

**UNIVERSIDAD INCA  
GARCILASO DE LA VEGA**



**FACULTAD DE CIENCIAS  
FARMACÉUTICAS  
Y BIOQUÍMICA**

**“EQUIVALENCIA FARMACÉUTICA IN VITRO DE LOS  
MEDICAMENTOS MULTIFUENTES DE ÁCIDO ACETILSALICÍLICO  
DISPONIBLES EN EL PERÚ”**

Tesis para optar el Título Profesional de Químico Farmacéutico y  
Bioquímico

**TESISTA:**

Br: Alexis Tito Ynca

**ASESOR:**

Dra. Q.F. Maritza Galine Ruíz Sanchez

**Fecha de Sustentación: 06 de Diciembre del 2017**

**LIMA – PERÚ  
2017**

**TÍTULO:**

**“EQUIVALENCIA FARMACÉUTICA IN VITRO DE LOS  
MEDICAMENTOS MULTIFUENTES DE ÁCIDO ACETILSALICÍLICO  
DISPONIBLES EN EL PERÚ”**

## **DEDICATORIA**

### **A Dios:**

Por haberme permitido llegar hasta este punto y haberme dado salud para lograr mis objetivos, además de su infinita bondad y amor.

### **A mi Madre:**

Por haberme apoyado en todo momento, por sus consejos, sus valores, por la motivación constante que me ha permitido ser una persona de bien, pero más que nada, por su amor.

### **A mi Padre:**

Por los ejemplos de perseverancia y constancia que lo caracterizan y que me ha infundado siempre, por el valor mostrado para salir adelante y por su amor.

## **AGRADECIMIENTO**

Por su gran apoyo y motivación para la culminación de nuestros estudios profesionales y para la elaboración de esta tesis; al Químico Farmacéutico Neuman Mario Pineda Pérez por su apoyo ofrecido en este trabajo, por su tiempo compartido y por impulsar el desarrollo de nuestra formación profesional.

Finalmente, a los maestros, aquellos que marcaron cada etapa de nuestro camino universitario, y que me ayudaron en asesorías y dudas presentadas en la elaboración de la tesis.

# ÍNDICE GENERAL

Dedicatoria

Agradecimientos

Índice de Tablas

Índice de Figuras

Índice de Anexos

Resumen

Abstract

Introducción ..... 1

**CAPÍTULO I. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA..... 2**

1.1. Descripción de la realidad problemática ..... 2

1.2. Identificación y formulación del problema ..... 3

1.2.1. Problema general ..... 3

1.2.2 Problemas específicos ..... 4

1.3. Objetivos de la investigación ..... 4

1.3.1. Objetivo general ..... 4

1.3.2. Objetivos específicos ..... 4

1.4. Justificación de la investigación ..... 4

1.5. Limitaciones de la investigación..... 5

**CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO ..... 6**

2.1. Antecedentes de la investigación..... 6

2.1.1. Antecedentes nacionales ..... 6

2.1.2. Antecedentes internacionales ..... 9

2.2. Bases legales ..... 19

2.2.1. Normas nacionales ..... 19

2.2.2. Normas internacionales ..... 24

2.3. Bases teóricas ..... 27

2.3.1. Equivalencia terapéutica ..... 28

2.3.2. Equivalencia farmacéutica..... 29

2.3.3. Medicamento innovador ..... 30

2.3.4. Medicamento de marca ..... 30

2.3.5. Medicamento genérico .....	30
2.3.6. Ácido acetil salicílico disponibles en el Perú 2017 en Concentración de 500 mg tabletas .....	31
2.4. Formulación de hipótesis .....	44
2.4.1. Hipótesis general .....	44
2.4.2. Hipótesis específicas .....	44
2.5. Operacionalización de variables e indicadores .....	45
2.6. Definición de términos básicos .....	46
 <b>CAPITULO III. METODOLOGÍA .....</b>	<b>49</b>
3.1. Tipo de investigación .....	49
3.2. Diseño de la investigación .....	49
3.3. Población y muestra de la investigación .....	51
3.4. Técnicas e instrumentos de recolección de datos .....	51
3.5. Técnicas para el procesamiento de datos .....	51
 <b>CAPITULO IV. PRESENTACIÓN Y ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS .....</b>	<b>52</b>
4.1. Resultados de datos .....	52
4.2. Discusión y resultados .....	57
 <b>CAPÍTULO V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES .....</b>	<b>60</b>
5.1. Conclusiones .....	60
5.2. Recomendaciones .....	61
 Referencias Bibliográficas .....	62

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla N° 01	Normativas disponibles en el Perú referente a medicamentos y aseguramiento de su calidad	21
Tabla N° 02	Especificaciones de la tableta de ácido acetil salicílico	31
Tabla N° 03	Medicamentos utilizados en el estudio	52
Tabla N° 04	Especificaciones técnicas de las tabletas de Ácido acetil salicílico 500 mg	53
Tabla N° 05	Resultado de ensayos de tabletas con Ácido Acetilsalicílico	53
Tabla N° 06	Recolección de datos muestra A	66
Tabla N° 07	Recolección de datos muestra B	67
Tabla N° 08	Recolección de datos muestra C	68
Tabla N° 09	Recolección de datos muestra D	69
Tabla N° 10	Ensayo de dureza	70
Tabla N° 11	Ensayo de peso	71
Tabla N° 12	Ensayo de desintegración	72
Tabla N° 13	Ensayo de friabilidad	73

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura N° 01	Esquema de puntos que componen un estudio de BE	33
Figura N° 02	Cascada antiinflamatoria en la que interfiere el AAS	41
Figura N° 03	Estructura del ácido acetil salicílico	41
Figura N° 04	Diámetro de las tabletas de ácido acetil salicílico	54
Figura N° 05	Espesor de las tabletas de ácido acetil salicílico	54
Figura N° 06	Peso de las tabletas de ácido acetil salicílico	55
Figura N° 07	Dureza de las tabletas de ácido acetil salicílico	55
Figura N° 08	Desintegración de las tabletas de ácido acetil salicílico	56
Figura N° 09	Friabilidad de las tabletas de ácido acetil salicílico	56
Figura N° 10	Determinación de peso	75
Figura N° 11	Determinación de Friabilidad	76
Figura N° 12	Determinación de Dureza	77
Figura N° 13	Determinación de la Desintegración	78



## ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo N° 1	Tablas .....	66
Anexo N° 2	Matriz de Consistencia .....	74
Anexo N° 3	Testimonios fotográficos .....	75

## RESUMEN

Desde el mensaje del 28 de julio del 2015 cuando el presidente Ollanta Humala Tasso, se dirigió a la nación y comunicó que en el Perú se realizarían estudios de bioequivalencia a los medicamentos, nada o muy poco se ha hecho a este respecto, es por eso que en este estudio se pretende demostrar la equivalencia farmacéutica en medicamentos de la familia de los salicilatos. El Objetivo del estudio pretende evaluar la equivalencia farmacéutica in vitro de los medicamentos multifuentes de Ácido Acetilsalicílico que están disponibles en el Perú. La metodología usada fue los parámetros correspondientes por la farmacopea de los Estados Unidos para las formas farmacéuticas sólidas, evaluando los parámetros físicos de las tabletas, tales como variación de “peso, dureza, desintegración, friabilidad”. El Autor analizó tres veces cada uno de los multifuentes. El producto innovador fue el referente en la investigación analizándose 3 productos multifuentes: dos genérico y uno comercial, los cuales fueron adquiridos en oficinas farmacéuticas de Lima-Metropolitana. La justificación es el uso masivo del ácido acetil salicílico lo que obliga a tener la certeza que estos fármacos sean equivalentes farmacéuticos y no cause ningún tipo de daño en la salud del paciente. Los Resultados obtenidos del estudio permitieron demostrar que estas formas farmacéuticas tienen similitud en cuanto a los parámetros, cumpliendo estos con las especificaciones oficiales. Los valores obtenidos están dentro de los promedios aceptados para formulaciones orales de ácido acetil salicílico de 500mg. Con el estudio se concluye que los medicamentos multifuentes de Ácido Acetilsalicílico tabletas de 500mg, que se comercializan en el Perú con equivalentes farmacéuticos, ya que cumplen con las especificaciones técnicas descritas en la farmacopea 38.

**Palabras Clave:** Ácido Acetilsalicílico, equivalencia farmacéutica, medicamentos multifuente, medicamento comercial, medicamento genérico.

## ABSTRACT

From the message of July 28, 2015, when President Ollanta Humala Tasso addressed the nation and announced that in Peru bioequivalence studies would be carried out on medicines, nothing or very little has been done in this respect, that is why. That in this study it is tried to demonstrate the pharmaceutical equivalence in medicines of the family of the salicylates. The objective of the study is to evaluate the in vitro pharmaceutical equivalence of acetylsalicylic acid multifuent medications available in Peru. The methodology used was the corresponding US Pharmacopeia parameters for solid dosage forms, evaluating physical and chemical characteristics of the tablets, such as weight variation, hardness, disintegration, friability. The Author analyzed three times each of the multifuentes. The innovative product was the referent in the research, analyzing 3 multifuentes products: two generic and one commercial, which were acquired in pharmaceutical offices of Lima-Metropolitan. The justification is the massive use of Acetyl Salicylic Acid which forces them to have the certainty that these drugs are pharmaceutical equivalents and do not cause any type of damage to the health of the patient. The results obtained from the comparative analysis of the products, allowed to show marked similarity in terms of the parameters, fulfilling these with the official specifications. The values obtained are within the averages accepted for oral formulations of acetyl salicylic acid of 500 mg. Concluding that multifuentes Acetyl Salicylic Acid tablets 500mg tablets, which are marketed in Peru with pharmaceutical equivalents, since they comply with the technical specifications described in the pharmacopoeia 38.

**Keywords:** Acetyl salicylic acid, pharmaceutical equivalence, multifoying drugs, commercial medicine, generic medicine.

## INTRODUCCIÓN

La idea errónea de que un medicamento de marca es mejor que un medicamento genérico, es un debate que viene siendo ampliamente tratado en foros y simposios por profesionales de la salud. La aparición de problemas relacionados con los medicamentos, ha motivado la implementación de normas para mejorar la calidad de los productos farmacéuticos y el Químico Farmacéutico desde su rol de investigador, debe proporcionar la respuesta tan esperada por la población para usar sin ningún miedo y restricción los medicamentos genéricos o bioequivalentes.

Según lo mencionado por el presidente Ollanta Humala en su mensaje a la nación en el 2015, es necesario realizar estudios de bioequivalencia a los medicamentos, para garantizar a la población productos de calidad que van a consumir. (El comercio 29-07-2015). Según la Organización mundial de la Salud OMS “Los equivalentes farmacéuticos están definidos como aquellos productos que contienen las mismas cantidades de principio activo, en la misma forma farmacéutica, están destinados a ser administrados por la misma vía y cumplen con estándares de calidad idénticos o comparables”, por lo tanto, deben ser seguros y confiables (OMS. Cómo desarrollar y aplicar una política farmacéutica nacional. 2. Ed. Ginebra, 2002)

En la presente investigación en el capítulo I se plantea el problema y los objetivos de la investigación, así como la justificación y la viabilidad.

En el capítulo II se toman en cuenta los antecedentes y bases teóricas de la investigación y se procede a formular la hipótesis, definiendo los términos básicos. En el capítulo III trata de la metodología de investigación, el diseño, la población y las técnicas estadísticas para la realización de esta investigación. En el capítulo IV se presentan y analizan los resultados, así como la discusión de los mismos. En el capítulo V se mencionan las conclusiones a las cuales se llegan en la investigación y se dan algunas recomendaciones.

# **CAPÍTULO I**

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

### **1.1. DESCRIPCIÓN DE LA REALIDAD PROBLEMÁTICA**

En el Perú existe una institución que vela por la calidad de los medicamentos y la seguridad de los mismos hacia la población que es la DIGEMID y además cuenta con el apoyo del “Centro Nacional de Documentación e información de medicamentos que está a cargo del MINSA”. Esta entidad, ha reportado un incremento de medicamentos adulterados, falsificados o modificados; los cuales deben ser identificados oportunamente, para evitar problemas de salud pública. <sup>(1)</sup>

Solo el 30 por ciento de los medicamentos que se consumen en el país son genéricos, según la Adifan. La industria farmacéutica en Perú registra ventas anuales por aproximadamente 1,200 millones de dólares, de los cuales 760 millones corresponden a ventas de medicamentos de marca y solo el 3% de los medicamentos que se consumen en el país es genérico, lo cual es un nivel muy bajo con relación a otros países de la región como Chile, Argentina o Colombia, que están cercanos a 40%. (Diario Gestión 15-02-16)

La aspirina es uno de los medicamentos más utilizados en el mundo, con un consumo estimado en 40 000 toneladas anuales, o lo que es lo mismo, entre 50 000 y 120 000 millones de pastillas. La popularidad del ácido acetil salicílico, es debido a sus múltiples efectos, tal como antipirético, analgésico, antiinflamatorio, efecto anti plaquetario, queda todavía en estudio aquellas propiedades antioxidantes y su actividad antiinflamatoria. Enfermedades nuevas prevenibles como el cáncer o enfermedades cardiovasculares, tienen

gran interés en este medicamento, pero las apariciones de efectos no deseados limitan en gran parte el uso de este medicamento en esas nuevas dolencias <sup>(2)</sup>

La inconsistencia de fabricación de alrededor del 20 por ciento entre los llamados medicamentos genéricos y marca de referencia carece de relevancia clínico-terapéutica para medicamentos cuyos principios activos poseen una amplia ventana terapéutica, esto trae como consecuencia que muchos medicamentos con propiedades diversas tengan que competir entre ellos por el posicionamiento del mercado en función al precio que más por la calidad, seguridad y eficacia de los mismos. Esto trae como consecuencia que “las dosis de estos fármacos suelen ser elevadas”, alterando así todos los procesos de absorción, distribución, metabolismo y eliminación de los fármacos, situación que ocurre en fármacos destinados al dolor donde se aumenta la dosis terapéutica o medicamentos endocrinos y cardiovasculares. <sup>(3)</sup>

En nuestro sistema de salud, usan este medicamento para la mayoría de padecimientos antes mencionados, y las personas mayores (Adultos Mayores) son los que más toman ácido acetilsalicílico, entonces es necesario comprobar que la calidad del medicamento multifuente es similar al de referencia.

Es por ello que esta investigación nos llevó a realizar un control de los medicamentos multifuentes (Genéricos y Comerciales) que se dispensan en el Perú.

## **1.2. IDENTIFICACION Y FORMULACION DEL PROBLEMA**

### **1.2.1 PROBLEMA GENERAL**

- ¿Son equivalentes farmacéuticos in vitro los medicamentos multifuentes de Ácido Acetilsalicílico que están disponibles en el Perú?

### **1.2.2 PROBLEMAS ESPECÍFICOS**

- ¿Son equivalentes farmacéuticos in vitro los medicamentos multifuentes comerciales de Ácido Acetilsalicílico que están disponibles en el Perú?
- ¿Son equivalentes farmacéuticos in vitro los medicamentos multifuentes genéricos de Ácido Acetilsalicílico que están disponibles en el Perú?

## **1.3. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN**

### **1.3.1 OBJETIVO GENERAL**

- Evaluar la equivalencia farmacéutica in vitro de los medicamentos multifuentes de Ácido Acetilsalicílico que están disponibles en el Perú.

### **1.3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Evaluar la equivalencia farmacéutica in vitro de los medicamentos multifuentes comerciales de Ácido Acetilsalicílico que están disponibles en el Perú.
- Evaluar la equivalencia farmacéutica in vitro de los medicamentos multifuentes genéricos de Ácido Acetilsalicílico que están disponibles en el Perú.

## **1.4. JUSTIFICACIÓN Y VIABILIDAD DE LA INVESTIGACIÓN**

La eminente explosión demográfica en la actualidad, unida a la tasa significativa de personas de recursos económicos limitados en nuestro país ha llevado a la aparición de innumerables establecimientos farmacéuticos que dispensan o expenden con o sin recetas productos medicamentosos.

Para justificar este trabajo, el autor pretende informar a la población cuáles de las tabletas de Ácido Acetilsalicílico que se están comercializando en el Perú son equivalentes y así asegurar que las prescripciones médicas al

adquirir cualquiera de estos medicamentos multifuentes van a tener los resultados deseados y no traer un problema de salud pública.

Como el Ácido Acetilsalicílico es un medicamento seleccionado en el petitorio nacional de medicamentos básicos y esenciales y es muy útil para muchos padecimientos, la importancia de esta investigación pretende conocer la realidad de equivalencia de estos medicamentos multifuentes que se dispensa en la ciudad de Lima en el sector público y privado y proponer que medicamentos son similares al innovador.

Además, estos resultados serán un aporte que podría ser revisados por el estado peruano al momento de hacer su licitación de Ácido Acetilsalicílico, y así tendría una herramienta para poder escoger aquel que siendo multifuente se ajuste mejor a las necesidades de las personas en relación al medicamento original.

## **1.5 LIMITACIONES DE LA INVESTIGACIÓN**

- a) La investigación se limita a informar aspectos tales como la Equivalencia farmacéutica.
- b) La investigación solo se limita a realizar la investigación in vitro, no utilizará animales de experimentación en el presente trabajo.
- c) El presupuesto se limita solo a un estudio de 20 tabletas multifuentes y genéricos por muestra.
- d) El investigador sólo puede dedicar 6 horas a la semana a la investigación.
- e) El investigador sólo tiene acceso al laboratorio en los horarios en los cuales no hay práctica en la Facultad de Ciencias Farmacéuticas y Bioquímica.
- f) El investigador solo tiene 6 horas a la semana para asistir a ATEC y hacer la búsqueda de información.



## **CAPÍTULO II**

### **MARCO TEÓRICO**

#### **2.1. ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN**

##### **2.1.1 ANTECEDENTES NACIONALES**

**García M. (2008)**

**En su investigación: “Equivalencia química de Ácido Acetilsalicílico 100 mg. en tres especialidades farmacéuticas en Trujillo”:**

El objetivo fue determinar si los valores de la cuantificación de dicho fármaco obtenido por el método volumétrico concuerdan con los valores reportados por la U.S.P XXIX. Metodología: Para ello se procedió a adquirir Ácido Acetilsalicílico 100 mg, de tres lotes diferentes de los laboratorios Bayer C.C, Bayer Shering Pharma, y FARPASA, considerándose para cada lote 20 tabletas. De las muestras analizadas de Ácido Acetilsalicílico por cada Especialidad Farmacéutica. Los resultados promedios para la Aspirina 100 mg fueron 95,156 mg que en términos de porcentaje representa el 95,156 % de la cantidad declarada, mientras que Cardio Aspirina reportó 96,153 mg, representando un porcentaje de 96,153 por ciento y Cardiotón arrojó una cantidad de 84,935 mg, representando el 84,935 por ciento. Conclusiones: Las cantidades de Ácido Acetilsalicílico encontradas en las tabletas de los tres laboratorios son menores a las declaradas, con excepción del lote 00619162 de Carnio Aspirina, la cual reporta una cantidad promedio de 100,35 mg. El análisis de varianza realizado al 95 por ciento de seguridad establece que las tabletas de Ácido Acetilsalicílico analizadas de los

Laboratorios Bayer y Bayer Schering Pharma contienen en promedio una cantidad equivalente de principio activo.<sup>(24)</sup>

**Collavinos, C. (2013)**

“Evaluación de la Equivalencia Terapéutica de Clorhidrato de Ciprofloxacino de 500 mg que se Dispensa en los Hospitales de la Ciudad del Cuzco”.

“Menciona, que el objetivo del trabajo de tesis fue establecer la equivalencia terapéutica por igualación de los límites de disolución mediante un modelo independiente, Calculation of similarity  $f_2$  y factor de diferenciación  $f_1$ , a pH 1.2, 4.5 y 6.8 para el medicamento innovador A y para los medicamentos genéricos que contienen Ciprofloxacino clorhidrato 500 mg que son expendidos en los hospitales de la ciudad del Cusco en el año 2013. “Los productos farmacéuticos se analizaron en el laboratorio de control de calidad de Laboratorios Naturales y Genéricos” en Arequipa. “Se realizó un estudio de tipo descriptivo y transversal. El procedimiento utilizado para esta investigación fue un estudio de equivalencia in-vitro. A parte de los perfiles se realizaron diferentes parámetros de calidad tales como ensayos: comparación de rótulos y prospectos, identificación, valoración, peso promedio, dureza, desintegración y disolución”. Los resultados obtenidos sobre la determinación de la equivalencia terapéutica muestran que las especialidades farmacéuticas genéricas y el innovador presentan similares comportamientos en cuanto al ensayo de perfil de disolución, factor de diferencia  $f_1$  obtenidos a pH 1.2, donde se obtuvieron como resultados de la comparación el medicamento A innovador, para el medicamento B genérico 6.80 por ciento, C genérico 8.95 por ciento y para el medicamento D genérico 6.64%, estando estos dentro del rango de  $F_1$  de 0- 15 por ciento, El cálculo del factor de similitud  $f_2$  obtenidos a pH 1.2, donde se obtuvieron como resultados de la comparación el medicamento A innovador, para el medicamento B genérico 54.85 por ciento, C genérico 54.08 y para el - 1- medicamento D genérico 57.52 por ciento, estando estos dentro del rango de  $F_2$  de 50- 1 00 por ciento, el Calculation of similarity  $f_2$  obtenidos a pH 4.5, donde se obtuvieron como resultados de la comparación el medicamento A innovador, para el medicamento 8 genérico 57.79 por ciento, C genérico 53.80 por ciento y para et medicamento D genérico 57.17 por

ciento, estando estos dentro del rango de F2 de 50- 100 por ciento, el cálculo del factor de similitud  $f_2$  obtenidos a pH 6.8, donde se obtuvieron como resultados de la comparación el medicamento A innovador, para el medicamento 8 genérico 66.38 por ciento, e genérico 68.25 por ciento y para el medicamento D genérico 68.68 por ciento, estando estos dentro del rango de F2 de 50- 100%, en la valoración, el contenido del principio activo obteniéndose como resultado en el medicamento innovador A 491.7428 mg/tab y los tres medicamentos genéricos 8 489.3844 mg/tab, C 499.2904 mg/tab (99.86% ), y D 490.4463 mg/tab, estando dentro del rango 100,00 por ciento de identificación y de disolución entre el medicamento innovador A y los medicamentos genéricos 8, C y D. Los resultados de los ensayos adicionales como la desintegración, comparación de rótulos, peso promedio y dureza de las tabletas, fueron los que presentaron ligeras diferencias entre el medicamento innovador A y los medicamentos genéricos B, C y D. Del presente estudio podemos concluir que las especialidades farmacéuticas sólidas genéricas 8, C y D son equivalentes terapéuticos con la especialidad farmacéutica sólida, innovador A. <sup>(4)</sup>

### **Calderón M. (2012)**

En su trabajo “Equivalencia Terapéutica de Tabletetas de Diazepam Dispensadas en la Ciudad de Ica, Perú” determino “la existencia de una equivalencia terapéutica in vitro de tres formulaciones de Diazepam 10 mg tabletetas, para establecer su intercambiabilidad con el medicamento de referencia original en la ciudad de Ica “.

Material y métodos: “se trata de un estudio descriptivo, comparativo, realizado en junio del 2010, utilizando tres medicamentos genéricos dispensados en la ciudad de Ica y el medicamento original de referencia: Diazepam (Valium®) de laboratorios Roche”.

Para ello, se determinaron los “perfiles de disolución efectuados en medios similares a pH fisiológicos del organismo según lo señalado por la OMS (Reporte Técnico 937). Para establecer la equivalencia terapéutica se empleó el Calculation of similarity factor ( $f_2$ ), considerando que dos formulaciones son equivalentes terapéuticos in vitro si los valores están comprendidos entre 50 y 100”.

Resultados: en la evaluación de los medicamentos, estos presentaron a un pH 1,2 un parámetro de disolución muy rápida, “sin embargo, las tres formulaciones de prueba y el de referencia presentaron a pH 4,5 y pH 6,8 una disolución lenta con valores  $f_2$  a pH 4,5: Genérico A ( $f_2 = 76,0$ ); Genérico B ( $f_2 = 68,9$ ); Genérico C ( $f_2 = 30,5$ ); y a pH 6,8: Genérico A ( $f_2 = 60,6$ ); Genérico B ( $f_2 = 78,2$ ); Genérico C ( $f_2 = 20,4$ )”.

Conclusiones: después de realizar el Calculation of similarity factor, se encontró que para los 3 laboratorios analizados, “el medicamento genérico C (genérico nacional) no es equivalente al medicamento de referencia dado que no se pudo demostrar su intercambiabilidad, la que si se logró establecer para los medicamentos genéricos A y B.” <sup>(5)</sup>

### **2.1.2 ANTECEDENTES INTERNACIONALES**

#### **La Universidad, Cartagena (2007)**

“Estudio Biofarmacéutico comparativo de Tabletas de Ácido Acetilsalicílico disponibles en el Mercado. Colombia”. Tuvo como objetivo, determinar la equivalencia biofarmacéutica de cinco marcas comerciales de tabletas de ácido acetilsalicílico 100 mg disponibles en el mercado colombiano. Métodos: se tomaron cinco productos comerciales de ácido acetilsalicílico tabletas 100 mg, adquiridos en droguerías y farmacias de las ciudades de Bogotá, Cali, Medellín, Barranquilla y Cartagena, a los cuales se les evaluaron las características físicas, químicas y biofarmacéuticas de las tabletas, tales como variación de peso, dureza, desintegración, test y perfil de disolución, eficiencia de la disolución y valoración del ingrediente farmacéuticamente activo, los ensayos farmacopeicos se evaluaron según lo establecido en la USP-37. Los resultados se analizaron a fin de “establecer diferencias estadísticamente significativas y posible intercambiabilidad entre los productos evaluados”. Resultados: el análisis comparativo de los productos, permitió evidenciar marcadas “diferencias en cuanto a la liberación in vitro del ingrediente farmacéuticamente activo, con uno de los productos evaluados, incumpliendo este importante parámetro de calidad. Conclusiones: cuatro productos cumplen con todas las especificaciones establecidas en la USP-37. Los resultados de este trabajo constituyen una

valiosa información para las autoridades sanitarias y para los pacientes que consumen este tipo de productos ya que genera confianza en términos de efectividad del medicamento, sobre si se considera que el ácido acetilsalicílico está exento de realizar estudios de bioequivalencia por pertenecer a la Clase I del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica y muestra una alta solubilidad y absorción en humanos. <sup>(15)</sup>

#### **García L. (2006)**

“Evaluación de la calidad físico – química de las tabletas con recubrimiento entérico de ácido acetilsalicílico genérico” Guatemala.

El objetivo de este trabajo fue evaluar la calidad físico-química de tabletas con recubrimiento entérico de ácido acetilsalicílico genérico fabricadas en Guatemala, la metodología se basó en usar 2 lotes piloto de tabletas con 500 mg, 1 lote piloto de tabletas con 80 mg y 2 lotes de tabletas del producto líder con 81mg como control. Para dicha evaluación se tomó como referencia las pruebas asignadas en la Farmacopea de los Estados Unidos (USP) XXVIII para tabletas de aspirina con liberación retardada. Resultados: Al finalizar el estudio se encontró que todos los lotes cumplieron de manera favorable con los ensayos organolépticos, de variación de peso, de identificación, de cuantificación del principio activo y de límite de ácido salicílico libre. Únicamente 1 lote de tabletas de ácido acetilsalicílico genérico cumplió satisfactoriamente con el ensayo de disolución ácido-base, mientras que los 2 lotes del producto líder cumplieron con el mismo. Conclusiones; las tabletas con recubrimiento entérico de ácido acetilsalicílico genérico todavía no tienen igual calidad físico-química que las tabletas con recubrimiento entérico de ácido acetilsalicílico de marca, ya que las mismas no cumplieron con todas las especificaciones de calidad físicas establecidas por la Farmacopea de los Estados Unidos de Norteamérica USP XXVIII. <sup>(25)</sup>

#### **Menjívar, G.; Solano, Z. (2015)**

Estudiaron la “Equivalencia Terapéutica In Vitro de Tablet de Enalapril Maleato 20 mg de Producción Nacional en el Salvador”. El objetivo de esta exploración “fue estudiar la equivalencia terapéutica in vitro del medicamento Enalapril maleato 20 mg tableta, de formulación nacional, utilizando

cromatografía líquida de alta eficiencia (HPLC)". Asimismo, se comprobó experimentalmente "la solubilidad de la materia prima, se efectuaron pruebas adicionales de compuestos relacionados, ensayo y uniformidad de unidades de dosificación para complementar los perfiles de disolución". Posteriormente se ordenaron los datos experimentales con el producto de referencia Renitec 20 mg tableta, "concluyendo que el medicamento prueba de fabricación nacional no es equivalente terapéutico del medicamento de referencia"<sup>(6)</sup>.

### **Ramírez N; González E. (2015)**

Desarrollaron "la Equivalencia Terapéutica de tabletas de Levofloxacino del mercado costarricense por comparación de perfiles de disolución en Costa Rica". Su investigación corresponde a una tesis realizada in vitro con parámetros de equivalencia terapéutica e intercambiabilidad de 3 productos farmacéuticos multifuentes de tabletas de liberación inmediata de Levofloxacino de las oficinas farmacéuticas en Costa Rica.

Para el desarrollo de este método se siguieron "los criterios del informe 7 de la Organización Mundial de la Salud (OMS)". Las formas farmacéuticas fueron analizadas en un espectrofotómetro de luz ultravioleta espectro perfectamente estandarizada por su laboratorio.

Resultados: en el desarrollo de la investigación pudo demostrarse que "los productos analizados de dos laboratorios, designados por A y B, se comportaron con una muy rápida disolución (no menos de un 85 por ciento disuelto del etiquetado en 15 minutos) En cambio, un tercer producto de un laboratorio, denominado C, mostró una rápida disolución (no menos del 85 por ciento disuelto del etiquetado a los 30 minutos)".

Conclusiones: el autor después de su investigación declara que los productos analizados pueden ser considerados como intercambiables entre sí con el medicamento de referencia o innovador, Elequine®, mientras que C no es comparable con el de referencia y por tanto no puede demostrarse su intercambiabilidad in vitro, sino que se requiere un estudio in vivo. <sup>(7)</sup>

**Guerrero F. (2013)**

“En su determinación de la Intercambiabilidad Terapéutica de Cápsulas de Fluconazol comercializadas en el país en relación a su innovador Diflucan. Ecuador”. Indica en su tesis que los estudios de intercambiabilidad terapéutica permiten demostrar la eficacia de un medicamento, la seguridad hacia los pacientes y la calidad del mismo, realizados los controles de calidad según los criterios farmacopeicos y se determina la bioequivalencia de un medicamento multiorigen (genéricos y copias) en relación al fármaco innovador. El Fluconazol es un fármaco antimicótico de clase I según el Sistema de Clasificación Biofarmacéutico (SCB) el cual puede optar por una Bioexención para demostrar la Bioequivalencia in vitro. El presente estudio estableció un análisis comparativo entre las cápsulas de 150mg de Fluconazol de cuatro diferentes laboratorios y la del fármaco innovador Diflucan, para lo cual se efectuó los controles de calidad para este tipo de formas farmacéuticas, la valoración se realizó mediante dos métodos (espectrofotométrico y microbiológico) y a través de los perfiles de disolución se determinó la Bioequivalencia in vitro. Los resultados mostraron que todos los medicamentos analizados cumplieron con los parámetros de calidad farmacopeicos, pero el 50 por ciento de estos presentaron perfiles de disolución diferentes y no demostraron bioequivalencia, en el otro 50 por ciento de los fármacos se encontró que tenían perfiles de disolución similares siendo estos bioequivalentes y terapéuticamente intercambiables.

(7)

**Llerena A. (2011)**

“En su comparación de los perfiles de disolución de tabletas de Ciprofibrato 100 mg genéricas de producción nacional con el medicamento innovador Guatemala”. La autora establece que “el perfil de disolución es una prueba de disolución in vitro para las formas de dosificación oral sólida utilizada como predicción del rendimiento de la solubilización de un fármaco”. Su estudio constituyó una comparación entre los perfiles de disolución de tres marcas genéricas de Ciprofibrato 100 mg producidos en Guatemala y el producto original, a través del cálculo del, Calculation of similarity factor. The Calculation of similarity demuestra “si el modo en que se disuelve la tableta

del medicamento genérico es similar al original, conociendo de esta forma si el producto nacional tiene el mismo comportamiento que éste”

Con su diseño se pudo demostrar que, “solo un medicamento genérico producido en Guatemala de los tres analizados, cumple con el rango de aceptación del factor de similitud al comparar su perfil de disolución con el de la marca original. Ninguno de los otros dos medicamentos analizados cumple con un factor de similitud entre el rango de 50 por ciento – 100 por ciento”. Esto no garantiza a la población guatemalteca la eficacia de estos medicamentos para el tratamiento de las enfermedades para el cual está indicado. De igual forma, se exhorta al Ministerio de Salud Pública y Asistencia social exigir a los laboratorios farmacéuticos nacionales la elaboración de perfiles de disolución de sus productos en presentación de comprimidos y cápsulas, para así poder autorizar su comercialización. <sup>(9)</sup>

### **Fernández C. (2010)**

Realizó la “Determinación de la intercambiabilidad terapéutica de cápsulas de Doxiciclina de los principales medicamentos genéricos importados comparados con el medicamento innovador mediante perfiles de disolución. Chile”. En su investigación se informa que “la disolución es el proceso mediante el cual una sustancia sólida entra en un solvente para dar como resultado una solución o simplemente es el proceso durante el cual una sustancia sólida se disuelve”. Además indica que la prueba de disolución, es un análisis valedero para el control de calidad y es una herramienta para determinar intercambiabilidad de medicamentos.

Si se quiere conocer si es intercambiable un producto farmacéutico, “la prueba in vitro sirve como herramienta para distinguir entre productos medicamentosos que cumplen y los que no cumplen con respecto a la intercambiabilidad terapéutica”. Productos que cumplen “son bioequivalentes, en términos de comportamiento in vivo, mientras que los productos que no cumplen no lo son”. El perfil de disolución es la determinación experimental de la cantidad de fármaco disuelto a partir de la forma farmacéutica en diferentes tiempos, en condiciones experimentales controladas, permitiendo establecer la velocidad de disolución. “La intercambiabilidad terapéutica de los medicamentos se basa en la



demostración que dos medicamentos pueden ser usados indistintamente, por ser equivalentes terapéuticos; es decir, que producirán el mismo efecto esperado, al contener el mismo principio activo bajo las mismas condiciones y forma de dosificación”. Para demostrar que dos productos farmacéuticos son intercambiables entre sí, deben realizarse pruebas in vitro e in vivo.

En el caso de las cápsulas de Hiclato de Doxiciclina “es posible establecer la intercambiabilidad terapéutica por medio de las pruebas de disolución in vitro dado que la misma pertenece a la clase I según el sistema de clasificación biofarmacéutica ya que posee una alta solubilidad y permeabilidad, por lo que existe una correlación entre las pruebas in vitro e in vivo que permite considerarlas equivalentes”. En la presente investigación se realizó un análisis para determinar la intercambiabilidad terapéutica de los medicamentos genéricos importados de cápsula de Hiclato de Doxiciclina de 100 mg y el medicamento innovador; realizando pruebas in vitro por medio de perfiles de disolución; y se utilizó un modelo estadístico multivariado con efecto anidado para poder comparar los resultados. Aunque se realizó también el análisis utilizando el modelo de acercamiento independiente a través del factor de similitud, los datos obtenidos con este no fueron confiables dado que el coeficiente de variación de los medicamentos genéricos en algunos puntos de lectura fue superior al permitido según la FDA. Se realizaron las pruebas de disolución según la metodología descrita por la Farmacopea de los Estados Unidos 32 con tres tiempos distintos de lectura, 5, 15 y 30 minutos. Las pruebas se realizaron a 4 productos 2 de Hiclato de Doxiciclina, 3 productos genéricos y uno de referencia. Al comparar los resultados obtenidos se demostró que ninguno de los productos genéricos estudiados es intercambiable terapéuticamente con el medicamento innovador, ya que presentaron perfiles de disolución muy distintos. Y además al realizar la prueba del rango múltiple de Duncan ninguno de los medicamentos presentó un promedio similar al medicamento innovador. Sin embargo, se demostró que todos los medicamentos en estudio cumplen con la prueba de disolución descrita por la Farmacopea de los Estados Unidos 32 ya que todos presentaron un porcentaje de liberación del principio activo mayor al 75 por ciento a los 30 minutos. Con esto se logró concluir que ninguno de los tres productos genéricos estudiados posee

intercambiabilidad terapéutica con el producto innovador. Haciendo evidente la importancia de los estudios de bioequivalencia durante la formulación de un nuevo producto, ya que tanto el tipo de excipientes utilizados, la calidad de la materia prima, el proceso de fabricación y otros factores, pueden afectar la biodisponibilidad del principio activo en el sitio de acción correcto.<sup>(10)</sup>

### **Hernández C. (2010)**

Desarrollo la “Bioexención de un estudio de bioequivalencia para establecer equivalencia terapéutica entre dos formulaciones comprimidos que contienen Ciclobenzaprina Clorhidrato 10 mg. Chile”. A través de un estudio in vitro de bioequivalencia para Bioexención, se puede demostrar la intercambiabilidad entre “Formas farmacéuticas sólidas orales de liberación inmediata (FFSO-LI)”, cumpliendo con los criterios normativos. El Sistema de Clasificación Biofarmacéutico (SCB) es un marco científico que clasifica los principios activos sobre la base de su solubilidad y permeabilidad; estos parámetros, más la cinética de disolución del producto farmacéutico, son los factores que gobiernan la velocidad y la cuantía de la absorción del fármaco o biodisponibilidad. Por lo tanto, basándose en la evidencia se procedió a demostrar “la equivalencia terapéutica entre el producto en estudio y el de referencia, que corresponden a comprimidos de 10 mg de Ciclobenzaprina Clorhidrato, a través de la caracterización del principio activo y la comparación de las cinéticas entre los productos”. El estudio de equivalencia terapéutica se basó en las recomendaciones entregadas por la Guía Técnica G-BIOF 02 de la sección de Biofarmacia del Instituto de Salud Pública (ISP). La validación analítica permitió dar validez al desarrollo de los análisis de solubilidad del activo y de liberación-disolución de los productos de referencia y de estudio, lo cual posibilitó concluir la equivalencia terapéutica de los productos.<sup>(11)</sup>

### **Castillo C. (2009)**

Realizo el “Perfil de disolución de comprimidos de Warfarina Sódica de 5mg de todas las marcas genéricas. Guatemala”. En su trabajo menciona que “el perfil de disolución es definido como el método in vitro aceptado para la

determinación de la intercambiabilidad entre un medicamento de patente y un medicamento genérico”.

El estudio se enfocó en analizar todas las marcas genéricas de formas farmacéuticas solidas de Warfarina sódica de 5 mg elaboradas en Guatemala versus los comprimidos de Warfarina sódica de 5 mg original o de patente, “estableciendo así, la bioequivalencia entre éstas a través del Calculation of similarity” (f2).

El parámetro determina el modo de disolución de la forma farmacéutica genérico versus al de patente, “conociendo de esta forma si el producto nacional tiene el mismo comportamiento dentro del organismo que el original obteniendo así la misma velocidad de absorción de principio activo y absorbiéndose en el mismo lugar”.

Bajo la norma de Farmacopea de los Estados Unidos de América XXX y los parámetros que dicta la Administración de Alimentos y Fármacos (FDA por sus siglas en inglés) se realizaron estos estudios. Para realizar esta investigación “se analizaron tres lotes de cada una de las tres marcas genéricas producidas en Guatemala y un lote de la marca de patente, trabajándolo por triplicado como referencia”.

Los ensayos de disolución se realizaron bajo condiciones idénticas y usando los mismos tiempos de muestreo para todos los análisis, así como también el mismo equipo, tal como es requerido para la evaluación de perfiles de disolución según la FDA.

Finalmente se pudo concluir que “dos de las tres marcas nacionales, con un factor de similitud (f2) de 55.00 por ciento y 51.70 por ciento respectivamente, cumplen con el criterio de aceptación para un perfil de disolución, lo cual indica que son productos eficaces en su absorción, que aseguran un tiempo de liberación similar al marcado por el producto original o de patente; mientras que la tercera marca genérica tuvo un factor de similitud de 48.61 por ciento, incumpliendo con el criterio de aceptación.” <sup>(12)</sup>

### **Moraga M (2008)**

“Estudio preliminar de bioequivalencia in vitro de comprimidos genéricos de Clorfenamina Maleato, Chile”. Su trabajo de investigación menciona que “los estudios de bioequivalencia permiten demostrar si un principio activo tiene el

mismo desempeño farmacocinético en el medicamento genérico como en el innovador o de referencia establecido por la autoridad sanitaria del país”.

En Chile, el maleato de Clorfeniramina es “el primer fármaco seleccionado por el Instituto de Salud Pública (ISP) para optar a bioexención en Chile, ya que por su alta solubilidad y baja permeabilidad clasifica en el grupo 3 del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB), lo que le permite establecer bioequivalencia a través de ensayos in vitro en los medios de disolución determinados por la Organización Mundial de la Salud (OMS)”.

Se realizó una evaluación preliminar sobre bioequivalencia en Clorfenamina maleato comprimidos de cuatro mg, de cuatro laboratorios nacionales. “Se realizaron los controles de calidad de las formas farmacéuticas sólidas, los cuales estuvieron dentro de los rangos aceptados por The United States Pharmacopeia 30 (USP30)”.

Se validó la metodología a utilizar tanto en la valoración como en la cinética de disolución de los comprimidos a evaluar. “La validación se realizó de acuerdo a los criterios estipulados en la USP 30”. En el estudio y al valorar los medicamentos de diferentes laboratorios de Chile, “cuantificaron los comprimidos a través de espectrofotometría UV a 265 nm., la validación de la metodología estuvo dentro de los límites aceptados, cumpliendo así con las exigencias que establece la USP30 y los perfiles de disolución fueron cuantificadas a través de la técnica de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC)”. Los resultados fueron comparados a través del “método estadístico modelo independiente, factor de diferencia ( $f_1$ ) y de similitud ( $f_2$ ), y a través de un programa estadístico ANOVA, los cuales revelaron que las curvas de disolución son distintas entre los productos del laboratorio de referencia y los laboratorios analizados, ya que  $f_1$  y  $f_2$  estuvieron fuera de los rangos establecidos en ambos medios estudiados”.

Sin embargo, para los efectos de demostrar bioequivalencia, estas diferencias no serían relevantes, ya que el proceso de disolución desde la forma farmacéutica es muy rápida, en un tiempo menor al necesario para que se produzca el vaciamiento gástrico, lo que no afectaría el proceso de

absorción. “Este es un estudio preliminar que sentó las bases y resolvió las dificultades para acometer en un futuro un estudio según lo establece la norma chilena, que estipula que el análisis debe hacerse sobre tres lotes de fabricación del producto en estudio”.<sup>(13)</sup>

### **Sajquin S. (2007)**

En su “Equivalencia terapéutica entre Aciclovir genérico y el innovador por medio de comparación de perfiles de disolución, Guatemala”. Su trabajo evaluó “el perfil de disolución de Aciclovir tabletas 200 mg, elaborado por tres diferentes casas farmacéuticas nacionales en comparación con el medicamento innovador y determinar si estas cumplen con la disolución de acuerdo a especificaciones de Farmacopea de los Estados Unidos de Norteamérica, (USP XXIX), y las normas establecidas por FDA (Food & Drug Administration)”. En su trabajo se empleó 3 medicamentos con el mismo activo y presentación concentración y forma farmacéutica comercializados a nivel nacional y un medicamento original o innovador de laboratorio multinacional como referencia. Con ellos “se analizaron tres diferentes marcas, en una de ellas se analizaron tres lotes diferentes no consecutivos (36 tabletas para cada lote), y en las otras dos marcas se evaluó un lote (36 tabletas de cada marca)”. Los ensayos de disolución para las marcas estudiadas se realizaron estrictamente bajo las mismas condiciones y con los mismos tiempos de muestreo que el medicamento innovador, tal como se requiere para la evaluación de perfiles de disolución. “De los tres medicamentos estudiados se concluye que dos de los tres son equivalentes terapéuticos o intercambiables con el medicamento innovador, de acuerdo a la comparación del factor de similitud  $f_2$ ; y que los tres cumplen con el porcentaje de disolución obtenido para los 45 minutos en base a especificaciones de Farmacopea de los Estados Unidos de Norteamérica XXIX, (USP)”.<sup>(14)</sup>

## **2.2. BASES LEGALES**

### **2.2.1 NORMAS NACIONALES**

La ley de productos farmacéuticos, dispositivos médicos y productos sanitario Ley 29459 Artículo 40 regula los estudios de equivalencia terapéutica para demostrar la intercambiabilidad de medicamentos MINSA/DIGEMID.

El contenido de la documentación requerida para los estudios de equivalencia terapéutica se presentaran de acuerdo a lo indicado en la presente directiva sanitaria, y cuando corresponda en casos no contemplados en ésta, deberá ceñirse a las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS), Conferencia Internacional de Armonización (ICH), Agencia Europea de Medicamentos (EMA), Dirección General de Productos de Salud y Alimentos de Canadá (Health Canada), o Administración de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos (US FDA). (Red PARF Documento Técnico No. 7)

- Los medicamentos genéricos (medicamentos multifuentes), deben cumplir con los mismos estándares de calidad, eficacia y seguridad que el producto de referencia, debiéndose presentar evidencia que demuestre que el producto en estudio, es intercambiable con el producto de referencia.
- Para asegurar la intercambiabilidad, el medicamento genérico (medicamento multifuente), debe ser equivalente terapéutico al producto de referencia.
- La equivalencia terapéutica se puede determinar mediante estudios in vivo y estudios in vitro.
- Para determinadas formas farmacéuticas la intercambiabilidad se garantiza aplicando las Buenas Prácticas de Manufactura y comprobando el cumplimiento de las especificaciones pertinentes de la farmacopea correspondiente.

- Las formas farmacéuticas sólidas de administración oral de liberación inmediata que sean equivalentes farmacéuticos podrán optar por estudios in vitro (bioexenciones) para demostrar su equivalencia terapéutica.
- Cuando el medicamento contenga más de un IFA, se debe realizar el perfil de disolución o la bioequivalencia para cada uno de ellos, según corresponda.
- Los estudios de equivalencia terapéutica para demostrar la intercambiabilidad de los medicamentos que se presenten ante la ANM deben contener el Protocolo del estudio, así como el Reporte del estudio según corresponda.
- En el caso de medicamentos que estén reconocidos como equivalentes terapéuticos y que posteriormente sufran cambios o se realice en ellos una reformulación o se produzcan cambios en el lugar o en el proceso de manufactura, que puedan traer como consecuencia variaciones en la biodisponibilidad del mismo, deberán presentar estudios de equivalencia según corresponda, de acuerdo a lo establecido en Cambios en Escala y posteriores a la aprobación
- Para aquellos medicamentos que se presentan en más de una concentración, en la misma forma farmacéutica y del mismo fabricante, el estudio de bioequivalencia se realizará con el de mayor concentración, cuyos resultados pueden ser extrapolables para concentraciones menores, siempre y cuando cumpla las siguientes condiciones: proporcionalidad en la fórmula cualicuantitativa, farmacocinética lineal, procesos de fabricación validados y perfil de disolución similar. Dosis menores podrán ser usadas por razones de seguridad, siempre y cuando presenten sustento técnico. (Red PARF Documento Técnico N°7)

**Tabla N° 1: Normativas disponibles en el Perú referente a medicamentos y aseguramiento de su calidad.**

Legislación vigente	Descripción	Publicación
Decreto Ley N° 25596	Establecen los requisitos para la obtención del Registro Sanitario y de la autorización para la importación y comercialización de medicamentos genéricos y de marca.	Julio, 1992
Ley N° 26842	Ley General de Salud.	Julio, 1997
Decreto Supremo N° 010-97-SA	Reglamento para el registro, control y vigilancia sanitaria de productos farmacéuticos y sus modificatorias (Decretos Supremos N° 004-2000-SA, N° 006-2001-SA, N° 020-2001-SA y N°005-2004-SA, 021-2006).	Diciembre, 1997
Resolución Ministerial N° 055-99-SA/DM -	Manual de Buenas Prácticas de Manufactura de Productos Farmacéuticos.	Febrero, 1999
Resolución Ministerial N° 433-2001-SA/DM	Dicta normas relativas al control y vigilancia de productos farmacéuticos y afines.	Julio, 2001
Resolución Ministerial N° 134-2006-MINSA	Aprueban Reglamento para la Autorización Sanitaria de Productos Farmacéuticos y Afines.	Febrero, 2006
Decreto Supremo N° 017-2006-SA	Aprueban el Reglamento de Ensayos Clínicos y sus modificaciones (D.S N° 006-2007)	Julio del 2006
Ley N° 29459	Ley de los Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios.	Noviembre, 2009
Decreto Supremo N° 028-2010-SA	Regulan algunos alcances de los Artículos 10 y 11 de la Ley N° 29459 Ley de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios.	Setiembre, 2010
Decreto Supremo N° 016-2011-SA	Aprueban Reglamento para el Registro, Control y Vigilancia Sanitaria de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios y su modificatoria Decreto Supremo N° 001-2012/SA.	Julio, 2011 Enero, 2012
Resolución ministerial N° 599-2012	Aprueba el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales.	Julio, 2012
Decreto Supremo N° 014-2011/SA	Aprueban Reglamento de Establecimientos Farmacéuticos y su modificatoria Decreto Supremo N° 002-2012/SA.	Julio, 2011 Enero, 2012

*Ley 26842, se estableció la necesidad seguir las Buenas Prácticas de Manufactura como un Sistema de Aseguramiento de la Calidad.*

**Artículo 11º.- De la aprobación de la inscripción y reinscripción:** Para la inscripción y reinscripción de medicamentos en el Registro Sanitario, se debe presentar lo siguiente: Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) del fabricante nacional o extranjero emitido por la Autoridad Nacional de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios (ANM).

Se aceptan solamente los certificados de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) de los países de alta vigilancia sanitaria y los países con los cuales exista reconocimiento mutuo.”

Con esta Ley se incorporan requisitos para demostrar eficacia en los productos farmacéuticos, asegurando así una adecuada intercambiabilidad, eliminándose así la percepción que “todo producto genérico es malo”. Asimismo, se establece requisitos de seguridad que obliga al titular del registro a realizar estudios clínicos o tener dicha información.



**Artículo 10º.- Clasificación en el Registro Sanitario de los medicamentos:** Para la inscripción y reinscripción en el Registro Sanitario, se requiere los estudios de intercambiabilidad, en las condiciones y prioridades que establece el Reglamento respectivo, de acuerdo a lo recomendado por la Organización Mundial de la Salud (OMS). Solamente son exigibles estudios de bioequivalencia in vivo a los productos de riesgo sanitario alto y considerando las excepciones de acuerdo a la clasificación biofarmacéutica, atendiendo al principio de gradualidad. Para la inscripción en el Registro Sanitario de los productos comprendidos en el numeral 3 del presente artículo, que contienen nuevas entidades químicas, adicionalmente, el interesado debe presentar los estudios y otros documentos que sustenten la eficacia y seguridad del producto...”

Con la Ley N° 29459, Ley de los Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios, se han definido y establecido los principios, normas, criterios y exigencias básicas sobre los productos farmacéuticos, dispositivos médicos y productos sanitarios de uso en seres humanos, en concordancia con la Política Nacional de Salud y la Política Nacional de Medicamentos.

**Artículo 5º:** Dispone que la Autoridad Nacional de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios (ANM) es la entidad responsable de proponer políticas y, dentro de su ámbito, normar, regular, evaluar, ejecutar, controlar, supervisar, vigilar, auditar, certificar y acreditar en temas relacionados a lo establecido en dicha norma legal.

**Artículo 10:** Se establece que para efectos de la inscripción y reinscripción de los medicamentos en el Registro Sanitario, se requieren los estudios de intercambiabilidad, en las condiciones y prioridades que establece el Reglamento respectivo, de acuerdo a lo recomendado por la Organización Mundial de la Salud (OMS), y que solamente son exigibles estudios de bioequivalencia in vivo a los productos de riesgo sanitario alto y considerando las excepciones de acuerdo a la clasificación biofarmacéutica, atendiendo al principio de gradualidad.

**Artículo 20°:** Dispone que la Autoridad Nacional de Salud, a propuesta de la Autoridad Nacional de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios establece la reglamentación y procedimientos para la intercambiabilidad de medicamentos, la cual se implementa de manera gradual, priorizando los productos de mayor riesgo sanitario.

Con el Decreto Legislativo N° 1161, Ley de Organización y Funciones del Ministerio de Salud establece que el Ministerio de Salud es competente en productos farmacéuticos y sanitarios, dispositivos médicos y establecimientos farmacéuticos.

**Artículo 4°:** Establece que el Sector Salud está conformado por el Ministerio de Salud, como organismo rector, las entidades adscritas a él y aquellas instituciones públicas y privadas de nivel nacional, regional y local, y personas naturales que realizan actividades vinculadas a las competencias establecidas en dicha Ley, y que tiene impacto directo o indirecto en la salud, individual o colectiva.

Que, asimismo, los literales a) y b) del artículo 5 del Decreto Legislativo N° 1161, Ley de Organización y Funciones del Ministerio de Salud señala que son funciones rectoras del Ministerio de Salud, formular, planear, dirigir, coordinar, ejecutar, supervisar y evaluar la política nacional y sectorial de Promoción de la Salud, Prevención de Enfermedades, Recuperación y Rehabilitación en Salud, bajo su competencia, aplicable a todos los niveles de gobierno; así como dictar normas y lineamientos técnicos para la adecuada ejecución y supervisión de las políticas nacionales y sectoriales, entre otros.

Con el Decreto Supremo N° 016-2011-SA Reglamento para el Registro, Control y Vigilancia Sanitaria de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios

**Artículo 4°:** La Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), órgano de línea del Ministerio de Salud, como Autoridad Nacional de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios (ANM), está encargado, a nivel nacional, de inscribir, reinscribir, modificar, denegar, suspender o cancelar el registro sanitario o certificado de

registro sanitario de los productos farmacéuticos, dispositivos médicos y productos sanitarios conforme lo establecido en la Ley N° 29459 y el referido Reglamento, así como de realizar el control y vigilancia sanitaria de los mismos.

### **2.2.2 NORMAS INTERNACIONALES**

El desarrollo del método se debe hacer utilizando aparatos calibrados, procedimientos e interpretación de resultados, siguiendo las recomendaciones descritas en las diferentes guías de la FDA y en los siguiente Capítulos de la USP para Evaluación de Formas Farmacéuticas; In Vitro e In Vivo, respectivamente.

Se aceptarán los requisitos si el fármaco cumple con las especificaciones establecidas por la FDA y el criterio de aceptación mencionadas en las siguientes técnicas analíticas:

**Friabilidad de comprimidos:** Este ensayo se emplea para determinar que los comprimidos no recubiertos, cuando se someten a estrés mecánico, no se dañen y/o muestren evidencias de laminación o ruptura.

**Aparato:** Emplear un tambor transparente con un diámetro interno de 286 mm y una profundidad aproximada de 39 mm, con superficies internas pulidas. Una de las caras del tambor permite introducir los comprimidos a ensayar. El tambor se fija, a través de su eje horizontal, a un dispositivo que le imprime un movimiento rotatorio de aproximadamente 25 rpm. De este modo, encada vuelta de tambor, los comprimidos ruedan o se deslizan y caen desde una altura de aproximadamente 130 mm.

**Procedimiento:** Para comprimidos que pesen hasta 0,65 g cada uno, tornar una muestra equivalente a 6,5 g; para comprimidos que pesen más de 0,65 g, tomar una muestra de diez unidades y eliminar las partículas de polvo con la ayuda de aire o un cepillo blando. Pesar la muestra de comprimidos con exactitud y colocarla en el tambor. Rotar el tambor 100 veces y retirar los comprimidos. Eliminar las partículas de polvo con la ayuda de aire o un cepillo blando. Si no se observan comprimidos rotos, pesarlos exactamente.

**Interpretación de los resultados:** Generalmente el ensayo se realiza una sola vez. Si la pérdida de peso es mayor a 1%, repetir el ensayo dos veces y calcular el promedio de las tres determinaciones. Se considera aceptable una pérdida de peso máximo de 1%. Para comprimidos efervescentes y masticables, pueden aceptarse especificaciones diferentes de friabilidad, ya que los mismos requieren condiciones especiales de envasado para evitar que se dañen.

**Dureza de comprimidos:** Este ensayo se emplea para determinar la dureza de los comprimidos medida por la fuerza necesaria para producir la ruptura de los mismos.

**Aparato:** El aparato consta de dos brazos enfrentados uno con otro, uno de los cuales se mueve en dirección al otro. Las superficies de los brazos, donde se produce la ruptura, son planas, perpendiculares a la dirección del movimiento y mayores que la superficie de contacto del comprimido. El aparato se calibra con la ayuda de un sistema cuya precisión es de 1 Newton.

**Procedimiento:** Colocar el comprimido entre los dos brazos y aumentar la presión hasta que se produzca la ruptura. Realizar la medición sobre diez comprimidos, teniendo la precaución de eliminar todos los fragmentos del comprimido antes de cada determinación. Orientar los comprimidos siempre en la misma dirección con respecto a la aplicación de la fuerza.

**Interpretación de resultado:** Como el valor promedio, el máximo y el mínimo de las fuerzas medidas expresadas en Newton. Indicar el tipo de aparato y, cuando corresponda, la orientación del comprimido

**Desintegración de Comprimidos:** Este método se basa en el tiempo requerido por una forma farmacéutica sólida para desintegrarse en un fluido de prueba, en un tiempo determinado y bajo condiciones de operación preestablecidas. Este ensayo aplica a cápsulas y tabletas con o sin

recubrimiento, así como a granulados efervescentes y tabletas efervescentes.

**Aparato:** Se describen las características y dimensiones de la canastilla utilizada en la prueba, la cual se habrá de introducir en un vaso de fondo plano que contendrá el fluido de prueba. El vaso debe tener de 138 a 155 mm de altura y un diámetro interior de 97 a 110 mm. La canastilla es la parte principal del aparato y está constituida por un ensamblaje rígido que soporta 6 tubos cilíndricos de vidrio. Cada tubo tiene una longitud de  $77.5 \pm 2.5$  mm y un diámetro interior de 21.5 mm; la pared tiene un espesor de 2 mm, aproximadamente. Los tubos se mantienen verticales mediante su acoplamiento a dos placas, separadas y superpuestas, de material plástico transparente, de 88 a 92 mm de diámetro y de 5 a 7.8 mm de espesor, atravesadas cada una por seis orificios que darán soporte a igual número de tubos. Los orificios son equidistantes del centro de la placa e igualmente espaciados entre ellos. En cada uno de los seis orificios de la placa inferior (rejilla), se fija un tamiz de acero inoxidable con hilo de diámetro de 0.600 a 0.655 mm y de malla número 10 (con una apertura de malla de 1.8 a 2.2 mm). Para que los tubos de vidrio estén en posición vertical, las placas de plástico se mantienen en posición paralela por medio de un eje central de acero inoxidable de cerca de 180 mm de largo, cuyo extremo superior termina en una ranura que permite ensamblar la canastilla a un dispositivo mecánico, destinado a asegurar un movimiento vertical alternativo y regular sin desviación horizontal apreciable, cuya amplitud es de 53 a 57 mm. El número de desplazamientos completos de la canastilla, de descenso y ascenso, es de 28 a 32 ciclos por minuto. El volumen de líquido que se vierte en el vaso debe ser tal que, cuando la canastilla está en la posición más elevada, la rejilla se encuentra por lo menos a 25 mm por debajo de la superficie del líquido, y cuando está en la posición más baja, la rejilla está por lo menos a 25 mm del fondo del recipiente, manteniendo los extremos superiores de los tubos abiertos por debajo de la superficie del líquido. Por otra parte, un dispositivo adecuado mantiene la temperatura del sistema que contiene el fluido de prueba, entre 35 y 39 ° C.

**Procedimiento:** Tabletas. En cada uno de los seis tubos de la canastilla, depositar una tableta. Colocar en cada tubo un disco (omitir el uso de disco en caso de que la monografía individual así lo indique). Poner el aparato en operación utilizando como líquido de inmersión agua a  $37 \pm 2$  °C, o bien, el líquido de inmersión especificado en la monografía respectiva. Cuando haya transcurrido el tiempo indicado, elevar la canastilla para separarla del líquido de inmersión y observar las tabletas.

**Interpretación de resultados:** Transcurrido el tiempo especificado en la monografía del producto, todas las unidades dosis deben haberse desintegrado completamente. Si no ha sucedido así con una o dos unidades, repetir la prueba con otras 12; de un total de 18 unidades ensayadas, cuando menos 16 deben desintegrarse completamente.

**Uniformidad de Masa:** Para comprimidos no recubiertos o comprimidos con cubierta fílmica, que tengan más de 40 mg de principio activo.

**Aparato:** Balanza analítica de buena sensibilidad y alta linealidad.

**Procedimiento:** Pesar 20 comprimidos elegidos al azar y determinar el peso promedio. No más de dos de ellos se pueden desviar más del % especificado y ninguno más del doble de lo especificado.

**Interpretación de resultados:** Peso Promedio 80 mg o menos 10% de desvió del peso declarado. Peso promedio Entre 80 y 250 mg 7,5% de desvió del peso declarado. Peso promedio Más de 250 mg 5% de debió del peso declarado.

## 2.3. BASES TEÓRICAS

La Dirección General de Medicamento insumos y drogas DIGEMID el 6 de noviembre del 2015, que mediante el informe 1332. 2015.OGAJ/MINSA se elaboró el proyecto que regula la intercambiabilidad de medicamentos.

### **2.3.1 EQUIVALENCIA TERAPÉUTICA**

Las ciencias farmacéuticas generan controversias sobre la similitud de medicamentos, “el tema es complejo, no solo por su dificultad conceptual y metodológica, sino porque se emplean diferentes términos indistintamente y conceptualmente significan cosas distintas”. Los profesionales de la salud y de la industria pueden aun generar más confusión. <sup>(17)</sup>

A su vez, “el tema tiene tal jerarquía, que condiciona los usos de los medicamentos, sea a nivel individual (desde la prescripción dispensación y posterior uso del medicamento por parte del paciente), como a nivel colectivo (nacional e internacional), siendo la base de las políticas de uso racional, las recomendaciones y protocolos terapéuticos, las gestiones de medicamentos, las licitaciones (a pequeña y gran escala) así como las autorizaciones de registro de medicamentos”. Equivalencia terapéutica, “es un concepto que se maneja pues, en todos los niveles de la cadena del medicamento, por lo que es muy importante reflexionar sobre sus alcances y limitaciones”. <sup>(17)</sup>

El nivel de similitud entre tratamientos o medicamentos, es un tema complejo con limitantes de orden metodológico, clínico, farmacológico y terapéutico. “Al hablar de efectos terapéuticos de los medicamentos, debemos introducir necesariamente, el de variabilidad de la respuesta, cuando hablamos de equivalencia terapéutica, nos referimos a tratamientos que tienen suficiente similitud, o que sus diferencias son tan discretas, que, del punto de vista práctico, resulta difícil su diferenciación, por tanto, el concepto de equivalencia terapéutica, lleva implícito el de intercambiabilidad”. <sup>(17)</sup>

Demostrar si existe equivalencia terapéutica de fármacos, por ejemplo, “podrá permitirse su uso indistinto en situaciones clínicas similares. La equivalencia terapéutica es un tema de accesibilidad, de equidad, de costos, de evidencia científica (y sus limitaciones), de necesidades sanitarias (de un paciente, una población o toda una sociedad), es un tema comercial, de lucha de poderes, en última instancia, es un tema ético con profundas consecuencias en salud”. <sup>(17)</sup>

### 2.3.2 EQUIVALENCIA FARMACÉUTICA

La acción farmacoterapéutica de un producto debe ser reproducible para poder ser confiable. La acción óptima del medicamento se logra cuando “llega al sitio de acción en concentraciones adecuadas y durante el período de tiempo necesario” (biodisponibilidad). Se entiende que “dos productos son bioequivalentes cuando siendo farmacéuticamente equivalentes (iguales dosis, contenidos y formas de administración), sus biodisponibilidades después de la administración en igual dosis molar son similares en tal grado que sus efectos, respecto a eficacia y seguridad, serán esencialmente iguales”. Dadas las inversiones necesarias para realizar estudios clínicos con poder suficiente para demostrar equivalencias terapéuticas entre dos productos, en determinados casos es recomendable asumir que los datos farmacocinéticos pueden utilizarse para establecer la bioequivalencia. El producto “innovador” es aquel que ha presentado la documentación original completa para solicitar el permiso de comercialización. Se definen productos esencialmente similares a un “innovador” cuando tienen la misma fórmula cuanti y cualitativa de sustancias activas, iguales formas farmacéuticas y se ha demostrado cuando es necesario, su bioequivalencia con el producto original. Estos productos son designados como “genéricos” o “genéricos de marca” y pueden comercializarse cuando se vence la protección otorgada por la patente del medicamento innovador. Por otra parte, un producto medicinal es terapéuticamente equivalente a otro, cuando demuestra clínicamente la misma seguridad y eficacia, utilizando las mismas formas farmacéuticas, vías de administración y dosis. En la práctica, las evidencias de bioequivalencia se toman como prueba de equivalencia terapéutica cuando los excipientes son bien conocidos y seguros, utilizándose la misma información básica para prescribir <sup>(18)</sup>.

- a) **Equivalencia Farmacéutica In Vitro:** son ensayos comparativos en el laboratorio, sin utilizar paciente biológico, solo a través de métodos fisicoquímicos, que “aseguren una correlación con la biodisponibilidad in vivo”.



- b) **Equivalencia Farmacéutica In Vivo** se denomina equivalencia farmacéutica en vivo a “los ensayos llevados a cabo habitualmente en voluntarios sanos para determinar la concentración de principio activo y/o metabolitos activos en sangre, plasma, suero u orina, evaluados en función del tiempo con un ensayo clínico comparativo que demuestre la bioequivalencia con una especialidad de referencia”.
- c) En toda equivalencia in vivo los metabolitos activos son evaluados “en función del tiempo y este efecto puede cuantificarse con suficiente precisión, sensibilidad y reproducibilidad”.

### **2.3.3 MEDICAMENTO INNOVADOR**

“Es aquel medicamento que resulta de un proceso de investigación, que está protegido por una patente y es fabricado exclusivamente por el laboratorio farmacéutico que lo desarrolló”. Se denominan por el nombre de la sustancia activa y por un nombre o marca comercial. (COFEPRIS. Salud. gob)

### **2.3.4 MEDICAMENTO DE MARCA**

Es aquél medicamento elaborado por un laboratorio, que se basa en los estudios de investigación del medicamento innovador, que no posee la patente de la IFA y que lo comercializa con nombre de fantasía diferente al del innovador y del medicamento genérico. Se le pudo haber realizado estudios de bioequivalencia y biodisponibilidad. (COFEPRIS. Salud. gob)

### **2.3.5 MEDICAMENTO GENÉRICO**

Se le llama medicamento genérico a aquel fármaco o principio activo “con la sustancia activa, vía de administración, concentración o potencia que el medicamento innovador que después de haber pasado pruebas de intercambiabilidad ha demostrado ser igual o equivalente al producto innovador”. Se denomina por el nombre de la sustancia activa. (COFEPRIS. Salud. gob)

### 2.3.6 ÁCIDO ACETIL SALICILICO DISPONIBLES EN EL PERÚ-2017 EN CONCENTRACION DE 500 mg TABLETAS

Para poder saber cuántos Establecimientos farmacéuticos comercializan Ácido acetil salicílico en el Perú y así poder encontrar las marcas y los laboratorios, fue necesario consultar al observatorio de precios de la DIGEMID.

El observatorio de precios de la DIGEMID “brindó información sobre los precios de venta de los medicamentos con Registro Sanitario vigente y que son comercializados en las Farmacias y Boticas privadas y públicas a nivel nacional”.

En esta plataforma pudimos observar la gran cantidad de medicamentos de Ácido acetil salicílico, pero en concentraciones de 100 mg lo cual no era motivo de nuestro estudio, por otra parte solo figuraba la marca más comercial que fue la Aspirina, las otras dos marcas utilizados en el estudio fueron proporcionadas por los compañeros que trabajan en farmacia y boticas de Lima. (Ver tabla 2)

**Tabla N° 2: Especificaciones de la tableta de Ácido Acetilsalicílico**

MEDICAMENTO A INNOVADOR	MEDICAMENTO B GENERICO	MEDICAMENTO C GENERICO	MEDICAMENTO D COMERCIAL
Fabricante Lab. Bayer Denominación común internacional: Ácido Acetilsalicílico Nombre comercial: Aspirina 500mg Forma farmacéutica: tabletas Dosis: 1 tab. cada 8 horas Lote: g0693wc Fecha de caducidad: 01-09-2018	Fabricante Lab. Medifarma Denominación común internacional: Ácido Acetilsalicílico Nombre comercial: Ácido Acetilsalicílico 500mg Forma farmacéutica: tabletas Dosis: 1 tab cada 8 horas Lote: 104c985 Fecha de caducidad: 01-04-18	Fabricante Lab. MDK s. a Denominación común internacional: Ácido Acetilsalicílico Nombre comercial: Ácido Acetilsalicílico: 500mg Forma farmacéutica: tabletas Dosis: 1 tab cada 8 horas Lote: 052mc568 Fecha de caducidad: 01-09-19	Fabricante Lab. Naturales y Genéricos sac Denominación común internacional: Ácido Acetilsalicílico Nombre comercial: Migraplus 500mg Forma farmacéutica: tabletas Dosis: 1 tab cada 8 horas Lote: en 04573 Fecha de caducidad: 01-05-19

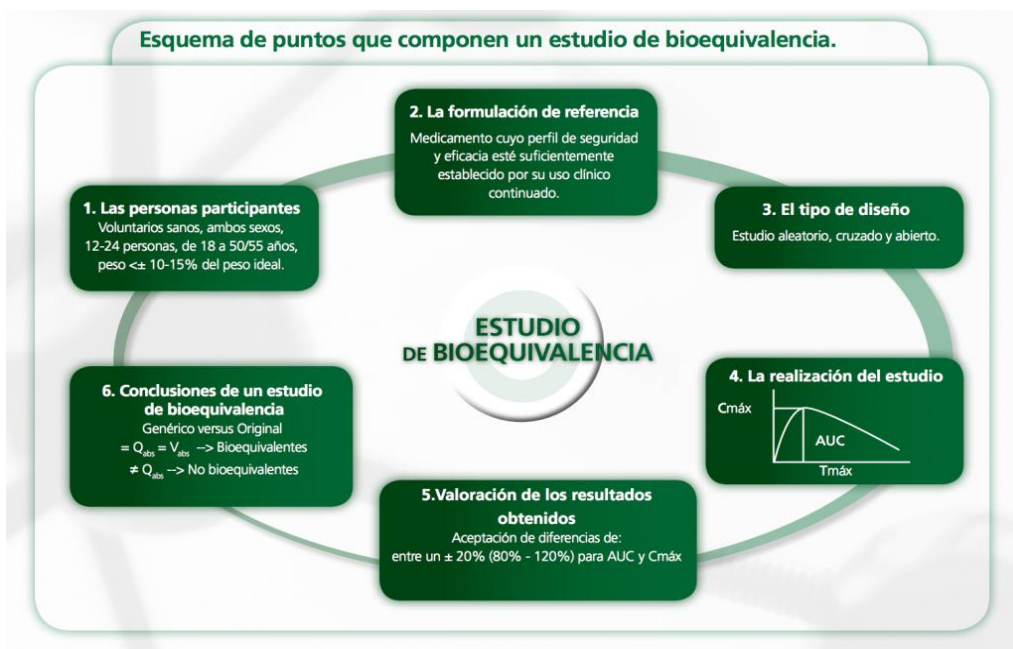
*Fuente: Elaborado por el propio investigador*

Su principal valor de los medicamentos genéricos es su intercambiabilidad por fármacos de marca que contienen el mismo principio activo, esto es, un medicamento genérico hará el mismo efecto en la persona que lo consume con la misma calidad, seguridad y eficacia que el de marca. Para demostrar que un medicamento genérico es perfectamente intercambiable por uno de marca, se hacen los estudios de bioequivalencia.

Al estudiar la bioequivalencia, se utiliza una herramienta demostrativa de “que un medicamento genérico tiene la misma eficacia terapéutica que el medicamento de referencia, existiendo entonces la posibilidad de la intercambiabilidad de uno por otro”.

Así pues, “se evita la realización de nuevos ensayos clínicos, que resultan muy complejos y costosos de llevar a cabo, estos estudios se basan en el principio de que, en una misma persona, si un mismo principio activo contenido en dos medicamentos similares, el equivalente genérico y el de referencia, se absorbe en la misma cantidad y velocidad en sangre, se hallará en el lugar donde ejerce la acción en una concentración similar ejerciendo entonces un efecto terapéutico también similar”.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) “la bioequivalencia es la relación entre dos o más productos farmacéuticos que son equivalentes farmacéuticos y muestran idéntica biodisponibilidad; por lo cual, después de administrados en la misma dosis molar son similares a tal grado, que sus efectos son esencialmente los mismos”. (Ver figura 1)



**Figura N° 1: Esquema de puntos que componen un estudio de Bioequivalencia**

*Fuente: Elisabet Montpart: Estudios de bioequivalencia y especialidades farmacéuticas genéricas.*

Las distintas formas farmacéuticas de un mismo principio activo deben ser evaluadas de forma totalmente independiente, realizando estudios de bioequivalencia distintos para cada una de ellas. En cambio, dentro de una misma forma farmacéutica, cuando existan diferentes dosis de principio activo se puede realizar un solo estudio de bioequivalencia con una de las formulaciones, que suele ser la de la mayor cantidad en principio activo.

Se dice continuamente y erróneamente que “el medicamento genérico tiene un 20% menos de principio activo, sin embargo, la realidad es muy diferente. Este 20% no significa que exista esa variabilidad en la eficacia del medicamento, ni tampoco en el contenido real de principio activo, sino que hay un 20% de variabilidad en la absorción del fármaco: de cualquier fármaco. La biodisponibilidad de cualquier principio activo varía entre los diferentes individuos e incluso a veces entre los diferentes lotes de un mismo medicamento, aunque sea de marca”. Así mismo se sabe que “los estudios de bioequivalencia no son usados exclusivamente para los genéricos, sino también por las compañías innovadoras cuando quieren comercializar una nueva forma farmacéutica de sus medicamentos ya aprobados. La

bioequivalencia es una metodología con sólidos fundamentos científicos basada en el principio de que los efectos sistémicos que ocasionan la entrada del medicamento en el organismo. 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, sus efectos sistémicos son los mismos”.<sup>(19)</sup>

## **ESTUDIOS CLÍNICOS**

En el descubrimiento de moléculas potencialmente activa y nuevos fármacos, pueden pasar muchos años, “el desarrollo de un fármaco engloba su seguridad, eficacia, formulación y fabricación, normalmente, los estudios de seguridad comienzan con diversos experimentos denominados estudios preclínicos, cuando estos estudios prevén que el candidato a medicamento es seguro, se inicia su evaluación en seres humanos en una serie de estudios conocidos como ensayos clínicos”.<sup>(20)</sup>

### **Estudios preclínicos**

Cuando nos referimos a estudios pre clínicos, estos son “pruebas que se llevan a cabo en un contexto científicamente controlado con utilización de cultivos celulares y animales como modelos, a finalidad de los estudios preclínicos es predecir cómo actúa el organismo sobre el candidato a fármaco (farmacocinética), cómo actúa el candidato a fármaco sobre el organismo (farmacodinamia) y si el candidato a fármaco puede entrañar posibles riesgos para la salud o efectos secundarios tóxicos”.<sup>(20)</sup>

Realizar pruebas farmacocinéticas se hacen con la finalidad de aportan datos para responder preguntas tales como: “¿Cómo se absorbe y transporta el fármaco? ¿Qué células y órganos resultan afectados? ¿Qué enzimas del organismo degradan el medicamento y con qué rapidez? ¿Cómo se elimina el medicamento o sus metabolitos (productos de degradación) del organismo?”.

En todo estudio donde se involucra la farmacocinética, “se analizan los efectos dosis-respuesta y, a menudo, se controlan los cambios bioquímicos

y fisiológicos (como actividades enzimáticas, frecuencia cardíaca, presión arterial y temperatura corporal) en los sujetos evaluados”.

Los análisis farmacodinámicos, que revelan lo que hace el organismo en respuesta al fármaco, se utilizan para responder a la pregunta: ¿resulta el fármaco perjudicial o tóxico para las células o sistemas orgánicos? En los estudios toxicológicos se aborda; “El potencial de que el fármaco o sus metabolitos destruyan o lesionen células y órganos, causen cáncer u ocasionen problemas relacionados con la reproducción, como defectos congénitos o esterilidad y los estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos se utilizan en conjunto para alcanzar el objetivo de los estudios preclínicos”. En Europa, los estudios preclínicos deben llevarse a cabo siguiendo las directrices de Buenas Prácticas de Laboratorio. En otras partes del mundo también se siguen unas normas internacionales armonizadas. La información derivada de estos estudios es vital; “Permite que los investigadores calculen una posología segura para los seres humanos en ensayos clínicos en fase I”. Aunque se exige que las empresas farmacéuticas presenten datos de modelos animales a las autoridades sanitarias como parte del proceso de aprobación de medicamentos, las empresas están adoptando medidas para reducir el número de animales utilizados en los estudios debido a problemas éticos y al coste que conllevan las instalaciones.

Los modelos animales incrementan en gran medida la capacidad de los científicos de estudiar la eficacia y la seguridad de los candidatos a medicamentos nuevos. En la validación de objetivos, los investigadores pueden utilizar ratones con genes desactivados (knock-out) o activados (knock-in).

### **Ensayos clínicos:**

Los ensayos clínicos: “son pruebas diseñadas para determinar la seguridad, la posología adecuada, la eficacia, las reacciones adversas y los efectos del uso a largo plazo de un medicamento nuevo en seres humanos”. Los ensayos clínicos que se llevan a cabo en seres humanos se realizan

“siguiendo normas armonizadas internacionales, como las directrices de Buenas prácticas clínicas (BPC) de la EMEA, que protege los derechos y garantiza la seguridad de los sujetos humanos evaluados y sigue el código ético para la investigación en seres humanos”.

En las fases de investigación de nuevos fármacos sobre todo en la fase clínica I, II y III, y en cada fase “se evalúa un número progresivamente mayor de seres humanos cada fase tiene una finalidad diferente y contribuye a que los investigadores respondan distintas preguntas”. Cuando una fase clínica logra el éxito esperado, el candidato a medicamento pasa a la siguiente fase. Cuando la fase clínica de estudio resulta infructuosa: “se detienen los ensayos clínicos, se suspende el desarrollo del fármaco y la empresa promotora regresa a la fase de descubrimiento para buscar otro posible fármaco con actividad terapéutica segura y eficaz”.<sup>(20)</sup>

## **LA BIOEXENCIÓN**

Cuando se habla de bioexención, se refiere “al término que hace referencia a la exención de los estudios de biodisponibilidad in vivo para demostrar la bioequivalencia de diferentes formulaciones orales de liberación inmediata de un mismo principio activo mediante un estudio comparativo de los perfiles de disolución in vitro”.

La autorización de comercialización de cada medicamento se emite tras un proceso riguroso de evaluación de los resultados de I+D. Esta tarea la llevan a cabo las agencias reguladoras de cada país. Un medicamento genérico “debe mostrar la equivalencia (bioequivalencia) con el medicamento de referencia y esto se pone de manifiesto por medio de estudios farmacocinéticos de biodisponibilidad llevados a cabo in vivo, sin embargo, para ciertos fármacos, no son necesarios este tipo de estudios, sino que se admite la demostración de la bioequivalencia mediante un ensayo in vitro de disolución siempre que se cumplan ciertos requisitos”. (Red PARF Documento Técnico No. 7)

La bioexención “permite la demostración de equivalencia terapéutica mediante estudios de disolución realizados in vitro como alternativa al estudio clásico de bioequivalencia in vivo que compara la biodisponibilidad en magnitud y velocidad de las formulaciones analizadas”. Las bioexenciones están basadas en el Sistema de Clasificación biofarmacéutica (Biopharmaceutics Classification System: BCS) propuesto por Gordon Amidon. Para que se pueda considerar la “bioexención” en un fármaco, es necesario que:

1. “Contenga un principio activo de clase I de la BCS (alta solubilidad y alta permeabilidad), en formulación oral de liberación rápida”.
2. “Incluya, en algunas situaciones, formulaciones con principios activos de Clase II (baja solubilidad y alta permeabilidad) que son ácidos débiles o de Clase III (alta solubilidad y baja permeabilidad) siempre que cumplan ciertos criterios de disolución más estrictos”
3. “Disolución rápida: liberación de  $> 85\%$  del producto en 30 minutos a  $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5$  en medio estándar a pH 1,2, a 4,5 y 6,8, usando el Aparato I (aparato de cesta o método del cestillo) de la Farmacopea de Estados Unidos (en inglés United States Pharmacopeia, USP) a 100 rpm o el Aparato II (aparato de paletas o método de las paletas) de la USP a 50 rpm. Se aplica a productos farmacéuticos que contienen principios activos de Clase I y productos con principios activos de Clase II que son ácidos débiles”.
4. “Disolución muy rápida: liberación de  $> 85\%$  del producto en 15 minutos a  $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5$  en medio estándar a pH 1,2, a 4,5 y 6,8, a una velocidad rotacional de 50 rpm en el Aparato II de la USP o 100 rpm en el Aparato I de la USP. Se aplica a productos farmacéuticos que contienen principios activos de Clase III”.
5. “No contenga excipientes que puedan influir en la absorción del fármaco”.
6. “No incluya un fármaco con un índice terapéutico estrecho”.
7. “Su absorción no esté destinada a realizarse en la cavidad oral, como los comprimidos sublinguales o bucales, entre otros”.(21)



## DISOLUCION IN VITRO

La prueba de disolución in vitro “es la prueba que se realiza a los medicamentos sólidos orales (tabletas y cápsulas), por medio de condiciones creadas en el laboratorio con el fin de verificar que el principio activo se disuelva a lo menos, el mínimo permisible según las especificaciones de la monografía individual de cada medicamento, que encontramos en la farmacopea oficial”. <sup>(20)</sup>

La prueba de disolución “es una práctica que consiste en dispersar una sustancia en el seno de un líquido hasta nivel molecular o iónico” (Aiache, Aiache, Reúno, 1996:123), o en términos más simples, es el proceso mediante el cual un sólido se disuelve en un solvente y forma una solución”. (Little y Swon, 1999:295)”. (www Intersedes.Ucr.Ac.Cr) Para realizar la prueba se requiere de una sola medición y sus resultados se expresan en términos del tiempo requerido para que una fracción específica del medicamento presente se disuelva. (OPS, 1990).

La disolución implica “convertir el fármaco en un soluto, que, hasta aquel momento, era un sólido contenido en una forma agregada, la prueba de disolución de medicamentos se realiza bajo condiciones controladas y medidas de temperatura, velocidad de agitación, método de agitación, tiempo de disolución, volumen y tipo de medio de disolución”. “Un aumento en la temperatura favorece la solubilidad y la velocidad de disolución (Cárcamo, 1981:83)”. (www Intersedes.Ucr.Ac.Cr) El control de temperatura será de 37 °C para los métodos de disolución sea cual sea la droga que contenga la forma farmacéutica, “esto debido a la temperatura corporal ya que en la disolución in vitro se trata hasta donde sea posible de dar condiciones similares a las del estómago humano, el cual será el destino final del medicamento (disolución in vivo)”. “La velocidad de agitación y el modo de agitar varían la disolución, la velocidad de agitación puede variar entre uno y otro medicamento, siendo las más comunes 50, 75 y 100 revoluciones por minuto (rpm), la cual es proporcionada y controlada por el equipo de disolución llamado disoluto. (Shargel y Andrew), 1993:625” (www Intersedes.Ucr.Ac.Cr)

## **CARACTERISTICAS FISICOQUIMICAS**

La USP N°38 Farmacopea de los Estado Unidos establece que “todos los medicamentos después de ser elaborados se someten a las operaciones de acondicionamiento, para que lleguen al paciente en condiciones óptimas de estabilidad, seguridad y eficacia”. El almacenado, transporte, distribución, almacenamiento, dispensación juegan un papel muy importante en la calidad del medicamento. Para ello es necesario hacer diversas pruebas que determinen la calidad del medicamento los caracteres de biodisponibilidad como desintegración, entre otras.

### **Uniformidad en Peso.**

La farmacopea de los estados Unidos, “estableció tolerancias para los pesos promedio de los comprimidos compactados no recubiertos, que son aplicables cuando contienen 50 mg o más de la droga o cuando esta constituye el 50 % o más, por peso, de la forma farmacéutica”. Especificaciones: “Se permite una variación de  $\pm 5\%$  respecto al promedio, ya que la tableta pesa más de 324 mg. y no más de dos comprimidos no debe diferir más del doble de este porcentaje”. Instrumento utilizado: Balanza analítica: Se pesan 20 comprimidos individualmente y se determina con el peso promedio y se realizaron determinaciones”.

### **Friabilidad.**

La farmacopea de los Estados Unidos recomienda esta prueba para medir “la capacidad de resistir el desgaste por rozamiento durante el envase, la manipulación y el transporte, as Especificaciones permiten un máximo de 1% de pérdida de peso”. Instrumento utilizado: Friabilizador: “Se pesan 20 tabletas y se colocan en el aparato volteador exponiéndolas a rodadas y choques reiterados por caídas libres (25 rpm x 4 minutos), después se pesan las tabletas y se determina la pérdida de peso”.

### **Dureza:**

La farmacopea de los estados Unidos, recomienda esta prueba para: “determinar la necesidad de correcciones sobre la presión en la máquina

elaboradora ya que si es muy duro puede no desintegrarse y si es blando no soportará la manipulación y también esta prueba se realiza en el producto terminado”.

**Especificaciones:** “se permite un porcentaje de coeficiente de variación del 10% y la dureza debe ser mayor a 4 kilo pascales”. (USP N<sup>o</sup>38)

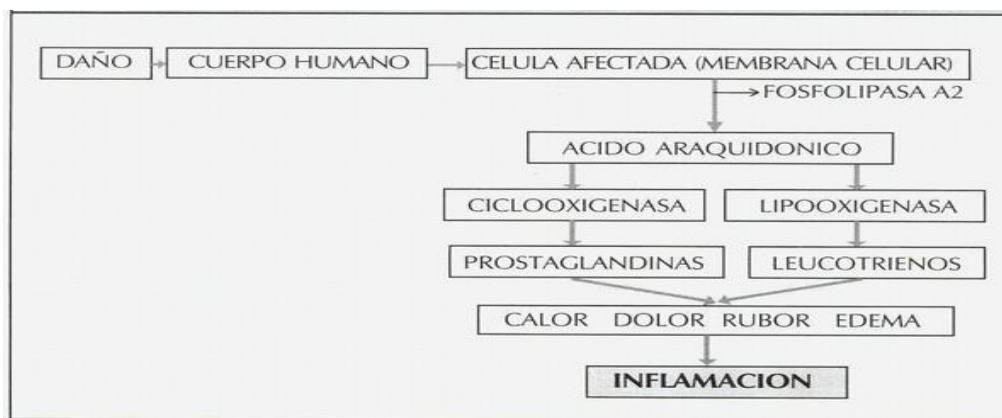
Instrumento Utilizado: Durómetro: “Este instrumento mide la fuerza requerida para fracturar la tableta al aplicar diametralmente en ella la fuerza generada por un resorte”.

### **Desintegración**

La Farmacopea de los estados Unidos indica que la desintegración “es el estado en que cualquier residuo de la unidad, permanece en la malla del equipo como una masa suave y sirve para asegurar la uniformidad de lote a lote”. En esta prueba mide “el tiempo que tarda una tableta en desintegrarse pasando las partículas a través de un tamiz de malla 10”. El tiempo máximo es de 30 minutos para seis tabletas inicialmente si 1 ò 2 no se desintegran se realizan en 12 tabletas de nueva cuenta. No menos de 16 de las 18 tabletas deben desintegrarse completamente <sup>(22)</sup>

### **ACIDO ACETILSALICILICO**

El AAS se absorbe con rapidez, una pequeña parte en el estómago, y el mayor porcentaje en la parte superior del intestino delgado. Una vez absorbido difunde a todos los tejidos corporales. Los salicilatos provenientes del metabolismo del AAS son eliminados principalmente por la orina (Goodman, 1996). Con respecto al mecanismo de acción del AAS, este actúa interfiriendo en la cascada inflamatoria debido a la inhibición de la enzima COX <sup>1</sup>



**Figura N° 2: Cascada antiinflamatoria en la que interfiere el AAS**

*Fuente: Flórez J. Farmacología Humana*

En la actualidad, “la aspirina sigue siendo uno de los primeros fármacos de elección frente a la fiebre, el dolor leve a moderado y la inflamación debida a la artritis o traumatismos (García, 2006)”.

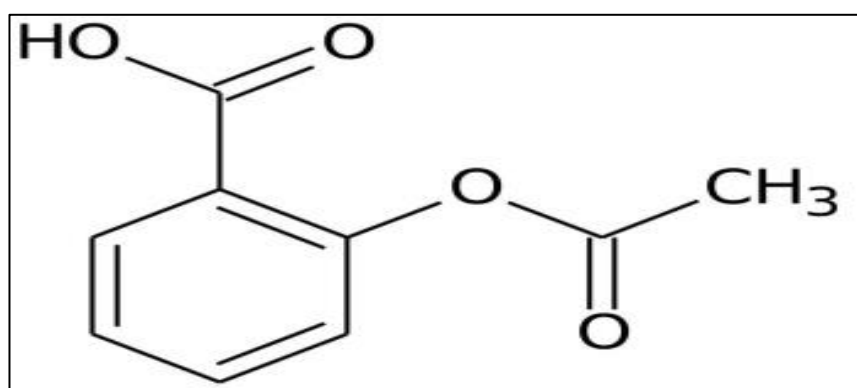
Respecto a los efectos adversos del AAS, los más importantes son la úlcera gástrica, el síndrome de Reye y el salicilismo.

### **CARACTERÍSTICAS GENERALES**

Fórmula empírica:  $C_9H_8O_4$  Fórmula desarrollada:

Fórmula desarrollada del AAS

Peso Molecular: 180,15 g/mol El AAS



**Figura N° 3: Estructura del ácido acetil salicílico**

Se presenta como polvo cristalino de color blanco, sabor ligeramente amargo e inodoro. Es poco soluble en agua, soluble en alcohol, cloroformo y éter. Es estable en aire seco, pero en contacto con la humedad se hidroliza

lentamente transformándose en ácido salicílico y ácido acético de olor característico<sup>(23)</sup>

Actualmente, el proceso de elaboración de un medicamento conlleva una serie de procesos, controlados de manera muy estricta, que buscan dar lugar a una formulación conformada por el principio activo y los excipientes. Además, debe ser segura, eficaz y estable en el tiempo. Dentro de las formulaciones más utilizadas se encuentran las administradas por vía oral, debido a su sencillez, seguridad y comodidad.

Entre este tipo de formulaciones se destacan los comprimidos, los que representan entre el 40 % y el 70% de todas las formas farmacéuticas. Éstos son formas farmacéuticas sólidas, de dosificación unitaria, y se obtienen por compresión mecánica de un granulado o de una mezcla de polvos de uno o más principios activos junto a diferentes excipientes.

El éxito de los comprimidos como forma farmacéutica se debe a que permiten una dosificación más precisa del principio activo, tiene una buena estabilidad mecánica, física y microbiológica, y son la forma de dosificación oral de más bajo costo

Las propiedades analgésicas y anti-inflamatorias del ácido acetil-salicílico son parecidas a las de otros anti-inflamatorios no esteroídicos<sup>(22)</sup>

### **Mecanismo de acción**

El ácido acetilsalicílico “interfiere con la síntesis de las prostaglandinas inhibiendo de forma irreversible la ciclooxigenasa, una de los dos enzimas que actúan sobre el ácido araquidónico”.<sup>(23)</sup>

### **Interacciones**

Acetazolamida: “los salicilatos desplazan la Acetazolamida de sus puntos de unión a las proteínas plasmáticas y también disminuyen la excreción renal de esta por lo tanto, los salicilatos pueden desencadenar efectos tóxicos de la Acetazolamida sobre el sistema nervioso central”<sup>(23)</sup>

Anticoagulantes: “el riesgo de hemorragias aumenta si se administra ácido acetilsalicílico a pacientes bajo tratamiento anticoagulante, la aspirina

desplaza a la Warfarina unida a las proteínas plasmáticas y aumenta el riesgo de hemorragias durante los tratamientos con Warfarina o heparina debido a sus efectos sobre la agregación plaquetaria”.

Antineoplásicos: “dado que el ácido acetil-salicílico puede producir hemorragias gástricas al inhibir la agregación plaquetaria y aumentar el tiempo de hemorragia, aumenta el riesgo en pacientes tratados con fármacos que ocasionan trombocitopenia como es el caso de los quimioterápicos, la globulina antitimocito y el estroncio”.

Alcohol: “la ingestión concomitante de etanol y aspirina aumenta el riesgo de provocar irritación de la mucosa gástrica y hemorragias gastrointestinales”

Antidiabéticos: “los salicilatos, al inhibir la síntesis de la prostaglandina E2 aumentan de forma indirecta la secreción de insulina”.

Inhibidores de la ECA: “los fármacos que inhiben la síntesis de las prostaglandinas interaccionan con los inhibidores de la ECA”.

Antiácidos: “La administración de antiácidos reduce de forma sustancial las concentraciones plasmáticas de salicilatos, en particular cuando se administran dosis elevadas de aspirina” <sup>(22)</sup>

## **EFFECTOS SECUNDARIOS**

- Gastrointestinales: “se observan molestias gástricas en el 2-10% de los sujetos sanos que utilizan dosis normales de aspirina para combatir la fiebre o algún episodio algésico ocasional, en el 10-30% de los pacientes cuyas dosis son superiores a 3.5 g y en 30-90% de los pacientes con historia de úlcera péptica, gastritis o duodenitis”.
- Sistema nervioso central: “la presencia de tinnitus, pérdida de oído y vértigos indican que se han alcanzado unos niveles de salicilatos iguales o superiores a los tóxicos, el tinnitus se observa cuando las concentraciones exceden de 300 µg/ml, y es reversible”.
- Hipersensibilidad: “los pacientes con hipersensibilidad a la aspirina desarrollan una reacción alérgica en las 3 horas siguientes a la administración, esto ocurre en el 03% de los casos”.

- Hepatotoxicidad: “se descrito una hepatotoxicidad que se presenta como una hepatitis, reversible cuando se discontinua el tratamiento con la aspirina”.<sup>(22)</sup>

## **INTOXICACION Y SU TRATAMIENTO**

Una sobre dosificación del uso de ácido acetil salicílico puede causar cefalea, mareos, zumbidos de oídos, visión borrosa, somnolencia, sudoración, náuseas, vómitos y ocasionalmente diarrea. Las medidas a seguir para tratar esta intoxicación es inicialmente provocar el vómito, luego en el hospital realizar un lavado gástrico, Caseramente se puede utilizar el anti carbón vegetal. “En casos graves, administración de cantidades adecuadas de líquidos intravenosos. Hemodiálisis en adultos y niños mayores y diálisis peritoneal en lactantes”.<sup>(23)</sup>

## **2.4. FORMULACION DE HIPÓTESIS**

### **2.4.1 HIPÓTESIS GENERAL**

- Los medicamentos multifuentes de Ácido Acetilsalicílico que están disponibles en el Perú son equivalentes farmacéuticos in vitro.

### **2.4.2 HIPÓTESIS ESPECÍFICAS**

- Los medicamentos multifuentes comerciales de Ácido Acetilsalicílico que están disponibles en el Perú son equivalentes farmacéuticos in vitro.
- Los medicamentos multifuentes genéricos de Ácido Acetilsalicílico que están disponibles en el Perú son equivalentes farmacéuticos in vitro.

## 2.5. OPERACIONALIZACION DE VARIABLES E INDICADORES

VARIABLES	DIMENSIONES	INDICADORES	ITEM	FUENTE	INSTRUMENTO
VI  Medicamentos multifuentes de Ácido Acetil salicílico	VI  Genéricos Comerciales	VI:  Características fisicoquímicas:  -Aspecto  -Peso  -Determinación de la dureza  -% de Friabilidad  - Tiempo de Desintegración		USP  Nº 38  BP	Balanza
					Durómetro
					Friabilizador
					Desintegrador
VD:  Equivalente farmacéutico	VD  Método analítico para la cuantificación del principio activo.	VD  % de concentración del principio activo			



## 2.6. DEFINICIÓN DE TÉRMINOS BÁSICOS

### **Equivalencia**

Dos productos presentan equivalencia, si demuestran actividades semejantes en su modo de actuar o comportarse química y físicamente.<sup>(22)</sup>

### **Equivalente terapéutico**

Se define como la especialidad con la misma forma farmacéutica e igual composición, cualitativa y cuantitativa en sustancias medicinales, que otra especialidad de referencia cuyo perfil de eficacia y seguridad esté suficientemente establecido por su continuado uso clínico y que ha demostrado equivalencia terapéutica con la especialidad de referencia mediante los correspondientes estudios de Bioequivalencia.<sup>(23)</sup>

### **Especialidad farmacéutica**

Es el medicamento de composición e información definidas, de forma farmacéutica y dosificación determinadas, preparado para su uso medicinal inmediato, dispuesto y acondicionado para su dispensación al público, con denominación, embalaje, envase y etiquetado uniformes según lo dispongan las autoridades sanitarias.<sup>(23)</sup>

### **Forma farmacéutica**

Es la disposición individualizada a que se adaptan los fármacos (principios activos) y excipientes (materia farmacológicamente inactiva) para constituir un medicamento. Dicho de otra forma, la disposición externa que se da a las sustancias medicamentosas para facilitar su administración.<sup>(23)</sup>

### **Medicamento**

Un medicamento es uno o más fármacos, integrados en una forma farmacéutica, presentado para expendio y uso industrial o clínico, y destinado para su utilización en las personas o en los animales, dotado de propiedades que permitan el mejor efecto farmacológico de sus componentes con el fin de prevenir, aliviar o mejorar el estado de salud de las personas enfermas, o para modificar estados fisiológicos.<sup>(23)</sup>

### **Medicamento innovador**

Es aquél que contiene un principio activo nuevo y con el que se ha realizado una investigación y desarrollo completo, desde su síntesis química hasta su utilización clínica. Es por tanto el primero, y a veces el único, que aporta datos propios de seguridad y eficacia terapéutica de la especialidad farmacéutica concreta. Generalmente está comercializado en distintos países por el mismo titular, incluso con el mismo nombre, y en algunas ocasiones su marca llega a ser considerada por los prescriptores como sinónimo del principio activo.<sup>(23)</sup>

Un medicamento innovador, es aquel que ha demostrado eficacia terapéutica, seguridad clínica, y además está protegido con una patente y registro<sup>(22)</sup>

### **Medicamento copia**

Bajo este término se agrupan todas aquellas especialidades que salen al mercado después del innovador, conteniendo el mismo principio activo, pero sin consentimiento de éste. Estas especialidades han de cumplir los mismos criterios de calidad que los anteriores y basan sus datos de seguridad y eficacia terapéutica en la documentación publicada que existe sobre dicho principio activo.<sup>(23)</sup>

### **Medicamento genérico**

Es aquel que no se distribuye con un nombre comercial y posee la misma concentración y dosificación que su equivalente de marca. Los medicamentos genéricos producen los mismos efectos que su contraparte comercial, ya que poseen el mismo principio activo.<sup>(19)</sup>

Se define como medicamento genérico, a un producto farmacéutico, generalmente concebido para ser intercambiable con el producto de referencia, que se fabrica sin la licencia de la empresa del innovador y es comercializado después de la expiración de la patente<sup>(18)</sup>

Pero el término de medicamento genérico tiene significados distintos en diferentes jurisdicciones; por lo que se debe evitar el uso de este término, y en su lugar se propone el uso de medicamento multifuente <sup>(23)</sup>

### **Medicamentos Multifuentes**

Son aquellos equivalentes farmacéuticos disponibles de más de un fabricante que pueden o no ser terapéuticamente equivalentes. Los productos farmacéuticos multifuentes que son terapéuticamente equivalentes son intercambiables <sup>(24)</sup>

## **CAPÍTULO III**

### **METODOLOGÍA**

#### **3.1. TIPO DE INVESTIGACIÓN**

Según la participación del investigador en el fenómeno que se estudia es Cuasi-experimental.

Según el periodo en que se capta la información es transversal porque la investigación se concentra en analizar cuál es el nivel de una o diversas variables en un momento dado y inmediatamente se procede a su descripción o análisis

#### **Dónde:**

M: “Equivalencia farmacéutica in vitro de medicamentos multifuente de Ácido Acetilsalicílico disponibles en el Perú”

X1: Medicamento multifuente

X2: Medicamento Genérico

R: Representó la relación entre las variables

#### **3.2. DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN**

El control de calidad de los medicamentos se realizó en base a la Farmacopea Británica <sup>(13)</sup> y la Farmacopea de los Estados Unidos <sup>(38)</sup>. <sup>(15)</sup>. Se analizó tres lotes de cada laboratorio Farmacéutico que elabora medicamentos genéricos y que se expenden en el Perú. Se analizó al producto considerado como innovador, el mismo que será el referente en la investigación. Las tabletas multifuentes se adquirieron en las Farmacias de

Lima-Metropolitana y de la DIGEMID. Y en las cadenas de farmacias de Lima centro, La Molina, San Juan de Miraflores y Los Olivos; el medicamento de referencia se adquirió en una droguería nacional una vez adquiridas, un Químico Farmacéutico, realizó un muestreo aleatorio simple y al azar, y a cada lote de diferentes laboratorios farmacéuticos se les asignó un código de identificación (B, C y D) y al medicamento innovador, que para el experimento es el referente se le codificó como A.

Se desarrolló según se describe en los correspondientes capítulos de la USP-38, con algunas adaptaciones.

**Peso:** Se pesó de manera individual veinte comprimidos de cada lote y marca, a los que previamente se les retiró el polvo de la superficie sin quebrarlos y se registró su peso exacto.

**Dureza:** Una tableta de cada producto se colocó en el durómetro Stokes–Monsanto y se registró la fuerza necesaria para provocar su ruptura. Este procedimiento se realizó en veinte tabletas de cada lote y marca y se determinó el valor promedio

**Desintegración:** Una tableta de cada lote y marca se colocó en cada uno de los seis tubos de la canastilla del equipo de desintegración empleando agua desionizada ( $37,0 \pm 1,0$  °C) como líquido de inmersión. Se determinó el tiempo necesario para la completa desintegración de cada tableta y se calculó su valor medio.

**Friabilidad:** Se colocó 25 tabletas de cada lote en el friabilizador a 25 revoluciones por minuto durante 4 minutos. Se calculó el peso antes y el peso después del procedimiento. Terminado el proceso se calculó el valor de gasto por fricción.

**Plan de tabulación y análisis:** Los resultados Los análisis se sometieron a la estadística descriptiva y para determinar si existe diferencia

estadísticamente significativa entre el medicamento de referencia, se determinó las medias correspondientes

### **3.3. POBLACIÓN Y MUESTRA DE LA INVESTIGACIÓN**

La Población son todas las tabletas multifuentes del ácido acetil salicílico de 500mg tabletas que en estos momentos solo son producidos por tres laboratorios y que son comercializados en Lima- Perú.

El tamaño de la muestra recolectada fue de 300 tabletas, correspondiendo 100 por cada uno de los lotes de tabletas multifuentes ácido acetil salicílico comercializados en el Perú.

El tamaño de la muestra del referente fue de 100 tabletas.

### **3.4. TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

Utilizando la USP 38 como fuente para realizar esta investigación, se utilizó:

1.- Técnica: Uniformidad de Peso

Instrumento: Balanza Analítica

2.- Técnica Friabilizacion

Instrumento: Friabilizador de 1 tambor

3.- Técnica: Dureza

Instrumento: Durómetro de una sola cámara

4. Técnica: Desintegración

Equipo: Desintegrador de 6 cilindros

Todos los resultados, fueron recogidos en las Fichas de Recolección de Datos

### **3.5. TÉCNICAS PARA EL PROCESAMIENTO DE DATOS**

Todos los datos de la investigación fueron ingresados en una hoja electrónica de Microsoft Excel, Se utilizó para el análisis, organización y presentación de datos el promedio, mediana, Además se construyó tablas y gráficos.

## CAPÍTULO IV

### PRESENTACION Y ANALISIS DE LOS RESULTADOS

#### 4.1. PROCESAMIENTO DE DATOS

Se encuentran en la tabla 2 a 4 y en la figura 3 a 8.

**Tabla N° 3: Medicamentos utilizados en el estudio**

MEDICAMENTO A INNOVADOR	MEDICAMENTO B GENERICO	MEDICAMENTO C GENERICIO	MEDICAMENTO D COMERCIAL
FABRICANTE LAB. BAYER	FABRICANTE LAB. MEDIFARMA	FABRICANTE LAB.MDK S.A	FABRICANTE LAB.NATURALES Y GENERICOS SAC
DENOMINACION COMUN INTERNACIONAL ACIDO ACETIL SALICILICO	DENOMINACION COMUN INTERNACIONAL ACIDO ACETIL SALICILICO	DENOMINACION COMUN INTERNACIONAL ACIDO ACETIL SALICILICO	DENOMINACION COMUN INTERNACIONAL ACIDO ACETIL SALICILICO
NOMBRE COMERCIAL ASPIRINA 500MG	NOMBRE COMERCIAL AC.ACETILSALICILICO 500MG	NOMBRE COMERCIAL AC.ACETILSALICILICO 500MG	NOMBRE COMERCIAL MIGRAPLUS 500MG
FORMA FARMACEUTICA TABLETAS	FORMA FARMACEUTICA TABLETAS	FORMA FARMACEUTICA TABLETAS	FORMA FARMACEUTICA TABLETAS
DOSIS 1 TAB. CADA 8 HORAS	DOSIS 1 TAB CADA 8 HORAS	DOSIS 1 TAB CADA 8 HORAS	DOSIS 1 TAB CADA 8 HORAS
LOTE G0693WC	LOTE 104C985	LOTE 052MC568	LOTE EN 04573
FECHA DE CADUCIDAD 01-09-2018	FECHA DE CADUCIDAD 01-04-18	FECHA DE CADUCIDAD 01-09-19	FECHA DE CADUCIDAD 01-05-19

FUENTE: Propia

**Tabla N° 4: Especificaciones Técnicas de las Tabletas de Ácido Acetil Salicílico 500 mg**

ANALISIS	ESPECIFICACIONES
APARIENCIA	Comprimidos circulares biconvexos
COLOR	Blanco o blanco invierno
DIAMETRO	12.00mm (+- 0.5) 11.5 a 12.5 mm
ESPESOR	5.3 mm (+-0.5) 4-8 a 5.8mm
PESO	600 mg +- 10% (540 a 660 mg)
DUREZA	7.0 – 14.0 Kp
DESINTEGRACION	Max. 5 minutos
FRIABILIDAD	Max. 1%

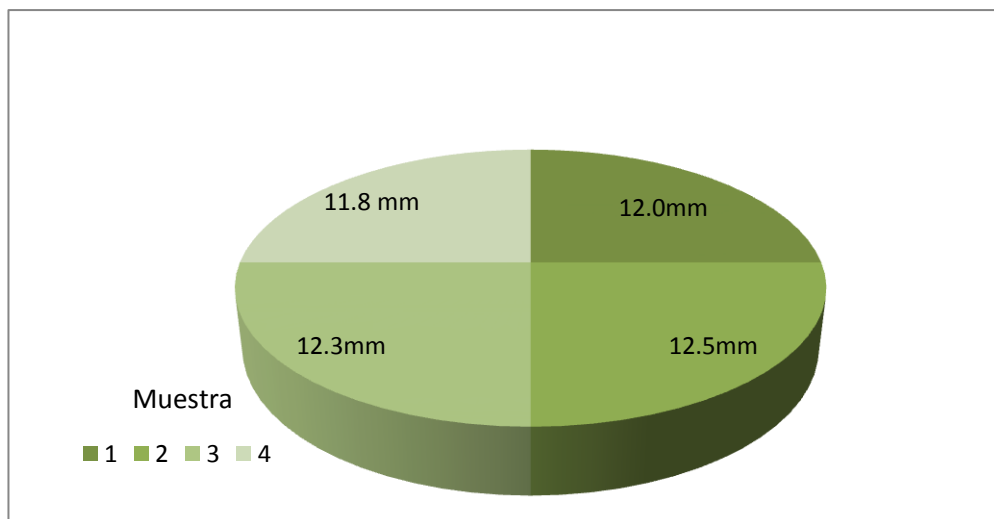
*Fuente: USP N° 38 Farmacopea de los Estados Unidos de América*

**Tabla N° 5: Resultado de Ensayos de tabletas con Ácido Acetilsalicílico**

ANALISIS	ESPECIFICACIONES	A	B	C	D
APARIENCIA	Comprimidos circulares biconvexos	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
COLOR	Blanco o blanco invierno	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
DIAMETRO	12.00mm ( +- 0.5) 11.5 a 12.5 mm	12.3 mm	12.5 mm	11.8 mm	12.0 mm
ESPESOR	5.3 mm (+-0.5) 4-8 a 5.8mm	5.5 mm	5.6 mm	5.4 mm	5.5 mm
PESO	600 mg +- 10% (540 a 660 mg)	650 mg	660 mg	550 mg	600 mg
DUREZA	7.0 – 14.0 Kp	7.0 Kp	8.5 Kp	7.0 Kp	7.0 Kp
DESINTEGRACION	Max. 5 minutos	4.5 min.	4.0 min.	4.3 min.	4.5 min.
FRIABILIDAD	Max. 1%	-1%	-1%	.1%	.1%

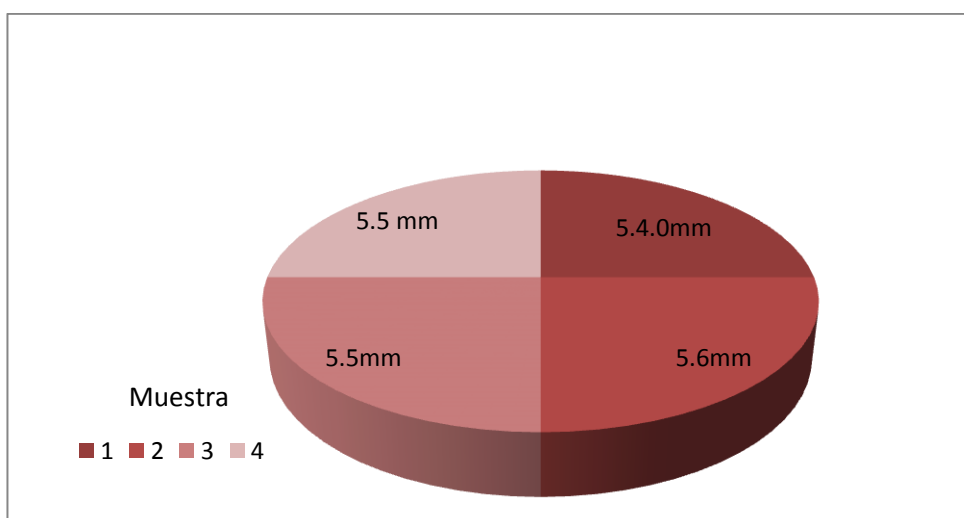
*Fuente: Propia*





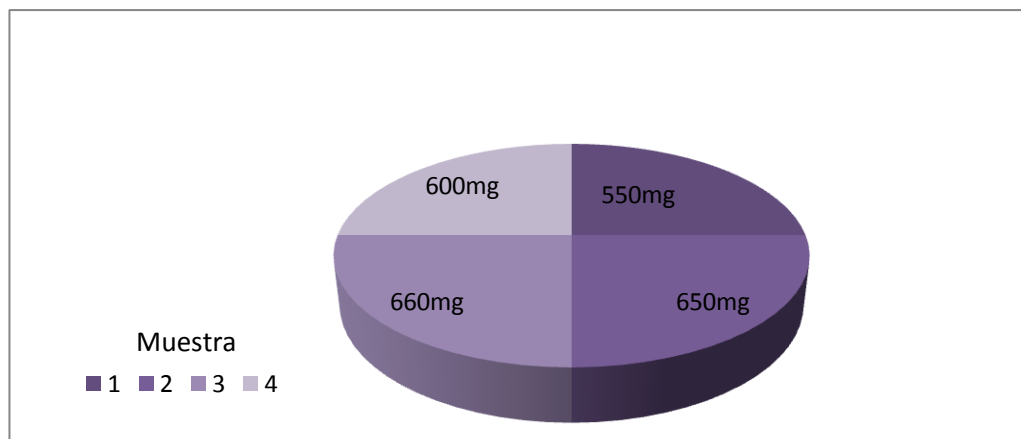
**Figura N° 4: Diámetro de las tabletas de Ácido Acetilsalicílico (mm)**

La tabla 5 y figura 4, representa los medicamentos multifuentes (genéricos y comerciales) de ácido acetil salicílico, cumplen con los rangos de diámetros establecidos en comparación con el medicamento innovador.



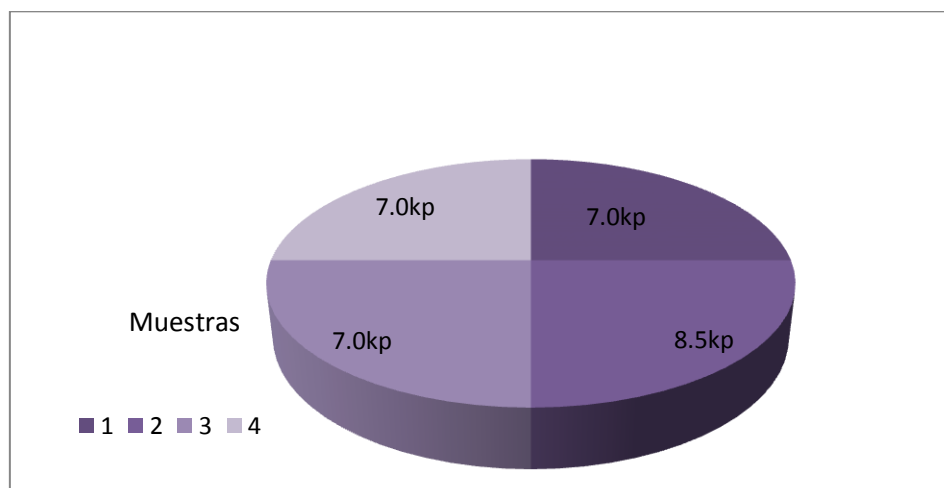
**Figura N° 5: Espesor de las tabletas de Ácido Acetilsalicílico (mm)**

La tabla 5 y figura 5, representa los medicamentos multifuentes (genéricos y comerciales) de ácido acetil salicílico, cumplen con los rangos de altura establecidos en comparación con el medicamento innovador con lo cual, los cuatro lotes están dentro de los parámetros.



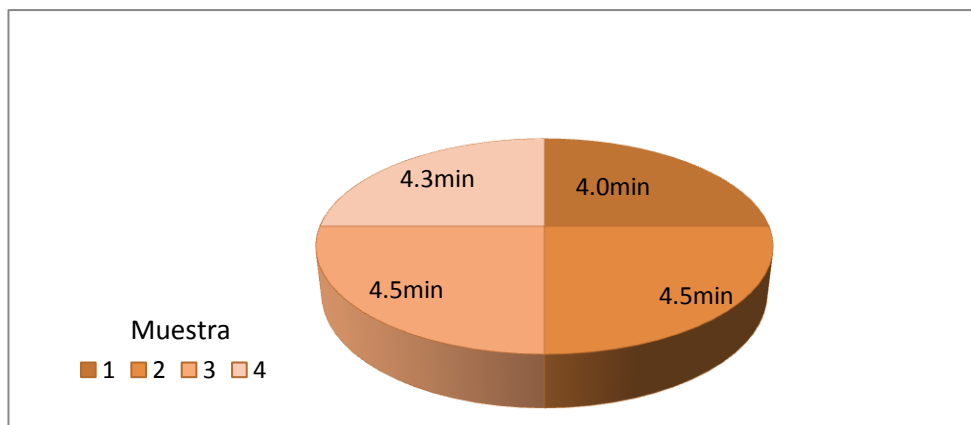
**Figura N° 6: Peso (g) de las tabletas de Ácido Acetilsalicílico (mm)**

La tabla 5 y figura 6, representa los medicamentos multifuentes (genéricos y comerciales) de ácido acetil salicílico, cumplen con los rangos de peso establecidos en comparación con el medicamento innovador con lo cual, los cuatro lotes está dentro de los parámetros.



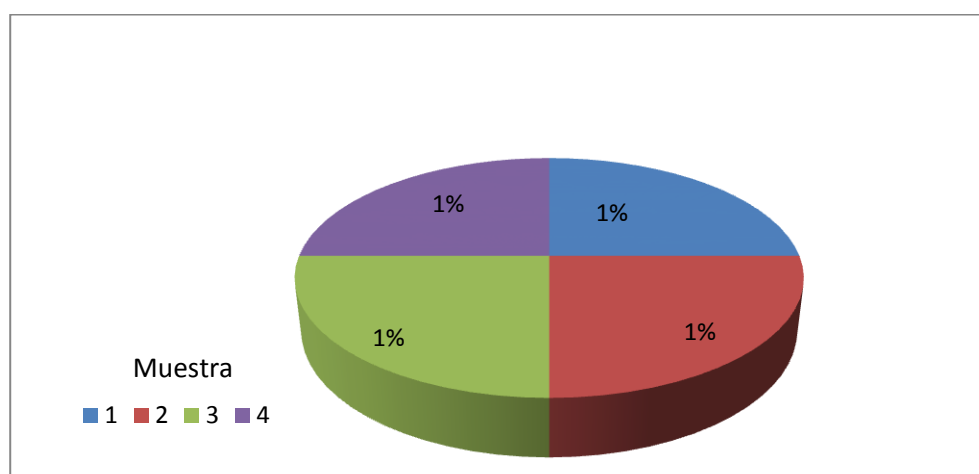
**Figura N° 7: Dureza (Kps) de las tabletas de Ácido Acetilsalicílico (mm)**

La tabla 5 y figura 7, representa los medicamentos multifuentes (genéricos y comerciales) de Ácido Acetilsalicílico, cumplen con los rangos de dureza establecidos en comparación con el medicamento innovador con lo cual, los cuatro lotes está dentro de los parámetros.



**Figura N° 8: Desintegración (min) de las tabletas de Ácido acetil salicílico (mm)**

La tabla 5 y figura 7, representa los medicamentos multifuentes (genéricos y comerciales) de ácido acetil salicílico, cumplen con los rangos de desintegración establecidos en comparación con el medicamento innovador con lo cual, los cuatro lotes está dentro de los parámetros.



**Figura N° 9: Friabilidad (porcentual) de las tabletas de Ácido Acetil salicílico (mm)**

La tabla 5 y figura 9, representa el ensayo de friabilidad, se observa que, el promedio en la muestra A fue menor de 1.0 por ciento, la muestra B fue menor de 1.0 por ciento la muestra C fue menor de 1.0 por ciento, y la muestra D menor al 1.0 por ciento en las tabletas de Ácido Acetilsalicílico.

### **Prueba de Hipótesis general**

Los medicamentos multifuentes de Ácido acetilsalicílico que están disponibles en el Perú son equivalentes farmacéuticos in vitro. Después de realizar la parte experimental de esta investigación podemos dar fe que la hipótesis general planteada en este trabajo si se cumplen ya que los medicamentos multifuentes de ácido acetyl salicílico que están disponibles en el Perú, si son equivalentes farmacéuticos.

## **4.2. DISCUSIÓN Y RESULTADOS**

En el presente trabajo de investigación se ha demostrado que los medicamentos multifuentes genéricos y comerciales de Ácido Acetilsalicílico que están disponibles en el Perú, cumplen con los parámetros fisicoquímicos establecidos por la USP-37, los resultados estadísticos confirmaron lo siguiente: Los rangos de diámetros 12.00 mm (+0.5) para medicamento innovador, Medifarma 12.5 mm, MDK S.A 11.8 mm y 12.00 mm para naturales y genéricos. Todas las muestras cumplen con los niveles de altura establecidos en comparación con el medicamento innovador, los cuatro lotes están dentro de los parámetros establecidos. Los rangos de peso establecidos: Medicamento innovador 600 mg, para Medifarma 660 mg, MDK S.A 550 mg, y 600 mg para naturales y genéricos, los cuatro lotes están dentro de los parámetros, cumplen con los rangos de dureza establecidos en comparación con el medicamento innovador.

Dichos medicamentos cumplen con los rangos de desintegración establecidos en comparación con el medicamento innovador el cual fue de 5 minutos, Medifarma 4 minutos, para MDK S.A de 4.3 minutos y naturales y genéricos 4.5 minutos, los cuatro lotes está dentro de los parámetros de los rangos de desintegración establecidos en comparación con el medicamento innovador. En el ensayo de friabilidad, se observó que, el promedio en la muestra A fue menor de 1.0 por ciento, la muestra B fue menor de 1.0 por ciento la muestra C fue menor de 1.0 por ciento, y la muestra D menor al 1.0 por ciento en las tabletas de Ácido Acetilsalicílico.

Asi mismo los 4 lotes cumplen con los rangos de dureza establecidos en comparación con el medicamento innovador con lo cual, los cuatro lotes está dentro de los parámetros: Medicamento innovador es 7.0 – 14.0 Kp (tabla

N4). Para los medicamentos multifuentes Medifarma 8.5 Kp, MDK S.A. 7.0 Kp y Naturales & Genéricos 7.0 Kp, con lo que cumple las especificaciones. Del mismo modo en un estudio de equivalencia realizado en Perú García M. (2008) denominado “Equivalencia química de Ácido Acetilsalicílico 100 mg. en tres especialidades farmacéuticas en Trujillo” tuvo como objetivo determinar si los valores de la cuantificación de dicho fármaco obtenido por el método volumétrico concuerdan con los valores reportados por la U.S.P XXIX. Para ello se procedió a adquirir Ácido Acetilsalicílico 100 mg, de tres lotes diferentes de los laboratorios Bayer C.C, Bayer Schering Pharma, y FARPASA, considerándose para cada lote 20 tabletas. De las muestras analizadas de Ácido Acetilsalicílico por cada Especialidad Farmacéutica. Los resultados promedios para la Aspirina 100 mg fueron 95,156 mg que en términos de porcentaje representa el 95,156 % de la cantidad declarada, mientras que Cardio Aspirina reportó 96,153 mg, representando un porcentaje de 96,153 por ciento y Cardiotón arrojó una cantidad de 84,935 mg, representando el 84,935 por ciento. Las cantidades de Ácido Acetilsalicílico encontradas en las tabletas de los tres laboratorios son menores a las declaradas, con excepción del lote 00619162 de Carnio Aspirina, la cual reporta una cantidad promedio de 100,35 mg. El análisis de varianza realizado al 95 por ciento de seguridad establece que las tabletas de Ácido Acetilsalicílico analizadas de los Laboratorios Bayer y Bayer Schering Pharma contienen en promedio una cantidad equivalente de principio activo.

Por otro lado en la Universidad, Cartagena (2007) realizó un estudio denominado “Estudio Biofarmacéutico comparativo de tabletas de Ácido Acetilsalicílico disponibles en el Mercado. Colombia”. El objetivo fue determinar la equivalencia biofarmacéutica de cinco marcas comerciales de tabletas de ácido acetilsalicílico 100 mg disponibles en el mercado colombiano, se tomaron cinco productos comerciales de ácido acetilsalicílico tabletas 100 mg, adquiridos en droguerías y farmacias de las ciudades de Bogotá, Cali, Medellín, Barranquilla y Cartagena, a los cuales se les evaluaron las características físicas, químicas y biofarmacéuticas de las tabletas, tales como variación de peso, dureza, desintegración, test y perfil de disolución, eficiencia de la disolución y valoración del ingrediente

farmacéuticamente activo, los ensayos farmacopeicos se evaluaron según lo establecido en la USP-37. Los resultados se analizaron a fin de “establecer diferencias estadísticamente significativas y posible intercambiabilidad entre los productos evaluados”. El análisis comparativo de los productos, permitió evidenciar marcadas “diferencias en cuanto a la liberación in vitro del ingrediente farmacéuticamente activo, con uno de los productos evaluados, incumpliendo este importante parámetro de calidad. Cuatro productos cumplen con todas las especificaciones establecidas en la USP-37.

Finalmente García L. (2006) en su estudio llamado “Evaluación de la calidad físico – química de las tabletas con recubrimiento entérico de ácido acetilsalicílico genérico” Guatemala, evaluaron la calidad físico-química de tabletas con recubrimiento entérico de ácido acetilsalicílico genérico fabricadas en Guatemala, la metodología se basó en usar 2 lotes piloto de tabletas con 500 mg, 1 lote piloto de tabletas con 80 mg y 2 lotes de tabletas del producto líder con 81mg como control. Para dicha evaluación se tomó como referencia las pruebas asignadas en la Farmacopea de los Estados Unidos (USP) XXVIII para tabletas de aspirina con liberación retardada. Resultados: Se encontró que todos los lotes cumplieron de manera favorable con los ensayos organolépticos, de variación de peso, de identificación, de cuantificación del principio activo y de límite de ácido salicílico libre. Únicamente 1 lote de tabletas de ácido acetilsalicílico genérico cumplió satisfactoriamente con el ensayo de disolución ácido-base, mientras que los 2 lotes del producto líder cumplieron con el mismo. Las tabletas con recubrimiento entérico de ácido acetilsalicílico genérico todavía no tienen igual calidad físico-química que las tabletas con recubrimiento entérico de ácido acetilsalicílico de marca, ya que las mismas no cumplieron con todas las especificaciones de calidad físicas establecidas por la Farmacopea de los Estados Unidos de Norteamérica USP XXVIII. Sin embargo en el presente estudio realizado se demostró que los productos del laboratorio Medifarma, MDK s.a. y Naturales & Genéricos, cumplen con las especificaciones de ser circular, convexas y blancas, comparado con el innovador del laboratorio Bayer, según lo establecido por la norma técnica de la USP 38 (tabla N 5)

## **CAPÍTULO V**

### **CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES**

#### **5.1. CONCLUSIONES**

1. Los resultados del estudio demostraron que los medicamentos multifuentes comerciales de Ácido Acetilsalicílico, que están disponibles en el Perú son equivalentes farmacéuticos, ya que cumplen con las especificaciones técnicas descritas en la farmacopea.
2. Los medicamentos multifuentes genéricos de Ácido Acetilsalicílico, disponibles en el Perú, también son equivalentes farmacéuticos, y cumplen con las especificaciones técnicas descritas en la farmacopea, ya que los valores obtenidos están dentro de los promedios aceptados para formulaciones orales de ácido acetil salicílico de 500 mg.

## **5.2. RECOMENDACIONES**

1. Realizar más estudios de equivalencia terapéutica in vitro en las universidades a fin de demostrar si os demás medicamentos multifuentes que se comercializan en el Perú, también pueden ser equivalentes farmacéuticos.
2. Implementar a la universidad Inca Garcilaso de la Vega y a su Facultad de Ciencias Farmacéuticas y Bioquímica, con los equipos necesarios para realizar la equivalencia farmacéutica.
3. Concientizar a los estudiantes de farmacia y a los Químicos farmacéuticos la importancia de realizar ensayos de equivalencia terapéutica y así ponernos a la par de los países en donde esta actividad es una exigencia farmacéutica y legal.



## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos CENADIM. Medicamentos Falsificados Un problema que va en aumento. DIGEMID. 2012 Vol.3 Pag.1-2.
2. Ruiz Julieta. Beneficios y perjuicios del ácido acetil salicílico. RVB. 2015. Vol. 3 Pág. 47-48.
3. García Antonio. SALUD & SOCIEDAD. UAEM. Bioequivalencia. Universidad Católica del norte 2007. Vol. 5 Pág.6.
4. Collavinos C. (2013) Universidad Nacional de Santiago Abad del Cuzco Facultad de ciencias farmacéuticas. Evaluación de la equivalencia terapéutica de clorhidrato de ciprofloxacino de 500 mg que se dispensa en los hospitales de la ciudad del Cuzco. [Tesis]  
**URI:** <http://repositorio.unsaac.edu.pe/handle/UNSAAC/1460>
5. Calderón O, Ortiz M. Equivalencia Terapéutica de Tabletas de Diazepam Dispensadas en la Ciudad de Ica. R.M.H. 2012. Vol. 23 Nun.3 pág. 45-48
6. Menjivar G. Solano Z. (2015) Estudio de equivalencia terapéutica in vitro de tabletas de Enalapril Maleato 20 mg de producción nacional. [Tesis de Maestría, Universidad de el Salvador Facultad de ciencias]  
**URI:** <http://ri.ues.edu.sv/id/eprint/8757>
7. Ramírez N. González E. (2015) Equivalencia terapéutica de tabletas de Levofloxacino del mercado costarricense por comparación de perfiles de disolución en el año. [Tesis Farmacia Universidad de Costa Rica Instituto de Investigaciones Farmacéuticas (INIFAR)]  
**URI:** <https://www.researchgate.net/.../235678539>
8. Guerrero F. (2013). Determinación de la intercambiabilidad terapéutica de cápsulas de Fluconazol comercializadas en el país en relación a su

innovador Diflucan. [Tesis Químico Farmacéutico Universidad Central Ecuador]

**URI** <http://www.dspace.uce.edu.ec/handle/25000/1881>

9. Llerena A. (2011) Estudio comparativo de los perfiles de disolución de tabletas de Ciprofibrato 100mg genéricas de producción nacional con el medicamento innovador. [Tesis Químico Farmacéutico Universidad de San Carlos. Guatemala. Facultad de ciencias químicas y famaceuticas]

**URI:** biblioteca.usac.edu.gt/tesis/06/06\_3108

10. Fernández C. (2010), Determinación de la intercambiabilidad terapéutica de cápsulas de Doxiciclina de los principales medicamentos genéricos importados a Guatemala, comparados con el medicamento innovador mediante perfiles de disolución. [Tesis Químico Farmacéutico Universidad de San Carlos. Guatemala. Facultad de ciencias químicas y farmacéuticas]

**URI:** Biblioteca.usac.edu.gt/tesis/06/06\_3020

11. Hernández C. (2010) Bioexención de un Estudio de Bioequivalencia para establecer Equivalencia Terapéutica entre dos Formulaciones Comprimidos que contienen Ciclobenzaprina Clorhidrato 10 mg. [Tesis Químico Farmacéutico Universidad Austral Chile. Facultad de ciencias]

**URI:** cybertesis.uach.cl/tesis/uach/2010/fch557d/doc/fch557d

12. Castillo C. (2009) Perfil de Disolución de Comprimidos de Warfarina Sódica de 5mg de todas las marcas genéricas guatemaltecas comparado con la marca líder. [Tesis Químico Farmacéutico Universidad de San Carlos. Guatemala. Facultad de ciencias químicas y farmacéuticas]

**URI:** biblioteca.usac.edu.gt/tesis/06/06\_2751

13. Moraga M. (2008) Estudio Preliminar de Bioequivalencia in vitro de comprimidos genéricos de Clorfenamina Maleato comercializados en Chile. [Tesis Químico Farmacéutico Universidad de Chile Facultad de ciencias químicas y farmacéuticas]

**URI:** <http://www.repositorio.uchile.cl/handle/2250/105267>

14. Sajquin S. (2007) Equivalencia Terapéutica entre Aciclovir Genérico y el Innovador por medio de comparación de perfiles de disolución. [Tesis Químico Farmacéutico Universidad de San Carlos. Guatemala. Facultad de ciencias químicas y farmacéuticas]  
**URI:** biblioteca.usac.edu.gt/tesis/06/06\_2597
15. Osorio M. (2007) Grupo de investigación Farmacéutica Cosmética y de Alimentos. Estudio Biofarmacéutico Comparativo de Tabletas de Ácido acetil salicílico disponibles en el mercado colombiano. Universidad Nacional. Colombia.  
**URI:** mosoriof@unicartagena.edu.com
16. Tamosiunas G. Equivalencia Terapéutica. Boletín Farmacológico Parte N1 2011 Vol. 2 Nun. 3 pág. 1
17. Gallardo E. Equivalencia Farmacéutica no es equivalencia Terapéutica. boletín del centro de estudios para el desarrollo de la industria Químico-Farmacéutica Argentina - CEDIQUIFA. número 42. año 2003.
18. Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamento: Medicamentos Falsificados, un problema que va en aumento. Boletín Informativo. DIGEMID. núm. 3: pag.1-2 2006.
19. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the Investigación of Bioequivalence. Rev.2 num.1 pág. 1-2. 2015.
20. Saavedra I; Iturriaga V; Ávila L; Quiñones L. Estudios de bioexención in vitro para establecer equivalencia de medicamentos. (*Chile*) Rev.2: Pag.66-79. ISSN 0716-1336. 2015.
21. Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica (RPARF). OPS/OMS. Implementación de Estudios de Bioequivalencia en las Américas. Estudio Diagnóstico. Rev.1: Pág. 1-7. 2004.

22. Hardam, J. Goodman and Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics. 9ª Ed. New York: Mc Graw-Hill; 2006
23. Flores J. Farmacología Humana. 3ª Ed. Barcelona, España: Masson; 2009
24. García M. Gracey C. (2008) Equivalencia química del ácido acetil salicílico de 100mg en tres especialidades farmacéuticas. [Tesis Químico Farmacéutico Universidad Nacional. Trujillo. Facultad de Farmacia y bioquímica]  
**URI:** <http://dspace.unitru.edu.pe/handle/UNITRU/3000>
25. García I. (2006) “Evaluación de la calidad físicoquímica de las tabletas con recubrimiento entérico de ácido acetilsalicílico genérico”. [Tesis Químico Farmacéutico Universidad de San Carlos. Guatemala. Facultad de ciencias químicas y farmaceuticas]  
**URI:** [biblioteca.usac.edu.gt/tesis/06/06\\_2469](http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/06/06_2469)

## ANEXO 1: TABLAS

**Tabla N° 6: Recolección de datos MUESTRA A**

FABRICANTE LABORATORIOS BAYER. NOMBRE COMERCIAL ASPIRINA  
500mg LOTE G0693WC - FECHA DE CADUCIDA 01-09-201

MARCA	MED	IDAS	PESO	DUREZA	DESINTEGRACION	FRIABILIDAD
	DIAMETRO (mm)	ESPESOR (mm)	(mg)	(KgFuerza)	(minutos)	(mg)
1	12.3	5,5	650	7	4,5	-1%
2	12.3	5,7	630	7	4,4	-1%
3	12.1	5,5	650	7	4,6	-1%
4	12.3	5,5	670	7	4,5	-1%
5	12,4	5,4	640	6	4,5	
6	12.1	5,5	650	6	4,4	
7	12.3	5,5	630	6	4,5	
8	12,4	5,7	670	6	4,5	
9	12.1	5,5	650	7	4,6	
10	12,4	5,4	670	7	4,5	
11	12.3	5,4	660	6	4,5	
12	12.3	5,5	650	8	4,4	
13	12.3	5,4	630	8	4,6	
14	12,4	5,5	670	7	4,5	
15	12.1	5,7	640	8	4,4	
16	12.3	5,7	650	8	4,5	
17	12.3	5,5	660	7	4,6	
18	12.3	5,4	630	6.5	4,5	
19	12.1	5,7	640	7.5	4,4	
20	12,3	5,5	650	7	4,5	

**Tabla N° 7: Recolección de datos MUESTRA B**

FABRICANTE LABORATORIOS MEDIFARMA. NOMBRE COMERCIAL ACIDO ACETIL SALICILICO 500mg. LOTE 104C985 - FECHA DE CADUCIDA 01-04-2018

MARCA	MED	IDAS	PESO	DUREZA	DESINTEGRACION	FRIABILIDAD
	DIAMETRO	ESPESOR	(mg)	(KgFuerza)	(minutos)	(mg)
	(mm)	(mm)				
1	12.4	5,6	660	7.5	4,0	-1%
2	12.6	5,6	660	7.5	4,4	-1%
3	12.5	5,6	650	7.5	3.8	-1%
4	12.4	5,5	670	7.5	4,5	-1%
5	12,6	5,7	640	9	3,5	
6	12.4	5,5	680	9	4,4	
7	12.6	5,5	660	8.5	3,6	
8	12,6	5,7	670	8.5	4,0	
9	12.4	5,7	650	9	4,0	
10	12,6	5,6	670	8.5	4,0	
11	12.5	5,6	650	8.5	4,5	
12	12.6	5,5	670	9	3,5	
13	12.6	5,6	640	9	4,0	
14	12,4	5,5	680	7.5	4,0	
15	12.5	5,7	640	7.7	4,0	
16	12.5	5,7	680	8-5	4,5	
17	12.4	5,5	660	8.5	3,5	
18	12.4	5,6	680	9	4,5	
19	12.6	5,7	640	7.5	3,5	
20	12,5	5,6	660	8.5	4,0	

**Tabla N° 8: de recolección de datos MUESTRA C**

FABRICANTE LABORATORIOS MDK S.A. NOMBRE COMERCIAL ACIDO  
ACETIL SALICILICO 500mg. LOTE 052MC568 - FECHA DE CADUCIDA 01-01-  
2019

MARCA	MED	IDAS	PESO	DUREZA	DESINTEGRACION	FRIABILIDAD
	DIAMETRO	ESPESOR	(mg)	(KgFuerza)	(minutos)	(mg)
	(mm)	(mm)				
1	12.2	5,4	560	7.0	4,3	-1%
2	11.6	5,6	540	7.1	4,4	-1%
3	11.8	5,2	550	7.2	4.2	-1%
4	11.8	5,5	550	7.3	4,5	-1%
5	11.8	5,3	540	6.9	4.1	
6	11.7	5,5	560	6.8	4,4	
7	11.9	5,3	560	6.7	4.2	
8	11.7	5,7	570	7	4,3	
9	11.9	5,2	540	7	4,0	
10	11.8	5,6	530	7	4,3	
11	11.8	5,2	550	7.5	4,3	
12	12.0	5,5	570	6.5	4.5	
13	11.6	5,6	540	7	4,2	
14	12,4	5,5	560	7.5	4,3	
15	11.3	5,6	530	6.5	4,3	
16	12.0	5,7	550	7	4,5	
17	11.6	5,3	560	7	4.2	
18	12.0	5,6	540	6.5	4,5	
19	11.6	5,4	550	7.5	4.2	
20	11.8	5,4	550	7.0	4,3	

**Tabla N° 9: Recolección de datos MUESTRA D**

FABRICANTE LABORATORIOS NATURALES Y GENERICAS SAC. NOMBRE  
MIGRAPLUS 500mg. LOTE EN 04573 - FECHA DE CADUCIDA 01-05-2019

MARCA	MED	IDAS	PESO	DUREZA	DESINTEGRACION	FRIABILIDAD
	DIAMETRO (mm)	ESPESOR (mm)	(mg)	(KgFuerza)	(minutos)	(mg)
1	12.0	5,5	660	7.0	4,5	-1%
2	11.8	5,6	640	7.0	4,4	-1%
3	11.8	5,4	650	7.0	4.6	-1%
4	12.2	5,5	550	7.3	4,5	-1%
5	12.2	5,5	6500	6.9	4.4	
6	11.9	5,5	550	6.9	4,6	
7	11.9	5,5	550	6.9	4.5	
8	11.9	5,7	550	7	4,5	
9	11.9	5,3	650	7	4,5	
10	12.1	5,6	650	7	4,5	
11	12.1	5,4	650	7.3	4,3	
12	12.0	5,5	600	6.5	4.5	
13	12.1	5,5	600	7	4,7	
14	12.1	5,5	600	7.3	4,3	
15	12.0	5,5	600	6.5	4,7	
16	12.0	5,5	550	7	4,5	
17	11.9	5,5	650	7	4.5	
18	12.1	5,6	600	6.9	4,5	
19	12.0	5,4	550	7.5	4.7	
20	12.0	5,5	650	7.0	4,3	



**Tabla N° 10: Ensayo de Dureza**

Técnica USP

Multifuentes o genérico	ASPIRINA	ACIDO ACETIL SALICILICO	ACIDO ACETIL SALICILICO	MIGRAPLUS
Laboratorio	BAYER	MEDIFARMA	MDK S.A	NAT Y GENE
lote	G0693WC	104C985	052MC586	EN 04573
Fecha de vencimiento	01-09-2018	01-04-2018	01-01-2019	01.05.19

n	MUESTRA A	MUESTRA B	MUESTRA C	MUESTRA D
1	7.0	7.5	7.0	7.0
2	7.1	7.5	7.1	7.0
3	7.2	7.5	7.2	7.0
4	7.3	7.5	7.3	7.3
5	6.9	9	6.9	6.9
6	6.8	9	6.8	6.9
7	6.7	8.5	6.7	6.9
8	7	8.5	7	7
9	7	9	7	7
10	7	8.5	7	7
11	7.5	8.5	7.5	7.3
12	6.5	9	6.5	6.5
13	7	9	7	7
14	7.5	7.5	7.5	7.3
15	6.5	7.7	6.5	6.5
16	7	8.5	7	7
17	7	8.5	7	7
18	6.5	9	6.5	6.9
19	7.5	7.5	7.5	7.5
20	7.0	8.5	7.0	7.0

**Tabla N° 11: Ensayo de Peso**

Técnica USP

Multifuentes o genérico	ASPIRINA	ACIDO ACETIL SALICILICO	ACIDO ACETIL SALICILICO	MIGRAPLUS
Laboratorio	BAYER	MEDIFARMA	MDK S.A	NAT Y GENE
lote	G0693WC	104C985	052MC586	EN 04573
Fecha de vencimiento	01-09-2018	01-04-2018	01-01-2019	01.05.19

n	MUESTRA A	MUESTRA B	MUESTRA C	MUESTRA D
1	650	660	560	660
2	630	660	540	640
3	650	650	550	650
4	670	670	550	550
5	640	640	540	6500
6	650	680	560	550
7	630	660	560	550
8	670	670	570	550
9	650	650	540	650
10	670	670	530	650
11	660	650	550	650
12	650	670	570	600
13	630	640	540	600
14	670	680	560	600
15	640	640	530	600
16	650	680	550	550
17	660	660	560	650
18	630	680	540	600
19	640	640	550	550
20	650	660	550	650

**Tabla N° 12: Ensayo de Desintegración**

Técnica USP

Multifuentes o genérico	ASPIRINA	ACIDO ACETIL SALICILICO	ACIDO ACETIL SALICILICO	MIGRAPLUS
Laboratorio	BAYER	MEDIFARMA	MDK S.A	NAT Y GENE
lote	G0693WC	104C985	052MC586	EN 04573
Fecha de vencimiento	01-09-2018	01-04-2018	01-01-2019	01.05.19

n	MUESTRA A	MUESTRA B	MUESTRA C	MUESTRA D
1	4,5	4,0	4,3	4,5
2	4,4	4,4	4,4	4,4
3	4,6	3,8	4,2	4,6
4	4,5	4,5	4,5	4,5
5	4,5	3,5	4,1	4,4
6	4,4	4,4	4,4	4,6
7	4,5	3,6	4,2	4,5
8	4,5	4,0	4,3	4,5
9	4,6	4,0	4,0	4,5
10	4,5	4,0	4,3	4,5
11	4,5	4,5	4,3	4,3
12	4,4	3,5	4,5	4,5
13	4,6	4,0	4,2	4,7
14	4,5	4,0	4,3	4,3
15	4,4	4,0	4,3	4,7
16	4,5	4,5	4,5	4,5
17	4,6	3,5	4,2	4,5
18	4,5	4,5	4,5	4,5
19	4,4	3,5	4,2	4,7
20	4,5	4,0	4,3	4,3

**Tabla N° 13: Ensayo de Friabilidad**

Técnica USP

Multifuentes o genérico	ASPIRINA	ACIDO ACETIL SALICILICO	ACIDO ACETIL SALICILICO	MIGRAPLUS
Laboratorio	BAYER	MEDIFARMA	MDK S.A	NAT Y GENE
lote	G0693WC	104C985	052MC586	EN 04573
Fecha de vencimiento	01-09-2018	01-04-2018	01-01-2019	01.05.19

n	MUESTRA A	MUESTRA B	MUESTRA C	MUESTRA D
1	1%	1%	1%	1%
2	1%	1%	1%	1%
3	1%	1%	1%	1%
4	1%	1%	1%	1%

## ANEXO 2: MATRIZ DE CONSISTENCIA

PROBLEMA GENERAL	OBJETIVO GENERAL	HIPOTESIS GENERAL	VARIABLE INDEPENDENTE	DIMENSIONES	INDICADORES	METODOLOGIA
¿Son equivalentes farmacéuticos in vitro los medicamentos multifuentes de Ácido acetil salicílico que están disponibles en el Perú 2017?	Evaluar la equivalencia farmacéutica in vitro de los medicamentos multifuentes de Ácido acetil salicílico que están disponibles en el Perú 2017	Los medicamentos multifuentes de Ácido acetil salicílico que están disponibles en el Perú 2017 son equivalentes farmacéuticos in vitro	Medicamentos multifuentes de Ácido acetil salicílico	Genéricos Comerciales	Características fisicoquímicas: -Aspecto -Peso -Determinación de la dureza -% de Friabilidad - Tiempo de Desintegración	Diseño: Experimental  Tipo: Aplicativo, descriptivo- Aplicado Nivel: Explicativo, descriptivo
PROBLEMA ESPECIFICO	OBJETIVO ESPECIFICO	HIPOTESIS ESPECIFICA	VARIABLE DEPENDIENTE	DIMENSIONES	INDICADORES	
¿Son equivalentes farmacéuticos in vitro los medicamentos multifuentes comerciales de Ácido acetil salicílico que están disponibles en el Perú?	Evaluar la equivalencia farmacéutica in vitro de los medicamentos multifuentes comerciales de Ácido acetil salicílico que están disponibles en el Perú 2017	Los medicamentos multifuentes comerciales de Ácido acetil salicílico que están disponibles en el Perú 2017 son equivalentes farmacéuticos in vitro.	Equivalente farmacéutico	Método analítico para la cuantificación del principio activo.	Principio activo.  1.-Aspecto cumple no cumple 2.- peso cumple no cumple 3.- dureza cumple no cumple 4.- friabilidad cumple no cumple 5.- desintegración cumple no cumple	Población y muestra: 100 tabletas de los multifuentes 100 tabletas del referente. Instrumentos de recolección de datos: Farmacias de lima metropolitana, cadenas de farmacias. Técnica: USP-38, Farmacopea Británica 2017.  Instrumento: Balanza, Durómetro, Friabilizador y Desintegrador.  Procesamiento y análisis de datos: Media aritmética
¿Son equivalentes farmacéuticos in vitro los medicamentos multifuentes genéricos de Ácido acetil salicílico que están disponibles en el Perú 2017?	Evaluar la equivalencia farmacéutica in vitro de los medicamentos multifuentes genéricos de Ácido acetil salicílico que están disponibles en el Perú 2017	Los medicamentos multifuentes genéricos de Ácido acetil salicílico que están disponibles en el Perú 2017 son equivalentes farmacéuticos in vitro				

### ANEXO 3: TESTIMONIOS FOTOGRÁFICOS

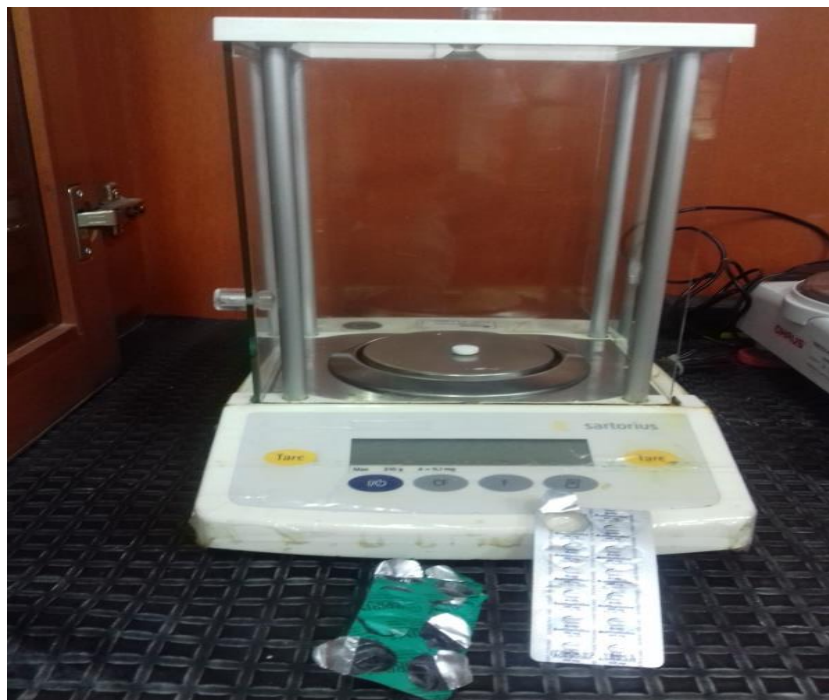


Figura N°10: Determinacion de peso



**Figura N° 11: Determinacion de friabilidad**

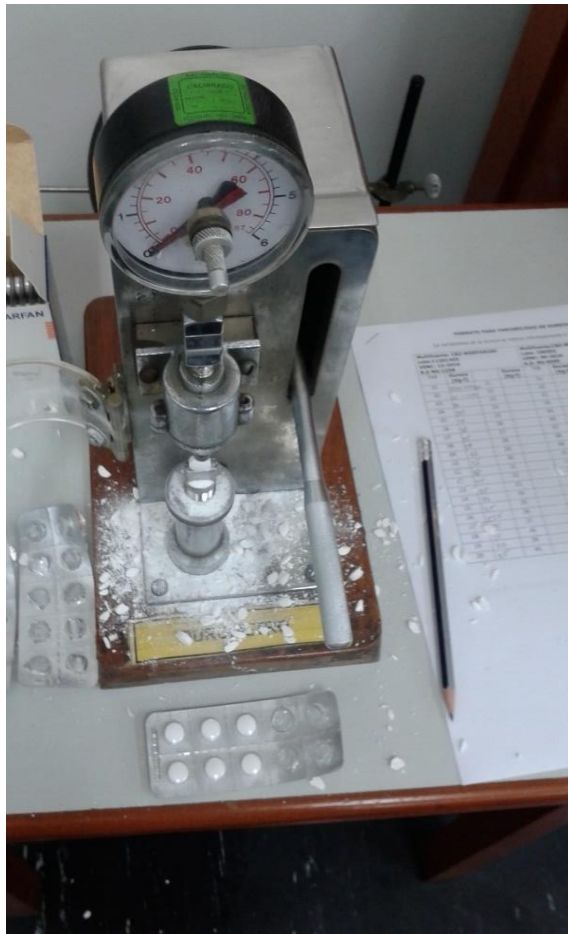
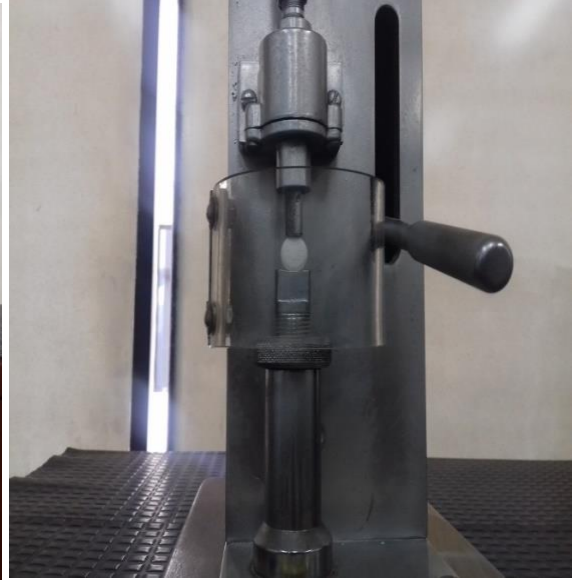


Figura N° 12: Determinacion de la dureza





**Figura N° 13: Determinacion de la desintegracion**