto para la formulación de referencia como para el multifuente el porcentaje liberado en el medio de disolución pH 6,8 fue superior al 85% a los 30 minutos, cumpliendo con las exigencias de la clase I de la Clasificación Biofarmacéutica (disolución rápida) Además el hecho que a los 15 minutos el porcentaje liberado sea superior a 85% no fue necesario aplicar el modelo independiente factor de similitud f_2 (disolución muy rápida según BCS).¹³

Estos resultados observados en la investigación podrían ser indicativo de la

Correspondencia:

Jackilin Cárdenas Palomino: kita_2552@hotmail.com
Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga.
Facultad de Ciencias de la Salud – Av. Independencia s/n

influencia de los factores farmacotécnicos como son los procesos fisicoquímicos en la liberación del fármaco; para que un principio activo pueda absorberse, se ha de producir en primer término su liberación de la forma de dosificación sólida que lo contiene, en un conjunto de procesos que conducen a la disolución del fármaco. El proceso de disolución implica una serie de etapas fisicoquímicas intermedias: humectación, hinchamiento, capilaridad, solubilidad y difusión. Tras la humectación de la forma farmacéutica la mayoría de las formas de dosificación convencionales sufren un proceso de desintegración previo a la disolución del fármaco. Cuando se trata de comprimidos, debe tenerse en cuenta que se consideran dos periodos de tiempo: el requerido para que se produzca la penetración del medio de disolución en los poros y otro para que se produzca la desintegración de la forma farmacéutica. Tras la desintegración de la forma farmacéutica, el fármaco contenido en ella queda expuesto al medio de disolución al medio de disolución, con lo que se produciría la humectación del principio activo y su posterior disolución en el medio circundante.¹⁷

La Ley 29459, Ley de productos farmacéuticos, dispositivos médicos y productos sanitarios solicita información contenida en el inserto para el paciente: Ingrediente farmacéutico activo en forma cualitativa y cuantitativa y excipiente en forma cualitativa, para cada presentación de la especialidad farmacéutica.¹⁹ Cabe resaltar que el producto de prueba presenta este requisito, mas no el producto de referencia.

La información de excipientes en el inserto para el producto de prueba metformina genérica 850 mg comprimidos recubiertos son: celulosa microcristalina, almidón glicolato de sodio, povidona, estearato de magnesio, hipromelosa, talco, propilenglicol, dióxido de titanio; para el producto de referencia Glucophage® 850 mg comprimidos recubiertos los excipientes son: povidona, estearato de magnesio, hipromelosa.¹⁸ La diferencia de los excipientes en la formulación de los

productos podría ser un factor que influye en la velocidad de disolución.

En el estudio “Bioequivalencia *in vitro* de tabletas de propranolol 40 mg tabletas multifuente innovador”, las tabletas de Inderal® presentan recubrimiento pelicular, no siendo así para el propranolol 40 mg medicamento genérico; el polímero utilizado es la hidroxipropilmetilcelulosa (hipromelosa), forma películas que se posan por procedimientos mecánicos y son relativamente fáciles de aplicar. La película resultante puede ser transparente o coloreada con pigmentos autorizados. Este polímero es soluble en medios acuosos, incrementándose su solubilidad a pH mayores a 3. Es por esta razón que la liberación del clorhidrato de propranolol desde la tabletas de Inderal® en el medio de disolución HCl 0,1 N pH 1,2 es reducida alcanzando tan solo 51% aproximadamente en 30 minutos.¹⁵

En los resultados observados de los perfiles de disolución de metformina y Glucophage® en medio de disolución pH 1,2 se presentan diferencias debido a que el medicamento de prueba logró alcanzar más del 85% aproximadamente de principio activo disuelto a los 10 minutos de iniciado el ensayo mientras que el medicamento de referencia no logró alcanzar este porcentaje durante el tiempo que duró el ensayo; por lo cual la hidroxipropilmetilcelulosa (hipromelosa) no sería un factor que afecte la disolución ya que está presente en la composición de ambas formulaciones. Pero lo expresado anteriormente podría atribuirse a los factores dependientes de la formulación; se ha puesto en manifiesto que las propiedades de liberación de los fármacos, a partir de las formas farmacéuticas que los contienen, pueden ser alterados significativamente cuando se mezclan con excipientes durante el proceso de fabricación; esta alteración se refleja en la variación de la velocidad de disolución y, por consiguiente, la elección de los excipientes adecuados así como su composición en la fórmula se convierten en factores de gran importancia tanto mayor cuanto menores sean la solubilidad del fármaco y su proporción dentro de la

Correspondencia:

Jackilín Cárdenas Palomino: kita_2552@hotmail.com
Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga.
Facultad de Ciencias de la Salud – Av. Independencia s/n

misma. Factores dependientes de la formulación, tales como la dosificación, su diseño, las características, y la composición cualitativa y cuantitativa de los componentes inactivos en la fórmula pueden tener efecto significativo sobre la biodisponibilidad de los fármacos.¹⁷

Los excipientes pueden afectar la velocidad y la extensión de la absorción y es por ello que la FDA incluye este tema como uno de los aspectos a tener en cuenta al momento de solicitar la exención de estudios de bioequivalencia *in vivo*, a la vez que recomienda que cuando en la formulación se empleen nuevos excipientes o excipientes ya aprobados por la FDA pero en cantidades considerablemente diferentes a las comúnmente usadas, se debe documentar mediante estudios *in vivo* la ausencia de impacto en la biodisponibilidad del fármaco.²⁰

Soto Y., realizó la comparación de los excipientes presentes en la fórmula cualitativa de las formulaciones de Atomoxetina 40 mg cápsulas genérica y el medicamento innovador Strattera® 40 mg cápsulas, la cual consta de diferentes excipientes, cada una de ellas cumpliendo su respectiva función en cada formulación, sin embargo aparentemente ello no intervino desfavorablemente en el proceso de liberación del principio activo en el medio de disolución.¹⁶

La investigación “Estudio comparativo de la liberación *in vitro* de metformina, a partir de dos productos multifuente de liberación inmediata, comercializados en Colombia”. genera como resultado del presente estudio que los medicamentos B y C (multifuente) no son similares al producto de referencia (A) a través de la comparación *in vitro* de los perfiles de disolución aplicando los factores f_1 y f_2 recomendados por la FDA, dichos resultados aportan información a la discusión ya existente sobre bioexención para fármacos con clasificación biofarmacéutica tipo III y merecen ser analizados con mayor detalle en fases posteriores a fin de determinar los efectos relevantes que puedan estar ejerciendo los auxiliares de formulación presentes en los

productos evaluados sobre la disolución y, por tanto, sobre la absorción, en un rango de pH fisiológico. Los resultados de dichos estudios muestran que la velocidad de liberación del fármaco puede verse afectada por los componentes de la formulación, así como por el método de fabricación del producto.¹¹

Los factores tecnológicos también influyen de manera significativa en la disolución de los comprimidos, entre éstos se puede mencionar: recubrimiento de los comprimidos, procedimiento de fabricación, tamaño de granulo, fuerza de compresión, etc.⁵

Para Cid E. los coadyuvantes empleados en la preparación de la formulación de formas farmacéuticas sólidas, así como los procesos de fabricación (mezcla, granulación, fuerza de compresión, etc.) pueden ejercer muy diversos efectos sobre las características de disolución de los principios medicamentosos contenidos en ellas. De todas las formas farmacéuticas, los comprimidos son los que suelen presentar más a menudo problemas de disolución debido a su complejidad en cuanto a componentes y procesos a que debe recurrirse para obtener una forma farmacéutica aceptable.⁵ Factores como el efecto de las condiciones de fabricación; muchos de los procesos utilizados normalmente en la fabricación de formas sólidas pueden afectar de forma importante a la velocidad de disolución de los principios activos. Factores como el método de granulación, que puede afectar el tamaño, densidad y humedad de los gránulos obtenidos, la fuerza empleada en la compresión de los gránulos para obtener comprimidos o la formación del “taco” en el caso de las cápsulas, los procesos de mezclado, o incluso los distintos tipos de máquina empleados pueden contribuir de forma significativa a conformar las características del producto final obtenido.¹⁷ Otro factor es el efecto de las condiciones de reposición; el efecto del almacenamiento sobre la velocidad de disolución se ha demostrado que están fuertemente influenciados por la formulación. Uno de los principales factores que influyen, durante el

Correspondencia:

Jackilín Cárdenas Palomino: kita_2552@hotmail.com
Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga.
Facultad de Ciencias de la Salud – Av. Independencia s/n

almacenamiento, en el comportamiento de la disolución de fármacos formulados en comprimidos, es la humedad del granulado antes de la compresión y la sensibilidad a la humedad de los distintos excipientes que entran a formar parte de la formulación del comprimido.¹⁷ La velocidad de disolución en comprimidos con un contenido inicial elevado de humedad es más lenta que en comprimidos que tienen una humedad inicial menor. El envejecimiento en condiciones de elevada humedad, independientemente del contenido inicial de humedad, produce un descenso en la dureza, velocidad de disgregación y velocidad de disolución.¹⁷ Las propiedades de los agentes aglutinantes utilizados en la formulación son otro factor a tener en cuenta respecto a la influencia que el envejecimiento ejerce sobre la velocidad de disolución.^{16 17}

Los estudios de preformulación y un buen diseño de la formulación teniendo en cuenta los factores tecnológicos comentados, son la base para que el fármaco, contenido en la forma farmacéutica elaborada, presente una velocidad de disolución adecuada para obtener biodisponibilidad óptima, tanto en velocidad como en magnitud.¹⁷

El modelo estadístico empleado para la interpretación de los resultados de la investigación es el Modelo de acercamiento independiente que emplea el cálculo del factor de similitud (f_2); muestra como resultado de la comparación de los perfiles de disolución del producto de prueba metformina genérica 850 mg comprimidos recubiertos y el producto de referencia Glucophage® 850 mg comprimidos recubiertos en cada uno de los tres medios de disolución donde el factor de similitud (f_2) es menor a 50 (Ver Tabla 2); con el siguiente detalle : medio de disolución pH 1,2 : $f_2= 21 < 50$; pH 4,5: $f_2= 26 < 50$ y pH 6,8: $f_2= 42 < 50$. Se concluye demostrando que la metformina clorhidrato 850 mg comprimidos recubiertos medicamento de prueba no es equivalente terapéutico al medicamento de referencia de referencia Glucophage® 850 mg comprimidos

recubiertos. Por lo cual se establece que no existe intercambiabilidad terapéutica entre estos dos medicamentos. Por esta razón una de las consideraciones generales de una bioexención que está basada en el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica debe evaluar los riesgos que existen antes de una decisión de bioexención;²⁰ también cabe mencionar que la FDA considera a la Clase I para una bioexención y la OMS a las Clases I, II y III.⁶

El modelo de acercamiento independiente también ha sido empleado por Soto Y., presentando el siguiente detalle: Medio con pH 1,2: $f_2=92>50$, medio con pH 4,5: $f_2=92>50$ y medio con pH 6,8: $f_2=91>50$; por lo que determinó que la Atomoxetina 40 mg cápsulas es equivalente terapéutico al medicamento innovador Strattera® 40 mg cápsula, estableciendo así intercambiabilidad terapéutica entre estos dos medicamentos.¹⁶

Alva P, et al.; también emplearon este modelo matemático dando como resultado que el f_2 es menor a 50 para los tres medios de disolución empleados en este estudio y por lo cual determinó que el propranolol 40 mg tabletas e Inderal® 40 mg tabletas no son bioequivalentes *in vitro*.¹⁵

Los medicamentos genéricos y/o multifuente por su bajo costo son los más accesibles para la población en el Perú, pero no podemos confiar en que sean de calidad, seguros y eficaces sin estudios que avalen la intercambiabilidad terapéutica de los mismos; es por ello que surge la importancia de realizar investigaciones; y exigir a la autoridad el cumplimiento del proyecto propuesto por la Autoridad Nacional de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios que a la fecha se encuentra prepublicada.

Un claro ejemplo de que este proyecto funciona se dio en el vecino país de Brasil, que aunque les tomo más de diez años en adaptarse, hoy en día pone en el mercado medicamentos multifuente y/o genérico que mediante estudios demuestran intercambiabilidad terapéutica con su respectivo innovador; los cuales son comercializados a bajo costo.

Correspondencia:

Jackilin Cárdenas Palomino: kita_2552@hotmail.com
Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga.
Facultad de Ciencias de la Salud – Av. Independencia s/n

REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

1. Sociedad peruana de endocrinología. Guía peruana de diagnóstico, control y tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. 1ª ed. Edit. Mujica y Asociados S.A.C. Lima. 2008. [Acceso 15 de enero del 2016]. Disponible desde: <http://www.endocrinoperu.org/pdf/Guia%20Peruana%20de%20Diagnostico%20Control%20y%20Tratamiento%20de%20la%20Diabetes%20Mellitus%202008.pdf>
2. Di Maio R. y Moreale J. Entendiendo los estudios de bioequivalencia. Biomedicina [Revista en internet] 2012. [Acceso 15 de enero del 2016]; 7(2): 6-14. Disponible desde http://www.um.edu.uy/docs/entendiendo_los_estudios.pdf
3. Organización mundial de la salud. Cómo desarrollar y aplicar una política farmacéutica nacional. Ginebra. 2002. [Acceso 13 de enero del 2016]; 6: 1-6. Disponible desde: <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s4871s/s4871s.pdf>
4. Saavedra I, Iturriaga V, Ávila L, Quiñonez L. Estudios de bioexención *in vitro* para establecer bioequivalencia de medicamentos. Junio 2011. Universidad de Chile. Santiago. [Acceso 24 de setiembre del 2015] Disponible desde: http://repositorio.uchile.cl/bitstream/handle/2250/129058/Saavedra_et_al_2011-articulo.pdf?sequence=1&isAllowed=y
5. Cid, E. Control de calidad biofarmacéutico de medicamentos. 1ª ed. Chile: Edit. Boligraf Ltda; 1993.
6. Farmacopea de los Estados Unidos de América 38 – Formulario Nacional 33. EE.UU. 2015.
7. World Health Organization. Who Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. WHO Technical Report Series 937. Fortier Report. Geneva. 2006. [acceso 20 de julio del 2015]. Disponible desde: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43443/1/WHO_TRS_937_eng.pdf
8. Storpirtis S. Bioequivalencia de medicamentos: aspectos científicos y regulatorios. Farma & Cosmética. Febrero 2016. 1(01): pp. 6-9.
9. Placencia M. La bioequivalencia como requisito de calidad de los medicamentos genéricos/multifuentes: Estudios comparativos entre países latinoamericanos [tesis para optar el título de Químico Farmacéutico]. Lima. Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2010.
10. Laosa O, Guerra P, López J, Mosquera B, Frías J. Estudios de bioequivalencia: la necesidad de establecer la fiabilidad de los medicamentos genéricos. Diciembre 2009. [Acceso 15 de agosto del 2015]. Disponible desde: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rins/v26n4/a19v26n4>
11. Pérez M, Orobio Y, Baena Y. Estudio comparativo de la liberación *in vitro* de metformina, a partir de dos productos multifuente de liberación inmediata, comercializados en Colombia. [Maestría en Ciencias Farmacéuticas] Cali. Universidad Nacional de Colombia. 2013. [Acceso 15 de junio del 2015] Disponible desde: <http://www.scielo.org.co/pdf/rccqf/v42n2/v42n2a02.pdf>
12. Aprueban reglamento que regula la intercambiabilidad de medicamentos. 06 noviembre del 2015. [Acceso 28 de noviembre del 2015]. Disponible desde: http://www.digemid.minsa.gob.pe/Upload/UpLoaded/PDF/Publicaciones/DocumentosConsulta/P08_2015-11-11_Proyecto_%20intercambiabilidad_medicamentos.pdf
13. Villalva O, Grande M, Ortiz J, Isasi J, Yantas D, Fiestas V. Estudio de bioequivalencia del ibuprofeno 400 mg tabletas. Centro Nacional de Control de Calidad. Lima. Perú. Rev Perú Med Exp Salud pública. 2007; 24 (4). [Acceso 18 de junio del 2015] Disponible desde: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rins/v24n4/a06v24n4.pdf>

Correspondencia:

Jackilin Cárdenas Palomino: kita_2552@hotmail.com
 Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga.
 Facultad de Ciencias de la Salud – Av. Independencia s/n

14. Herrera O, Grande M. Equivalencia terapéutica de tabletas de diazepam dispensadas en la ciudad de Ica, Perú. *Rev Med Hered. (Perú)*. 2012; 23(3). [Acceso 18 de junio del 2015] Disponible desde: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rmh/v23n3/v23n3a02.pdf>
15. Alva P, Ruidíaz D, Quiliche J, Sánchez Y. Bioequivalencia *in vitro* de tabletas de propranolol 40 mg tabletas multifuente e innovador. Universidad Nacional de Trujillo. Trujillo, Perú. *Revista Farmacia*. 2013; 1(2).
16. 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.
17. Doménech J, Martínez J, Plá J. *Biofarmacia y Farmacocinética*. Vol. II. México: Edit. Síntesis, S.A. 2008.
18. GLUCOPHAGE® (Metformin hydrochloride tablets). [Acceso 20 de marzo del 2016]. Disponible desde: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=4a0166c7-7097-4e4a-9036-6c9a60d08fc6>
19. Yasir M, Asif M, Kumar A, Aggarwal A, Biopharmaceutical classification 1. System: An account, *International Journal of PharmTech Research*, 2(3), 1681 (2010)
20. Food and Drug Administration. Guía para la industria: Exención para los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia *in vivo* para formas posológicas orales solidas de liberación inmediata en base a un Sistema de Clasificación Biofarmacéutica. E.E. U.U. Centro de Evaluación e Investigación de Fármacos [Internet] 2000. [Acceso 19 de julio del 2015]. Disponible desde: <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm201453.htm>