



**Universidad
Norbert Wiener**

**UNIVERSIDAD PRIVADA NORBERT WIENER
FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA
Escuela Académico Profesional de Farmacia y
Bioquímica**

Tesis

**“ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS SOBRE ESTUDIOS DE
EQUIVALENCIA TERAPÉUTICA DE MEDICAMENTOS
MULTIFUENTES CON RESPECTO AL INNOVADOR”**

UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA

Para optar el grado académico de:

Químico Farmacéutico

Autores:

CUARESMA URBANO, MERCEDES

0000-0001-9324-4714

MAGUIÑA VELASQUE, YOLVI OMAR

0000-0002-6193-9551

LIMA – PERÚ

2021

Tesis

Análisis de los resultados sobre estudios de equivalencia terapéutica de medicamentos multifuentes con respecto al innovador”

Línea de investigación

Salud, enfermedad y ambiente / Sistemas de salud

Asesor

Mg. RAMOS JACO, Antonio Guillermo

COD ORCID: 0000-0002-0491-8682

ÍNDICE

RESUMEN	iii
ABSTRACT	iv
CAPÍTULO I: EL PROBLEMA	1
1.1. Planteamiento del problema	1
1.2. Formulación del problema	2
1.1.1. Problema general	2
1.1.2. Problemas específicos	3
1.2. Objetivos de la investigación	3
1.2.1. Objetivo general.	3
1.2.2. Objetivos específicos	3
1.3. Justificación de la investigación	4
1.3.1. Teórica:	4
1.3.2. Metodológica	4
1.3.3. Práctica	4
1.4. Limitaciones de la investigación	5
1.4.1. Temporal	5
1.4.2. Espacial	5
1.4.3. Recursos	5
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	5
2.1. Antecedentes de la investigación	5
2.1.1. Antecedentes internacionales	5
2.1.2. Antecedentes nacionales	7
2.1.3. Antecedentes locales	8
2.2. Bases teóricas	10
2.2.1. Sistema de clasificación biofarmacéutica (Scb):	10
2.2.2. Según la denominación los medicamentos pueden ser de 2 tipos:	11
2.2.3. Tipos de estudios de equivalencia en medicamentos:	11
2.2.4. Ensayos para determinar bioequivalencia en medicamentos:	12
2.3. Formulación de hipótesis	14
2.3.1. Hipótesis general	14
CAPÍTULO III: METODOLOGÍA	14
3.1. Método de investigación	14
3.2. Enfoque investigativo	14
3.3. Tipo de investigación	15

3.3. Diseño de la investigación	15
3.4. Población, muestra y muestreo	16
3.5. Variables y operacionalización	16
3.6. Técnicas e instrumentos de recolección de datos	17
3.6.1. Técnica	17
3.6.2. Descripción de instrumentos	17
3.6.3. Validación	17
3.6.4. Confiabilidad	18
3.7. Procesamiento y análisis de datos	18
3.8. Aspectos éticos:	18
CAPÍTULO IV: PRESENTACIÓN Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS	19
4.1. Resultados	19
4.1.1. Análisis descriptivo de resultados	19
4.1.2. Prueba de hipótesis	29
4.1.3. Discusión de resultados	29
CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	30
5.1. Conclusiones	30
5.2. Recomendaciones	32
REFERENCIAS:	33

RESUMEN

El siguiente trabajo de investigación tuvo como objetivo principal analizar los resultados sobre estudios de equivalencia terapéutica de medicamentos multifuentes con respecto al innovador; se realizó un estudio de tipo básico - descriptivo, de diseño no experimental de revisión sistemática, documental. La metodología que se aplicó en esta investigación fue la revisión sistemática y el análisis documental; en la cual se analizó estudios completos y de libre acceso como: tesis para pregrado, tesis para maestría, artículos científicos, revistas indexadas y revistas científicas con un rango de fecha no mayor a 5 años de antigüedad (de un periodo comprendido entre el 2016 - 2021). Se analizaron en la presente investigación 41 estudios de bioequivalencia terapéutica in vitro. La recolección y procesamiento de datos se realizó a través de hojas de cálculo Excel versión 2019. Los resultados del procesamiento de los datos del estudio realizado reflejan que en 25 de los estudios de bioequivalencia terapéutica (61%) los medicamentos no presentaron bioequivalencia ni intercambiabilidad, por otro lado, en 16 estudios (39%) los medicamentos presentaron equivalencia terapéutica y demostraron ser intercambiables con respecto al medicamento innovador. Por lo tanto, se concluye que es necesario exigir a través de la autoridad nacional de medicamentos (Digemid), que todo medicamento multifuente disponible en el mercado farmacéutico cuente con estudios de bioequivalencia terapéutica, para así garantizar un tratamiento adecuado y además óptimo de los pacientes en general, asegurando alternativas de calidad en materia de medicamentos.

PALABRAS CLAVES:

Bioequivalencia terapéutica, perfil de disolución, bioexención, intercambiabilidad.

ABSTRACT

The main objective of the following research work was to analyze the results of studies of therapeutic equivalence of multi-source drugs with respect to the innovator; A study of a basic type - descriptive, of a non-experimental design of systematic, documentary review was carried out. The methodology applied in this research was the systematic review and documentary analysis; in which complete and free access studies were analyzed such as: undergraduate thesis, master's thesis, scientific articles, indexed journals and scientific journals with a date range of no more than 5 years old (from a period between 2016 - 2021). 41 in vitro therapeutic bioequivalence studies were analyzed in the present investigation. The data collection and processing was carried out through Excel spreadsheets version 2019. The results of the data processing of the study carried out reflect that in 25 of the therapeutic bioequivalence studies (61%) the drugs did not present bioequivalence or interchangeability, on the other hand, in 16 studies (39%) the drugs were therapeutic equivalence and were shown to be interchangeable with the innovative drug. Therefore, it is concluded that it is necessary to demand, through the national drug authority (Digemid), that all multi-source drugs available in the pharmaceutical market have therapeutic bioequivalence studies, in order to guarantee adequate and optimal treatment of patients in general, ensuring quality alternatives in terms of medicines.

KEYWORDS:

Therapeutic bioequivalence, dissolution profile, bio-exemption, interchangeability.

CAPÍTULO I: EL PROBLEMA

1.1.Planteamiento del problema

En América Latina hay 16 países que cuentan con un documento que plasma su petitorio nacional de medicamentos y hay 22 que cuentan con una lista de medicamentos esenciales, en este contexto no toda la población tiene acceso a los medicamentos pues en ocasiones esta se ve afectada por procesos incorrectos de selección y adquisición; o porqué en algunos países los precios de los medicamentos son relativamente altos, limitando el acceso a la población. Hay sistemas de salud que carecen de la legislación adecuada y por otro lado existen medicamentos que en temas de calidad dan mucho que desear, debido a que la calidad se ve comprometida durante la manipulación, o el almacenamiento del mismo. **(1)**

La venta de medicamentos en el Perú podría categorizarse en dos grandes sectores el primero es el sector público conformado por el MINSA, EsSalud, fuerzas armadas, la Policía Nacional entre otros, los cuales compran mayormente medicamentos genéricos. Y por otra parte el sector privado, en este grupo se encuentran las cadenas de boticas, farmacias, boticas, y las clínicas donde se priorizan los medicamentos de marca, de un valor mucho más elevado comparado con los medicamentos genéricos. **(2)**

Con respecto a la calidad de los productos farmacéuticos se realizó un estudio de los medicamentos y dispositivos médicos pesquisados por la Dirección General de medicamentos insumos y drogas (DIGEMID entre los años 2002 y 2006 encontrándose que el 65% de los productos eran conformes según los requerimientos y un 35% no eran conformes. En los productos no conformes se observó que un 40% presentaban un rotulado no autorizado, el 27% eran productos deficientes, crítico 17%, cambio en las especificaciones 14%, 1% no poseían registro sanitario y 1% tenían una presentación no

autorizada. Una calidad inadecuada de los medicamentos repercute en el incremento de la morbilidad, la mortalidad, resistencia a los medicamentos, pérdida de la eficacia de los medicamentos, desconfianza de los sistemas de salud y pérdidas económicas por parte de los pacientes. **(3)**

La bioequivalencia se basa en estudios farmacocinéticos como la concentración absorbida del medicamento, área bajo la curva, concentraciones plasmáticas, concentración máxima alcanzada (Cmax). El objetivo de este tipo de estudios, es la demostración a nivel farmacocinético que un producto farmacéutico es similar en los aspectos farmacológicos que su semejante. **(4)**

En materia de medicamentos es necesario garantizar calidad, eficacia y seguridad, para garantizar estos 3 aspectos es necesario que los medicamentos cumplan con estudios de bioequivalencia, que garanticen la equivalencia terapéutica de un medicamento no innovador con el medicamento innovador, cuando esta condición se cumple se puede hablar de intercambiabilidad. **(5)**

Los estudios de equivalencia terapéutica se pueden determinar mediante ensayos “in vivo” o ensayos “in vitro” cuando se cumple el principio de bioexención a través de la clasificación biofarmacéutica de los medicamentos (SCB) de acuerdo a la autoridad nacional de medicamentos (ANM). **(6)**

1.2. Formulación del problema

1.1.1. Problema general

¿Cómo el análisis de los resultados sobre estudios de equivalencia terapéutica de medicamentos multifuente establece la intercambiabilidad con el medicamento innovador?

1.1.2. Problemas específicos

- a.- ¿Se calculó los factores f_1 y f_2 de los equivalentes farmacéuticos con respecto al medicamento innovador en los estudios de bioequivalencia?
- b.- ¿Se determinó la equivalencia terapéutica de los medicamentos multifuente con respecto al medicamento innovador en los estudios de bioequivalencia?
- c.- ¿Se determinó la seguridad de los medicamentos multifuentes analizados en los estudios de bioequivalencia?
- d.- ¿Se determinó la eficacia de los medicamentos multifuentes analizados en los estudios de bioequivalencia?

1.2. Objetivos de la investigación

1.2.1. Objetivo general.

Analizar los resultados sobre estudios de equivalencia terapéutica de medicamentos multifuentes con respecto al innovador.

1.2.2. Objetivos específicos

- Examinar el cálculo de los factores f_1 y f_2 de los equivalentes farmacéuticos con respecto al medicamento innovador en los estudios de bioequivalencia.
- Analizar de manera bibliográfica la equivalencia terapéutica de los medicamentos multifuentes con respecto al medicamento innovador en los estudios de bioequivalencia.
- Evaluar de manera bibliográfica la seguridad de los medicamentos multifuentes analizados en los estudios de bioequivalencia.
- Evaluar de manera bibliográfica la eficacia de los medicamentos multifuentes analizados en los estudios de bioequivalencia.

1.3. Justificación de la investigación

1.3.1. Teórica:

La presente investigación surge ante la inquietud y la importancia de analizar los resultados sobre estudios de equivalencia terapéutica de medicamentos multifuente con respecto al innovador; para con ello conocer a la vez la cantidad de los medicamentos intercambiables que existen tanto a nivel nacional e internacional.

Además, la guía de la Organización Mundial de la Salud (OMS) señala: “que las autoridades nacionales de salud deben garantizar que todos los productos farmacéuticos cumplan con las normas de seguridad, eficacia y calidad; y que las buenas prácticas de manufactura constituyan un factor determinante para garantizar dichos requisitos de calidad, seguridad, eficacia de los medicamentos y la confianza de reproducir en cada lote fabricado las mismas especificaciones de calidad e intercambiabilidad de los medicamentos genéricos”. (7)

1.3.2. Metodológica

En la coyuntura que atravesamos a nivel salud y económica una de las medidas más relevantes de las autoridades sanitarias es el fomento del uso de los medicamentos genéricos como alternativa a los medicamentos de marca original, garantizando un mejor acceso universal a los medicamentos, pero es necesario que se realicen estudios de equivalencia terapéutica que garanticen la eficacia, seguridad y calidad de los medicamentos genéricos. (8) Por la incapacidad de realizar estudios experimentales, este estudio se hará a través de búsquedas bibliográficas, y realizará una síntesis de resultados de estudios de bioequivalencia in vitro.

1.3.3. Práctica

La intercambiabilidad es una cualidad de los medicamentos genéricos que permite demostrar que el medicamento genérico intercambiable es terapéuticamente similar

al producto de referencia. En otras palabras, se demuestra la eficacia terapéutica del medicamento genérico después de una serie de estudios de bioequivalencia. (9)

1.4.Limitaciones de la investigación

1.4.1. Temporal

El desarrollo de esta investigación se realiza de todos los estudios de bioequivalencia terapéutica de medicamentos de un periodo específico comprendido entre los años 2016 - 2021.

1.4.2. Espacial

Esta investigación se realizó a través de una búsqueda bibliográfica de estudios de bioequivalencia terapéutica de medicamentos publicados en diferentes revistas científicas y repositorios de diversas universidades.

1.4.3. Recursos

Instrumento : No corresponde al ser una revisión sistemática.

Técnica : Análisis documental

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1. Antecedentes de la investigación

2.1.1. Antecedentes internacionales

Cuenca; (2020). En su investigación tuvo como objetivo “determinar la bioequivalencia de los fármacos antibióticos multifuentes con los de referencia para demostrar la igualdad terapéutica”. Realizó un estudio de tipo descriptivo, mediante la metodología de revisión bibliográfica, donde analizó artículos científicos de base de datos de revistas de mayor relevancia. Obtuvo como resultado que, según los estudios de perfil de disolución de cuatro antibióticos (amoxicilina, doxiciclina, cefadroxilo y ciprofloxacino) multifuentes, poseían equivalencia terapéutica ya que estos tenían un factor de similitud (f_2) entre los

rangos de 50 a 100 y en los estudios con ensayos de biodisponibilidad de dos antibióticos (rifaximina y sulfametoxazol), el sulfametoxazol tenía entre 80 a 125% resultando bioequivalente con respecto al innovador y solo la rifaximina no cumplió con la bioequivalencia por no estar en el rango establecido para la biodisponibilidad. Concluyó que “la mayoría de los medicamentos genéricos comparados en su trabajo sí tenían equivalencia terapéutica, demostrando así, ser intercambiables con los de referencia”.

(10)

Mendoza; et al.; (2020). En su investigación tuvieron como objetivo “evaluar la equivalencia terapéutica del medicamento enalapril maleato en tabletas de 20 mg, según la clasificación biofarmacéutica que le corresponde”. Tuvo como muestra un medicamento innovador y 3 lotes de cada medicamento multifuente de los ocho de fabricación y comercialización nacional (Guatemala), a los cuales les determinó los perfiles de disolución (f_2 : 45.41, 92.42, 71.04), uniformidad de contenido (AV: 7.37, 2.97, 2.50) y valoración de principio activo (%: 107.14, 98.89, 101.71). Estableció mediante un modelo estadístico independiente, que dos de tres lotes analizados de los medicamentos multifuente son equivalentes terapéuticos con respecto al lote de medicamento innovador. Concluyendo que los tres lotes analizados de dos medicamentos genéricos pueden ser considerados intercambiables con respecto al lote del medicamento innovador. **(11)**

Sánchez; (2018). En su investigación tuvo como objetivo “determinar la Bioequivalencia in vitro de tabletas de Loratadina con dosis de 10 mg perteneciente a una clase de medicamentos conocidos como Antihistamínicos”. Realizó un estudio de tipo experimental, comparativo y de corte transversal. Comparó 3 lotes del medicamento genérico de loratadina 10mg frente al medicamento innovador mediante los perfiles de disolución en tres medios a diferente pH. Obtuvo como resultado que el medicamento

genérico presenta 90 – 110%, factor de diferencia (f1) y similitud (f2) se encuentran dentro del rango establecido. Concluyendo que los medicamentos genéricos de loratadina 10mg fueron intercambiables y presentaron bioequivalencia con el medicamento de referencia. **(12)**

2.1.2. Antecedentes nacionales

Gamero y Ocampo. (2019). En su investigación tuvieron como objetivo “revisar la literatura Científica referente a los ensayos clínicos de los medicamentos genéricos antihipertensivos que cumplieron las condiciones y requisitos de estudios que demuestren ser intercambiables” realizaron un estudio de tipo descriptivo mediante una revisión de los artículos con diseño de ensayo clínico aleatorizado (ECA) utilizando la base de datos PubMed; obteniendo un total de 201 artículos con diseño ECA, pasando por tres fases: fase de “selección”, publicados en los últimos 10 años y realizados en humanos, obteniéndose 56 documentos, en la fase de “extracción” se obtuvieron 45 artículos de los cuales se excluyeron 37, obteniéndose en la fase de “síntesis” solo 8 (7,6%) artículos aceptados para su respectivo análisis. Concluyeron que “los estudios clínicos y preclínicos sobre medicamentos genéricos antihipertensivos que cumplan condiciones y requisitos de estudios de intercambiabilidad son deficientes y que ello refleja los escasos estudios de equivalencia terapéutica que garanticen la eficacia, seguridad y calidad de medicamentos”. **(13)**

Miranda y Quezada: (2018). En su investigación tuvieron como objetivo “comparar perfiles de disolución de tabletas de metformina clorhidrato 850 mg multifuente e innovador comercializados en Trujillo-Perú 2018”. Como muestra tuvieron tres grupos de medicamentos (Innovador, multifuente A y multifuente B), teniendo en cuenta los protocolos establecidos por la FDA”. Determinaron los perfiles de disolución en tres medios a un pH (1.2, 4.5 y 6.8) y la similitud mediante el cálculo del factor de similitud

(f2). Como resultado obtuvieron lo siguiente: para el multifuente A en pH 6.8 ($f_2 = 54.39$) y multifuente B en pH 6.8 ($f_2 = 56.28$). Además, al comparar los tiempos y la eficiencia de disolución no fueron estadísticamente significativos. Concluyendo que los medicamentos multifuente A y B no tienen similitud con el medicamento innovador. **(14)**

Paredes y Polo: (2018). En su investigación tuvieron como objetivo comparar los perfiles de disolución entre las formulaciones de carbamazepinas multifuente de 200mg y TEGRETOL® 200 mg como referente”. Para el ensayo de disolución utilizaron 12 tabletas de cada formulación para los medios: HCL 0.1 N pH 1.2; buffer acetato Ph 4,5 y Buffer fosfato Ph 6.8; emplearon el equipo de disolución (paletas), 75 rpm, volumen 900 ML, temperatura 37 °C +/- 0.5; calcularon los perfiles de disolución a través del cálculo del factor de similitud (f_2), encontrando que (f_2) se encontraba dentro de los rangos de 50-100; como lo especifica la Food and Drug Administration (FDA) y para evaluar la cinética del fármaco, aplicaron 5 modelos matemáticos (ecuación de orden cero, de orden uno, raíz cúbica, Higuchi y Weibull), identificando que la mejor cinética de disolución de carbamazepina, en tabletas 200mg multifuente y referente, fue de orden uno a ph 1,2 y la función Weibull a ph 4,5 y a ph 6,8. Concluyeron que no existe diferencia significativa entre los productos, determinaron la similitud entre los perfiles de disolución de carbamazepina de 200 mg, entre multifuente A, Multifuente B y el de referente. **(15)**

2.1.3. Antecedentes locales

Grande; et al.; (2019). En su investigación tuvieron como objetivo “determinar la equivalencia terapéutica evaluada mediante estudios in vitro de cuatro marcas de medicamentos conteniendo amoxicilina, doxiciclina y fluconazol adquiridos en establecimientos farmacéuticos de lima metropolitano e intercambia con un producto de referencia”. Realizaron un estudio de tipo analítico, experimental y transversal. Evaluaron perfiles de disolución mediante el método de espectrofotometría ultravioleta visible y la

equivalencia terapéutica por el factor de similitud (f_2), considerando los valores de entre 50 y 100. Como resultado obtuvieron que doxiciclina cumplió con la equivalencia in vitro con respecto al producto de referencia, amoxicilina solo dos cumplieron y para fluconazol ninguno cumplió con lo requerido para la equivalencia in vitro. En conclusión, obtuvieron que algunos medicamentos expendidos en los establecimientos de lima metropolitano no son intercambiables. **(16)**

Huamani; (2020). En su investigación tuvo como objetivo “evaluar la equivalencia in vitro de tres medicamentos multifuente de rifampicina 300 mg cápsulas, comercializados en el Perú frente al producto innovador Rifaldin®, importado por Sanofi Aventis”. Realizó un estudio de tipo analítico no experimental, transversal y descriptivo. Efectuó control de calidad según norma USP 41; los perfiles de disolución en medios a Ph 1,2; 4,5 y 6,8 según recomendación de la OMS y para la equivalencia in vitro empleo el factor de similitud (f_2) considerando que podrían ser equivalentes si los valores están entre 50 y 100. El control de calidad cumplió con las especificaciones de la norma USP 41 y los valores de f_2 para los tres medicamentos multifuente de rifampicina en los tres diferentes pHs (1,2; 4,5 y 6,8) resultaron menores a 50 para los productos multifuente. Concluyendo que ninguno de los mencionados presentaba equivalencia in vitro con respecto al producto innovador. **(17)**

Domínguez y González; (2018). En su investigación tuvo como objetivo “establecer si existe probabilidad de equivalencia terapéutica a través de ensayo in vitro en dos medicamentos multifuente de isoniazida 100 mg tabletas, comercializados en el Perú, comparados con el producto de referencia”. Realizaron un estudio de tipo descriptivo y experimental. Compararon dos medicamentos de origen multifuente (M1 y M2) de disolución inmediata con respecto al medicamento de referencia (R) (laboratorio), teniendo en cuenta la metodología de la USP 39 para los ensayos de control de calidad y

los parámetros determinados por la FDA, OMS Y EMA para comparar las formulaciones y análisis de los perfiles de disolución. Obtuvieron como resultado que los productos R, M1 Y M2 cumplen con los parámetros de calidad requeridos. Sin embargo, en los perfiles de disolución el multifuente M1 cumplió con lo requerido en los tres medios de pH (1,2; 4,5 y 6,8), mientras que M2 no cumplió con los criterios. Concluyeron que, a pesar de cumplir los parámetros de calidad, no se pueden considerar equivalentes terapéuticos a los medicamentos multifuente con respecto al medicamento de referencia, siendo necesario estudios in vivo. **(18)**

2.2. Bases teóricas

2.2.1. Sistema de clasificación biofarmacéutica (Scb):

El Sistema clasifica a los medicamentos o fármacos o principios activos (IFAS) de acuerdo a sus propiedades como solubilidad acuosa y la permeabilidad intestinal para formas farmacéuticas sólidas orales. De esta forma al cumplirse debidos requisitos se pueden demostrar equivalencia mediante estudios in vitro y optar por la bioxención que da posibilidad de estudios más accesibles y menos costosos con el fin de asegurar la calidad del medicamento.

De acuerdo con el sistema los fármacos son clasificados según sus características de solubilidad y permeabilidad de la siguiente manera:

Clase I - Alta Solubilidad, Alta permeabilidad

Clase II - Baja Solubilidad, Alta Permeabilidad

Clase III - Alta Solubilidad, Baja Permeabilidad

Clase IV- Baja Solubilidad, Baja Permeabilidad

La bioxención se da para fármacos que se encuentren en la clase I y la clase III según la clasificación biofarmacéutica (Scb). **(19)**

Fármaco altamente soluble: un fármaco se considera altamente soluble cuando la dosis terapéutica más elevada empleada es soluble en no más de 250 ml de agua en un intervalo de pH de 1.0 a 7.5 y a 37°C. **(20)**

Fármaco altamente permeable: cuando el grado de absorción en humanos es mayor o igual al 90% de una dosis administrada basada en un balance de masa o en comparación a una dosis intravenosa de referencia. **(20)**

2.2.2. Según la denominación los medicamentos pueden ser de 2 tipos:

2.2.2.1. Medicamento innovador o de referencia:

Es aquel producto medicamentoso de origen innovador, aquellos que ingresaron de manera inicial al mercado y durante el lapso de veinte años están protegidos por sus patentes, de esta forma no pueden ser reproducidos hasta que haya culminado este periodo de tiempo. Transcurrido ese tiempo pueden reproducirse por otros laboratorios pasando a llamarse genéricos. **(21)**

2.2.2.2. Medicamento genérico:

Es aquel medicamento que luego de pasar el periodo de patentes de veinte años pueden producirse por otros laboratorios recibiendo el nombre de “genéricos” reproduciéndose como la denominación común internacional (DCI). **(21)**

2.2.3. Tipos de estudios de equivalencia en medicamentos:

2.2.3.1. Equivalencia farmacéutica:

Según la OMS son medicamentos que contienen el mismo principio activo (la misma sal o éster) a la misma concentración que podrán contener o no el mismo excipiente. Pero deberán tener igual forma farmacéutica y deben ser administrados por la misma vía. Estos deben cumplir con estándares de calidad idénticos. **(22)**

2.2.3.2.Equivalencia farmacéutica in vitro:

Son ensayos que se realizan en un laboratorio, evitando el ensayo in vivo (humano), solo a través de ensayos por métodos fisicoquímicos, de esta manera se aseguran una correlación con la biodisponibilidad in vivo. **(22)**

2.2.3.3.Equivalencia farmacéutica in vivo:

Son ensayos realizados en voluntarios sanos para identificar la concentración del principio activo y/o metabolitos activos en muestras biológicas (sangre, plasma, suero u orina) evaluados en función del tiempo con un ensayo clínico comparativo que demuestre la bioequivalencia. **(22)**

2.2.3.4.Equivalencia terapéutica de un medicamento:

Dos medicamentos farmacéuticos son equivalentes terapéuticos cuando después de su administración en la misma dosis molar, su efecto con respecto a su eficacia y seguridad resultan los mismos después de estudios apropiados (de bioequivalencia, farmacodinámicos, clínicos o in vitro). **(22)**

2.2.4. Ensayos para determinar bioequivalencia en medicamentos:

2.2.4.1.Uniformidad de masa:

Es un ensayo empleado para tabletas no recubiertas o tabletas con cubierta filmica, que tengan más de 40 mg de principio activo se emplea una balanza analítica de buena sensibilidad y alta linealidad. **(23)**

2.2.4.2.Dureza de tabletas:

Se determina la dureza de las tabletas medida por la fuerza necesaria para producir la ruptura del comprimido, el aparato a emplear consta de dos brazos enfrentados uno con

otro, uno de los cuales se mueve en dirección al otro. El aparato se calibra con ayuda de un sistema que tiene una precisión de 1 newton. **(23)**

2.2.4.3.Desintegración de tabletas:

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. El aparato que se emplea consta de un vaso que contendrá una canastilla que es la parte principal del aparato y está constituido por un ensamblaje rígido que soporta 6 tubos cilíndricos de vidrio cada tubo tiene una longitud de 77.5 mm y un diámetro interior de 21.5 mm; la pared tiene un espesor de 2mm.

2.2.4.4.Friabilidad de tabletas:

Las tabletas se someten a estrés mecánico. El aparato que se deberá emplear consta de un tambor transparente con superficies pulidas de 286 mm (interno) y una profundidad de aproximadamente 39 mm. **(23)**

2.2.4.5.Ensayos de disolución:

Proceso de disolución: La disolución de los fármacos se puede caracterizar por los siguientes procesos:

PARÁMETROS MODELO – INDEPENDIENTES

PARÁMETROS PUNTUALES EMPÍRICOS: Son aquellas magnitudes que se calculan datos experimentales, como tiempo de disolución en un porcentaje de la dosis (t10%, t50%, t80%). **(24)**

Eficiencia de disolución (EF%): La eficiencia de disolución se calcula de acuerdo a las curvas acumulativas de un medicamento disuelto, es importante que éste se haya disuelto en un 90% y le corresponde la siguiente fórmula:

$$EF(\%) = \frac{AUC_0^T}{Q_{100} \cdot T} \cdot 100$$

Tiempo medio de disolución (mdt): Este valor se calcula a partir de las curvas acumulativas contrastando las cantidades del fármaco que han sido disueltas en relación al tiempo, usando la siguiente fórmula:

$$MDT = \frac{\sum [t1 \cdot \Delta Qi]}{Q_{\infty}}$$

Comparación de perfiles de disolución: Los perfiles de disolución se pueden comparar mediante el factor de similitud (f2) (24)

$$f_2 = 50 \cdot \text{Log} \left[\frac{1}{\sqrt{1 + \frac{\sum_{t=1}^n (R - T)^2}{n}}} \cdot 100 \right]$$

2.3. Formulación de hipótesis

2.3.1. Hipótesis general

- No corresponde al ser una revisión sistemática y univariada.

CAPÍTULO III: METODOLOGÍA

3.1. Método de investigación

Método analítico: Consiste en la descomposición de los diferentes elementos que componen un fenómeno o problema a tratar y formar una interrelación entre ellos, partiendo de la observación. Luego de aplicar este método, puede partirse al método comparativo, para establecer relaciones entre variables (25)

Método comparativo: De una forma crítica se establece una relación entre cada variable de investigación (factores) del fenómeno estudiado. Este método permite identificar similitudes y diferencias comparando resultados del problema a tratar. (25)

3.2. Enfoque investigativo

Cualitativo:

Según Corona J. “Explica descriptivamente la conducta de los sujetos involucrados en la investigación, partiendo de lo específico a lo general (inductivo), por lo tanto, es subjetiva e interpretativa, ya que toma en cuenta la naturaleza social e individual de los investigados, por ello, es el método de investigación social más relevante por excelencia”. (27)

3.3. Tipo de investigación

Investigación básica - descriptiva univariada:

Según Esteban N. “La investigación descriptiva, comprende la colección de datos para probar hipótesis o responder a preguntas concernientes a la situación corriente de los sujetos del estudio [...] esta investigación podría también denominarse investigación diagnóstica o de levantamiento de datos”. (26)

3.3. Diseño de la investigación

Investigación no experimental de revisión sistemática, documental: Es aquel estudio realizado en el cual no se manipulan las variables y parte a través de la observación del comportamiento del fenómeno estudiado para después proceder al análisis. (28) Se optó por realizar una revisión sistemática.

El proceso que se suele seguir incluye siete pasos (**Kitchenham, 2004**)

1. Especificación de las preguntas de investigación.
2. Búsqueda en bases de datos.
3. Criterios de inclusión/exclusión.
4. Selección de estudios.
5. Análisis y extracción de datos.
6. Resumen e interpretación de los resultados.

7. Redacción del informe de revisión. (36)

3.4. Población, muestra y muestreo

Población: Conjunto específico de casos los cuales presentan características similares y las cuales se requiere ser estudiada. (29) En la presente investigación no aplica población por ser un estudio de revisión sistemática.

Muestra: Es un subgrupo o un subconjunto de la población de la cual se recolectan datos, pues en pocas ocasiones es posible medir a toda la población, aun así, debe ser representativa. (29) En la presente investigación no aplica muestra por ser un estudio de revisión sistemática.

Criterios de inclusión:

- Estudios recientes comprendidos entre los años 2016 al 2021.
- Estudios completos.
- Revistas científicas.
- Revistas indexadas.
- Tesis de grado.

Criterios de exclusión:

- Estudios de más de 5 años de antigüedad
- Estudios incompletos

Muestreo: Para el presente trabajo se realizó un muestreo por conveniencia.

3.5. Variables y operacionalización

Variable 1 (Variable independiente) : Medicamento innovador o de referencia

- Dimensión 1 : Seguridad de medicamentos

- Dimensión 2 : Eficacia de medicamentos
- Variable 2** (Variable dependiente) : Medicamento multifuente
- Dimensión 1 : Equivalente farmacéutico
- Dimensión 2 : Equivalente terapéutico

3.6. Técnicas e instrumentos de recolección de datos

3.6.1. Técnica

Análisis documental

3.6.2. Descripción de instrumentos

En la presente investigación no aplica por ser un estudio de revisión sistemática.

3.6.3. Validación

La validación de instrumentos, es considerada, por el alcance de su rigor científico, un tipo de estudio con sus características y procedimientos, al mismo nivel de los experimentales, cuasi-experimentales, entre otros. Validez es el grado en que un instrumento mide lo que debe medir. Para obtenerlo se tiene que comparar el instrumento a utilizar con el ideal.

El comité encargado de la validación de los instrumentos está comprendido por los siguientes expertos en el campo:

- Mg. Gabriel Enrique León Apac
- Dr. Federico Malpartida Quispe
- Mg. Hugo Jesús Justil Guerrero

Análisis y extracción de datos

Se identificaron los siguientes datos:

- Citación del artículo: a fin de responder al objetivo general.
- Año de publicación: a fin de responder al objetivo general.
- Revista científica donde fue publicado el estudio: a fin de responder al objetivo específico 1.
- Área geográfica: a fin de responder al objetivo específico 2.
- Enfoque metodológico: a fin de responder al objetivo específico 3.
- Conclusiones: a fin de responder al objetivo específico 4.

3.6.4. Confiabilidad

En la presente investigación no aplica por ser un estudio de revisión sistemática.

3.7. Procesamiento y análisis de datos

Empieza con el procesamiento, la operacionalización de las variables (cuadro operacional), procesamiento de las tablas, tablas de frecuencias, figuras y análisis.

3.8. Aspectos éticos:

“El Comité es una instancia institucional interdisciplinaria, con autonomía de decisión en las funciones establecidas en el presente Código, encargada de velar por la protección de los derechos, seguridad y bienestar de los seres humanos que, en uso de sus facultades y libre voluntad, aceptan ser sujetos de investigación. No tiene fines de lucro y su actuación se ciñe a estándares éticos universales acogidos por la normatividad internacional, nacional e institucional vigente”.

CAPÍTULO IV: PRESENTACIÓN Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

4.1. Resultados

4.1.1. Análisis descriptivo de resultados

Tabla 1. Artículos publicados sobre equivalencia terapéutica de medicamentos multifuente con respecto al innovador analizados periodo 2016 – 2021.

Código, Autor (es), título del estudio – año	Muestra	Factor f1 y f2	Conclusión del estudio
0001 - “Estudio comparativo de la calidad de tabletas de metformina de patente con tabletas de metformina intercambiables de venta en la ciudad de Guanajuato” (México) Revista jóvenes en la ciencia. Carrillo M., Morales J., Alonso A. 2016	5 lotes de metformina. I: Patente 500 mg A: Multifuente 500 mg. B: Multifuente 500 mg I: Patente 850 mg A: Multifuente 850 mg.	<u>F1</u> : 85% a los 15 min. <u>F2</u> : PH 6,8 I 500mg: 50,00 A 500mg: 87,00 B 500mg: 18,00 I 850mg: 45,00 A 850mg: 40,00	Los medicamentos multifuentes de metformina son intercambiables respecto al innovador
0002 - “Estudio comparativo de perfiles de disolución de tabletas de prednisona 20 mg comercializados en Perú” (Perú) Casanova L., Castillo E., Reynoso E., Ayala C. 2018	50 tabletas de la referencia y multifuente de prednisona 20 mg.	F1: No detalla en el estudio F2: Ph 1,2 / Ph 4,5/ Ph 6,8 63,90 / 59,5 / 69,90	Los medicamentos multifuente de prednisona son bioequivalentes e intercambiables con respecto al de referencia.
0003 - “Validación del método de análisis de Diltiazem tabletas 60 mg por espectrofotometría UV-VIS. Estudio de los perfiles de disolución”. (Ecuador) Soledispa P., Caguana D., García V., Miranda M. 2020	3 lotes de tabletas de diltiazem 60 mg comparados con el innovador. Separados como: A: Incoryl (Innovador) B: Multifuente C: Multifuente D: Multifuente	<u>F1</u> B: 14,58 / 28,52 / 37,25 C: 20,20 / 41,82 / 19,98 D: 19,94 / 59,36 / 20,25 <u>F2</u> : A: 52,28 / 38,98 / 35,63 B: 60,56 / 43,18 / 45,11 C: 57,71 / 53,30 / 54,06 D: 49,11 / 53,55 / 35,61	Los medicamentos multifuente no son bioequivalentes con respecto al innovador por tanto no se puede establecer intercambiabilidad.
0004 - “Equivalencia terapéutica in vitro de tabletas de enalapril maleato 20 mg de producción nacional”. (Guatemala) Mendoza M., Marroquín N., Vasquez A., Pérez R. 2020	3 lotes de medicamentos genéricos de enalapril y 1 lote del medicamento innovador. Separados como: I: Innovador A: Multifuente B: Multifuente C: Multifuente	F1 No se detalla en el estudio. F2: I: 60,00 / 62,00 / 62,00 A: 90,00 / 90,00 / 90,20 B: 61,00 / 61,00 / 61,00 C: 63,00 / 63,00 / 70,00	Los lotes “B” y “C” son intercambiables y bioequivalentes. Los lotes “A” no son intercambiables ni bioequivalentes pues la curva no es similar al innovador
0005 - “Estudio comparativo de la calidad biofarmacéutica de Alprazolam 0,5 mg comercializadas en el mercado peruano”. (Perú) Rodriguez L., Alva P., Malca J., Ricardo E., Caballero J. 2020	2 lotes de alprazolam multifuente y un lote del medicamento de referencia. Separados como: APZ: Innovador APZ1: Multifuente APZ2: Multifuente	F1 Apz1: 8,07 Apz2: 4,97 F2: Ph: 6 Apz1: 54,25 Apz2: 64,16	Los medicamentos multifuente analizados son bioequivalentes al innovador pues además según la curva de disolución tienen un comportamiento similar.
0006 - “Intercambiabilidad de tres medicamentos de amoxicilina 500 mg cápsulas de origen multifuente, comercializadas en la ciudad de Lima, 2018”. (Perú) Tesis para pregrado. Abad, L., Quispe G. 2018	4 lotes de Amoxicilina 500mg de 100 tabletas por lote. Separados como: I: Innovador A: Multifuente A B: Multifuente B C: Multifuente C	<u>F1</u> : No se menciona en el estudio. <u>F2</u> : <u>Ph: 4,5</u> B: 42,23 C: 56,15	Dos de los tres lotes de medicamentos multifuentes analizados en el estudio presentaron equivalencia con respecto al innovador.

0007 - "Perfil de disolución de tres tipos de tabletas que contienen 10mg de ketorolaco trometamina comercializados en Lima – Perú" (Perú) Tesis para pregrado. Aroca E. 2017	3 lotes de ketorolaco 10mg de 30 tabletas por lote. Separados como: A: Dolnix B: Ketalax C: ketorolaco genérico.	Los perfiles de disolución de los lotes de ketorolaco fueron los siguientes: A: 91,6 % B: 89,6 % C: 75% F1: No se realizó F2: No se realizó	No se realizaron los cálculos de f1 ni f2. Los medicamentos multifuentes de ketorolaco son equivalentes e intercambiables.
0008 - "Equivalencia de perfiles de disolución de tabletas de Levofloxacin 500 mg multifuente e innovador comercializadas en Perú" (Perú) Tesis para Bachillerato. Bayona M., Barrueto L. 2017	2 lotes de levofloxacin 500mg conformados por 100 tabletas. Separados como: A: Multifuente B: Innovador	F1: No se menciona en el estudio. F2: Ph 1,2 / Ph 4,5 / Ph 6,8 7,48 / 74,3 / 72,24	El levofloxacin multifuente es intercambiable respecto al innovador.
0009 - "Estudio de la bioequivalencia in vitro de las tabletas de ciprofloxacino de 500 mg, elaboradas por dos laboratorios farmacéuticos del Ecuador, mediante el empleo de los perfiles de disolución". (Ecuador) Tesis para pregrado. Calle J., Copete C. 2016	7 lotes de ciprofloxacino 500mg. Separados como: R: Innovador A: Multifuente A1, A2, A3 B: Multifuente B1, B2, B3	F1: A1: 12,71 A2: 9,07 A3: 16,18 B1: 2,38 B2: 2,6 B3: 16,19 F2: A1: 44,50 A2: 50,09 A3: 37,56 B1: 60,79 B2: 49,75 B3: 33,16	Los medicamentos multifuente no son bioequivalentes con respecto al innovador.
0010 - "Estudio de los parámetros de calidad de las tabletas de atenolol de 50 mg genéricos elaboradas por dos laboratorios farmacéuticos y su comparación con el producto innovador". (Ecuador) Tesis para pregrado. Jiménez R. 2017.	2 lotes de tabletas de atenolol multifuente comparados con el innovador. Divididos en: Genérico: A1, A2 y A3 Genérico: B1, B2 y B3 Innovador C	<u>F1</u> No se detalla en el estudio. <u>F2 Ph:4,6</u> A1: 75,71 A2: 71,39 A3: 78,90 B1: 45,96 B2: 26,31 B3: 42,871 C: 75,71	En este estudio sólo el segundo lote de tabletas de atenolol multifuente son bioequivalentes y se puede afirmar que son intercambiables.
0012 - "Estudio de los perfiles de disolución de las tabletas de diltiazem 60 mg comercializados en Ecuador". (Ecuador) Tesis para pregrado. Calderón K., González K. 2018	3 lotes de tabletas de diltiazem multifuente comparados con un lote de innovador Divididos en: Producto genérico A1, A2 y A3 Producto Innovador: R	<u>F1</u> A1 A2 A3 Ph 1,6: 5,93 19,65 28,85 Ph 4,5: 45,17 67,58 25,91 Ph 6,8: 0,47 38,07 29,43 <u>F2</u> A1 A2 A3 Ph 1,6: 58,01 55,96 9,98 Ph 4,5: 50,45 46,22 56,2 Ph 6,8: 53,21 49,98 44,28	Los lotes de diltiazem multifuente son bioequivalentes con respecto al innovador
0013 - "Estudios comparativos de la solubilidad a diferentes ph de las tabletas de Cozaar de 100 mg y genéricas comercializadas por dos laboratorios de Ecuador". (Ecuador) Tesis de grado. Jiménez A., Vivas E. 2018	Dos lotes de losartán de dos laboratorios diferentes y el innovador Distribuidos como: A: Innovador B1, B2: Genérico C1, C2: Genérico	No se realizó el cálculo de F1 ni F2	No se realizó el cálculo de F1 ni F2 Los medicamentos multifuente de losartán no presentaron equivalencia.
0014 - "Perfil de disolución en tabletas de clorhidrato de propranolol 40 miligramos de 1 marca genérica que se comercializa en Ecuador, comparado con la marca innovadora". (Ecuador) Tesis de grado. Rendón N., Zoleta O. 2018	Tres lotes de propranolol multifuente y 1 lote del innovador. Distribuidos como: I: Innovador Lote 1: Genérico Lote 2: Genérico Lote 3: Genérico	F1: Lote 1: 1.38 1.95 4.43 Lote 2: 1.29 0.03 3.74 Lote 3: 4.03 2.22 2.73 F2: Lote 1: 62.87 68.76 62.34 Lote 2: 60.15 75.51 64.89 Lote 3: 52.79 80.98 68.76	Los medicamentos multifuente de propranolol son intercambiables con respecto al innovador.

<p>0015 - "Estudio de bioequivalencia de tabletas de loratadina de 10mg de una marca genérica mediante el empleo de perfiles de disolución". (Ecuador) Tesis de grado. Larreta S. 2018</p>	<p>3 lotes del medicamento genérico y 1 lote del medicamento de referencia. Distribuidos como: I: Innovador Lote 1: Genérico Lote 2: Genérico Lote 3: Genérico</p>	<p>F1: Lote 1: 4.04 3.16 3.26 Lote 2: 4.94 3.47 4.32 Lote 3: 6.72 3.35 2.45 F2: Lote 1: 67.92 73.87 62.34 Lote 2: 64.07 77.71 68.45 Lote 3: 59.32 73.55 63.46</p>	<p>Los medicamentos multifuente de loratadina son bioequivalentes e intercambiables con respecto al innovador.</p>
<p>0016 - "Estudio comparativo de los parámetros de calidad de las tabletas de metformina 500 mg genérica frente al medicamento innovador". (Ecuador) Tesis de grado. Barzallo R. 2019</p>	<p>3 lotes de metformina genérico y 1 lote del medicamento de referencia. Distribuidos como: Glicenex: Referencia Lote 0731-17: Genérico Lote 0732-17: Genérico Lote 1107-17: Genérico</p>	<p>F1: No se realizó. F2: No se realizó.</p>	<p>No se realizó el cálculo de F1 ni F2 Los medicamentos genéricos de metformina presentan similitud con respecto al innovador.</p>
<p>0017 - "Biosimilitud in vitro de tabletas de ranitidina 300 mg dispensadas en pobladores peruanos". (Perú). Artículo. Urquiza D., Merari K., Castillo E., Ayala C. 2019</p>	<p>1 lote de 30 tabletas del medicamento de referencia y 1 lote de 30 tabletas del medicamento multifuente. Distribuidos como: R: Medicamento de referencia M: Medicamento multifuente.</p>	<p><u>F1</u>: No se detalla en el estudio. <u>F2</u>: Ph 1.2: 83.20 Ph 4.5: 75.80 Ph 6.8: 71.00</p>	<p>Los medicamentos multifuente de ranitidina presentan biosimilitud in vitro con respecto al innovador</p>
<p>0018 - "Calificación de la equivalencia farmacéutica in vitro por la metodología HPLC de cuatro medicamentos conteniendo paracetamol, clorfenamina maleato y fenilefrina clorhidrato en tabletas". (Perú) Rev. Soc Quím Perú. Samaniego J., Arias G. 2016</p>	<p>4 lotes del medicamento multifuente y 1 lote del medicamento de referencia. Separados como: R: Referencia A: Multifuente A B: Multifuente B C: Multifuente C D: Multifuente D</p>	<p><u>Fenilefrina ph 1.2</u> A: F1: 8.63 F2: 53.96 B: F1: 43.24 F2: 19.77 C: F1: 46.15 F2: 18.36 D: F1: 9.48 F2: 51.06 <u>Clorfenamina ph 1.2</u> A: F1: 8.86 F2: 53.08 B: F1: 42.23 F2: 19.78 C: F1: 44.99 F2: 18.43 D: F1: 9.66 F2: 50.22 <u>Paracetamol ph 1.2</u> A: F1: 9.21 F2: 51.96 B: F1: 44.77 F2: 18.27 C: F1: 47.79 F2: 16.86 D: F1: 9.93 F2: 50.20</p>	<p>Se realizó el cálculo de F1 y F2 para los cuatro lotes del medicamento multifuente y el innovador concluyendo que los lotes "B" y "C" del medicamento no son equivalentes in vitro pues presentan un comportamiento diferente.</p>
<p>0019 - "Caracterización y establecimiento de bioequivalencia in vitro en cápsulas blandas de ibuprofeno de diferentes laboratorios farmacéuticos en relación al medicamento innovador buprex flash de laboratorios life, en base del factor f1 y f2". (Ecuador) Tesis de grado. Urresta J. 2018</p>	<p>5 lotes de ibuprofeno multifuente y un lote del medicamento de referencia. Separados como: I1: Buprex forte (referencia) M1: Multidol M2: Dolonet forte M3: Femen forte M4: Profinalflash M5: Sindlor</p>	<p><u>F1</u> <u>F2</u> M1: 66.02 M1: 36.05 M2: 61.51 M2: 18.17 M3: 31.86 M3: 28.77 M4: 6.41 M4: 63.86 M5: 29.96 M5: 18.17</p>	<p>Sólo el lote "M4" del medicamento multifuente es intercambiable con respecto al innovador. Los lotes M1, M2, M3 y M5 NO son intercambiables</p>
<p>0020 - "Comparación de los perfiles de disolución de gabapentina 300 mg cápsula de un producto multifuente vs innovador". (Perú) Tesis para pregrado Cruzado M., Ugaz C. 2020</p>	<p>100 cápsulas de un lote de medicamento gabapentina innovador y tres lotes de medicamentos multifuentes conformadas por 100 cápsulas cada uno. Divididos en: Innovador Multifuentes: Lote 1, lote 2 y lote 3.</p>	<p>F1: No se realizó en el estudio. F2: No se realizó en el estudio.</p>	<p>Los medicamentos multifuentes de gabapentina 300mg cápsulas son equivalentes.</p>

<p>0022 - “Equivalencia de los perfiles de disolución de ibuprofeno en tabletas de 600 mg de liberación inmediata de referencia y multifuentes del mercado nacional”. (Perú) Tesis para maestría. Salirrosas D. 2017</p>	<p>2 lotes de ibuprofeno multifuente de 50 tabletas cada lote y 1 lote del medicamento de referencia. Separados como: R: Referencia A: Multifuente A B: Multifuente B</p>	<p>F1: No se detalla en el estudio. F2: Ph 1.2 4.5 6.8 Multifuente A: 69 60 36 Multifuente B: 50 49 37</p>	<p>Los medicamentos multifuente de ibuprofeno 600mg no son equivalentes con respecto al innovador.</p>
<p>0023 - “Estudio del comportamiento de disolución de glimepirida tabletas en aparatos II y IV USP, como aproximación a la posible bioequivalencia de un producto genérico”. (Perú) Tesis para pregrado. García F., Gonzáles J. 2019</p>	<p>1 lote del medicamento de referencia (Amaryl 4 mg) y 1 lote del medicamento multifuente de glimepirida 4 mg</p>	<p>Aparato II F1: 2.8 F2: 78.5 Aparato IV F1: 19.7 F2: 41.9</p>	<p>Los medicamentos multifuente de glimepirida no son equivalentes al de referencia.</p>
<p>0024 - “Equivalencia de los perfiles de disolución de doxiciclina hiclato en cápsulas de 100mg de liberación inmediata innovador y multifuentes del mercado nacional”. (Perú) Tesis para maestría. Ledezma M. 2018</p>	<p>2 lotes de doxiciclina multifuente de 50 tabletas cada una y 1 lote del medicamento de referencia. Separados como: R: Referencia A: Multifuente A B: Multifuente B</p>	<p>F1: No se detalla en el estudio. F2: Ph 1.2 4.5 6.8 Multifuente A: 31 46 40 Multifuente B: 51 71 69</p>	<p>Los medicamentos multifuente de doxiciclina son equivalentes con respecto al innovador.</p>
<p>0025 - “Estudio de bioequivalencia in vitro de comprimidos genéricos de metformina en comparación con el medicamento innovador”. (Ecuador) Examen complejo. Revisión sistemática Martínez D. 2020</p>	<p>5 estudios de bioequivalencia terapéutica de metformina. De autores: •1 estudio del autor Carrillo M. y colaboradores. •1 estudio del autor Silva R. •1 estudio del autor Adegbola y colaboradores. •1 estudio de Kassahun H., Asres K., Ashenef A. •1 estudio de Ruaa y colaboradores.</p>	<p>F1: No se detalla en el estudio. F2 Sí se realizó Carrillo: No cumplió Da Silva: No cumplió Adgbola: Sí cumplió Kassahun: Sí cumplió Ruaa: Sí cumplió Carrillo: No equivalente Da Silva: No Equivalente Adegbola: Bioequivalente Kassahun: Bioequivalente Ruaa: Bioequivalente.</p>	<p>De los 5 estudios de metformina analizados en el artículo sólo en 3 estudios los medicamentos multifuente presentaron bioequivalencia.</p>
<p>0026 - “Estudio de bioequivalencia de los medicamentos antibióticos genéricos comparado con el innovador para la demostración de su equivalencia terapéutica”. (Ecuador) Examen complejo. Revisión sistemática Cuenca L.2020</p>	<p>3 estudios de bioequivalencia terapéutica de antibióticos. De autores: • 1 estudio del autor Grande y colaboradores. • 1 estudio del autor Colón y colaboradores. • 1 estudio del autor Alayo y Gerónimo.</p>	<p>Amoxicilina: Equivalente Doxiciclina: Equivalente Cefadroxilo: Equivalente Ciprofloxacino: Equivalente F1: No se detalla en el estudio. F2: Sí se realizó Sulfametoxazol: Equivalente Rifaximina: No equivalente</p>	<p>De los 3 estudios de antibióticos analizados en el artículo sólo en 2 estudios los medicamentos multifuente presentan bioequivalencia.</p>
<p>0027 - “Equivalencia farmacéutica de tabletas de propranolol 40 mg comercializadas en Honduras”. (Cuba) Artículo Científico ISSN. Revista de Ciencias Farmacéuticas y Alimentarias Garay A., et al. 2018</p>	<p>2 lotes de propranolol 40mg multifuente y un lote del medicamento de referencia. Separados como: A: Medicamento de referencia B: Multifuente B C: Multifuente C</p>	<p>F1: No se realizó F2: No se realizó el cálculo del parámetro.</p>	<p>Los medicamentos multifuente de propranolol 40mg no son equivalentes con respecto al de referencia.</p>
<p>0028 - “Equivalencia in vitro de tabletas de isoniazida 100 mg</p>	<p>2 lotes de isoniazida “multifuente 1”, 2 lotes de</p>	<p>F1: No precisa en el estudio. F2:</p>	<p>De los medicamentos multifuente de isoniazida 100 mg analizados en el</p>

<p><i>comercializadas en el Perú</i>". (Perú) Tesis para pregrado. Domínguez S., Gonzáles Z. 2018</p>	<p>"multifuelle 2" y 1 lote de isoniazida de referencia. Separados como: R: Medicamento de referencia M1: Multifuelle 1 M2: Multifuelle 2</p>	<p>Para multifuelle 1: No se realizó el cálculo por ser presentar una rápida disolución. Para multifuelle 2: Lote 1 Lote 2 Ph 1.2 16.40 19.47 Ph 4.5 16.35 19.38 Ph 6.8 17.27 18.04</p>	<p>estudio no se puede afirmar equivalencia con respecto al de referencia.</p>
<p>0029 - "<i>Equivalencia in vitro de tres medicamentos de rifampicina 300 mg cápsulas comercializados en el Perú</i>". (Perú) Tesis para segunda especialidad. Huamaní A. 2020</p>	<p>3 lotes de rifampicina 300 mg y 1 lote del medicamento innovador. Separados como: Innovador: Rifaldin A: Multifuelle A B: Multifuelle B C: Multifuelle C</p>	<p>F1: No precisa en el estudio. F2: Ph 1.2 Ph 4.5 Ph 6.8 A: 41.42 32.14 18.95 B: 37.64 30.32 40.43 C: 48.47 41.97 25.53</p>	<p>Los medicamentos multifuelle de rifampicina 300mg no son equivalentes con respecto al medicamento innovador.</p>
<p>0030 - "<i>Equivalencia terapéutica evaluada mediante estudios in vitro de medicamentos multifuelles: estudio de casos de amoxicilina, doxiciclina y fluconazol en Lima, Perú</i>". (Perú) Rev. Perú Med Exp Salud Pública. Grande M. et al. 2019</p>	<p>4 lotes del medicamento multifuelle y 1 lote del medicamento de referencia de amoxicilina 500 mg. 4 lotes del medicamento multifuelle y 1 lote del medicamento de referencia de doxiciclina 100mg. 4 lotes del medicamento multifuelle y 1 lote del medicamento de referencia de fluconazol 150 mg. Separados como: Referencia Multifuelle A, B, C y D</p>	<p>F1: No precisa en el estudio. F2: Amoxicilina Ph 1.2 Ph 4.5 Ph 6.8 A: - 48.90 54.70 B: - 50.80 50.50 C: - 52.40 52.30 D: - 45.40 66.70 Fluconazol A: 29.20 17.90 18.20 B: 17.30 8.20 8.90 C: 23.30 11.60 11.40 D: 25.40 9.70 9.10 Doxiciclina No se calculó pues la disolución fue muy rápida.</p>	<p>En el análisis de los lotes de amoxicilina multifuelle "A" y "D" no presentaron equivalencia, mientras que "B" y "C" sí son equivalentes con respecto al de referencia. Ningún lote de fluconazol multifuelle presentó equivalencia con respecto al de referencia. Todos los lotes de doxiciclina 100mg analizados presentan equivalencia con respecto al de referencia.</p>
<p>0031 - "<i>Estudio biofarmacéutico comparativo de tabletas de ácido acetilsalicílico disponibles en el mercado colombiano</i>". (Colombia) Rev. Cubana de Farmacia. Osorio M., Mercado J., Matiz G., León G. 2016</p>	<p>7 lotes de AAS de origen multifuelle y 2 lotes de AAS de referencia. Separados como A1, A2 B1, B2 C1, C2 D: Referencia E1</p>	<p>F1: No precisa en el estudio. F2: A1 y A2: 46.68 B1 y B2: 55.74 C1 y C2: 38.31 D1 Y D2: Referencia E1: 23.93</p>	<p>Los medicamentos de marca "A", "C" y E no son equivalentes. Sólo la marca "B" es equivalente.</p>
<p>0032 - "<i>Intercambiabilidad terapéutica entre valsartán genérico y el medicamento innovador Diovan tabletas de 160 mg. Lima – 2017</i>". (Perú). Tesis para pregrado. Alcarraz M. 2018</p>	<p>2 lotes de valsartán multifuelle y 2 lotes del medicamento innovador. Cada lote está constituido por 70 tabletas. Separados como: R: Lote 1 del innovador R: Lote 2 del innovador M: Lote 1 del multifuelle M: Lote 2 del multifuelle</p>	<p>F1: No precisa en el estudio. F2: Ph 1.2 Ph 4.5 Ph 6.8 Lote 1: 53.95 64.57 84.94 Lote 2: 54.35 67.61 81.00</p>	<p>Los medicamentos multifuelle de valsartán 160 mg son equivalentes con respecto al innovador</p>
<p>0033 - "<i>Intercambiabilidad terapéutica entre metoclopramida genérica y el medicamento innovador Primperan® tabletas 10 mg, Ayacucho 2016</i>". (Perú). Tesis para pregrado. Gómez M. 2016</p>	<p>2 lotes de metoclopramida multifuelle (100 tabletas por lote) y 2 lotes del medicamento innovador (70 tabletas por lote).</p>	<p>F1: No precisa en el estudio. F2: Ph 1.2 Ph 4.5 Ph 6.8 Lote 1: 94.26 84.14 89.08 Lote 2: 89.21 88.81 86.45</p>	<p>Los medicamentos multifuelle de metoclopramida 10 mg son equivalentes respecto al innovador.</p>

<p>0034 - “Equivalencia fisicoquímica de medicamentos de estrecho margen terapéutico: enalapril maleato y warfarina sódica, utilizados en el hospital provincial general Luis Gabriel Dávila de la ciudad de Tulcán”. (Ecuador). Tesis para pregrado. Almeida J. 2018</p>	<p>1 lote del warfarina 5mg multifuente y 1 lote del medicamento de referencia (Coumadin). 1 lote de enalapril 20mg multifuente y 1 lote del medicamento de referencia (Renitec).</p>	<p>Para warfarina F1: 25.1 F2: 31.11 Para enalapril F1: 23.17 F2: 34.67</p>	<p>Los medicamentos multifuente de warfarina 5mg no son equivalentes con respecto al innovador. Los medicamentos multifuente de enalapril 20mg no son equivalentes con respecto al innovador.</p>																					
<p>0035 - “Estudio del perfil de disolución de verapamilo 80mg tabletas de liberación inmediata utilizando los aparatos ii y iv usp, como aproximación a la bioequivalencia in vivo”. (Colombia). Tesis para pregrado. Arismendy K. 2020</p>	<p>1 lote de verapamilo 80 mg multifuente y 1 lote del medicamento innovador (Dilacorán).</p>	<p>F1: Ph 2.0 Ph 4.5 Ph 6.8 5.90 6.20 7.70 F2: Ph 2.0 Ph 4.5 Ph 6.8 56.5 56.20 52.50</p>	<p>Las tabletas de verapamilo 80mg liberación inmediata NO son equivalentes con respecto al innovador.</p>																					
<p>0036 - “Comparación de los perfiles de disolución y cuantificación del principio activo de metronidazol tabletas orales 500 mg genéricos e innovador dispensados en los hospitales de la ciudad del Cusco, 2018”. (Perú) Tesis para pregrado. Lima G. 2018.</p>	<p>Tres lotes de tabletas de metronidazol 500 mg Separados como: A: Flagyl (Innovador) B: genérico C: genérico</p>	<p>F1: Ph1,2 Ph 4,5 Ph 6,8 B: 57.19 44.97 50.84 C: 44.97 44.52 50.08 F2: Ph1,2 Ph 4,5 Ph 6,8 B: 13,49 11,72 21,96 C: 15,99 12,46 21,72</p>	<p>En el presente estudio se evaluaron tanto F1 como F2 en los cuales se observan diferencias significativas; por tanto se concluye que no son intercambiables con respecto al innovador.</p>																					
<p>0037 - “Perfiles de disolución de comprimidos de cetirizina 10mg comercializados en Perú y Brasil; universidad de Sao Paulo, 2016”. (Perú) Tesis para pregrado. Peláez E. 2016.</p>	<p>7 medicamentos multifuentes 4 de origen peruano y 3 brasileños, el medicamento innovador fue ZYRTEC. Comparados como: A: Naturgen (Perú) B: Hisaler (Perú) C: Rinacet (Perú) D: Farmindustria (Perú) E: Medley (Brasil) F: Cetihexel (Brasil)</p>	<table border="0"> <tr> <td></td> <td>F1</td> <td>F2</td> </tr> <tr> <td>A:</td> <td>33,18</td> <td>26,33</td> </tr> <tr> <td>B:</td> <td>4,58</td> <td>68,87</td> </tr> <tr> <td>C:</td> <td>41,25</td> <td>23,63</td> </tr> <tr> <td>D:</td> <td>15,96</td> <td>39,97</td> </tr> <tr> <td>E:</td> <td>8,11</td> <td>57,07</td> </tr> <tr> <td>F:</td> <td>20,27</td> <td>30,42</td> </tr> </table>		F1	F2	A:	33,18	26,33	B:	4,58	68,87	C:	41,25	23,63	D:	15,96	39,97	E:	8,11	57,07	F:	20,27	30,42	<p>Solo el 33,33%. Cumple con la intercambiabilidad y el 66,67% NO cumplió con los parámetros para la intercambiabilidad.</p>
	F1	F2																						
A:	33,18	26,33																						
B:	4,58	68,87																						
C:	41,25	23,63																						
D:	15,96	39,97																						
E:	8,11	57,07																						
F:	20,27	30,42																						
<p>0038 - “Determinación de la intercambiabilidad terapéutica de acetaminofén o paracetamol genérico 500mg tableta de producción guatemalteca que se expenden en farmacias comerciales versus el medicamento innovador a través de perfiles de disolución 2016”. (Guatemala) Tesis para pregrado. Vásquez M. 2016</p>	<p>Tres lotes de paracetamol 500 mg; dos lotes genéricos y un lote producto innovador. Divididos como: Producto genérico A. Producto genérico B.</p>	<p>F1 A: 3,20 B: 6,08 F2 A: 59,36 B: 51,70</p>	<p>Los productos genéricos A y B comparados al innovador, son intercambiables ya que cumplieron con los rangos establecidos tanto F1 y F2.</p>																					
<p>0039 - “Comparación de los parámetros de control de calidad fisicoquímico y biofarmacéutica entre comprimidos innovadores y multifuente de benzodiazepinas disponibles en el mercado peruano”. (Perú) Tesis para maestría. Rodrigues L. 2020</p>	<p>Tabletas de Alprazolam 0.5mg, clonazepam 0.5mg y Diazepam 10mg. Divididos como: Grupo innovador. Grupo multifuente; Alprazolam, clonazepam y diazepam.</p>	<p>F1 Alprazolam: 4,96 Clonazepam: 4,45 Diazepam: 2, 36 F2 Alprazolam: 64, 16 Clonazepam: 79,55 Diazepam: 69, 96</p>	<p>Se puede establecer intercambiabilidad con los medicamentos multifuentes con respecto al innovador.</p>																					
<p>0040 - “Estudio de bioequivalencia in vitro de una forma farmacéutica multifuente tipo tabletas de liberación inmediata con principio</p>	<p>Tabletas de metoprolol tartrato 50 mg y Lopresor 50mg tabletas Novartis. Divididos como: Producto de referencia.</p>	<p>Aparato 1: pH 1,2: 32,4 F1 pH 4,5: 28,5 Producto de pH 6,8: 27,7 prueba: aparato 4: pH 1,2: 20,8 F1</p>	<p>El medicamento multifuente estudiado en esta investigación NO es intercambiable</p>																					

activo: metoprolol, 2019". Tesis para pregrado. Moreno, F., Fernanda A. 2019	Producto de prueba.	pH 4,5: 19,1 pH 6,8: 19,5 F2 Producto de prueba:	pH 1,2: 32,6 F2 pH 1,2: 34,70	
0041 - "Intercambiabilidad terapéutica entre desloratadina 5mg tableta producto farmacéutico multifuente y el innovador: Aviant 5mg tableta. Lima - 2017". (Perú) Tesis para pregrado. Rivera J. 2018.	100 tabletas de desloratadina 5mg de tres diferentes lotes y 100 tabletas de medicamento innovador Aviant Divididos como: Producto de referencia: R: Aviant Producto multifuente. Lote 1, lote 2 y lote 3.	F1 No menciona el estudio. F2 pH 1,2 pH 4,5 pH 6,8 1: 84,5 33,5 26,6 2: 88,1 31,0 26,1 3: 83,7 31,4 26,8		Los medicamentos genéricos de desloratadina 5mg no cumplieron con el factor de similitud, por ello no son intercambiables.
0042 - "Establecimiento de bioequivalencia in vitro a base del factor f1 y f2 del antihipertensivo enalapril maleato comercializado en Ecuador". (Ecuador) Tesis para pregrado. Pazmiño E. 2018	1 lote del medicamento innovador (Renitec 20 mg) y 5 lote del medicamento multifuente enalapril 20mg separados como: • Enalapril Ecuagen • Enalapril Nifa • Enalapril La Santé • Enalten 20 mg • Cardiol 20 mg	Ecuagen 20 mg F1: 24,59; F2: 36,179 Nifa 20 mg F1: 25,67; F2: 40,691 La Santé 20 mg: F1: 12,16; F2: 51,44 Enalten: F1: 11,50; F2: 52,91 Cardiol 20mg F1: 5,05; F2: 62,40		Los lotes de enalapril 20mg "Ecuagen" y "Nifa" no presentan intercambiabilidad con respecto al de referencia, mientras que "La Santé", "Enalten" y "Cardiol" sí son equivalentes con respecto al innovador.
0043 - "Evaluación comparativa entre los perfiles de disolución de comprimidos similares de Lamotrigina de 25mg y el fármaco innovador, comercializados en Paraguay". (Paraguay) Artículo original, facultad de ciencias Químicas UNA Fretes S., Vasquez M., Lugo G. 2016.	Comprimidos de lamotrigina 25 mg correspondiente a dos lotes y un lote de innovador (Lamictal). Codificadas con letras mayúsculas de la siguiente manera: Multifuente: MF Multifuente: ML Referencia: RF	No fue necesario el cálculo del F1 y F2 por la rápida disolución en los tres medios de Ph (pH 1,2; pH 4,5; pH 6,8) Promedio de perfil de disolución. RF: 103,7% MF: 94,4% ML: 106,4%		Según el resultado del promedio de disolución los productos multifuentes son intercambiables.

Fuente: Elaboración propia

Tabla 2. Consolidado de los artículos publicados sobre equivalencia terapéutica in vitro de medicamentos multifuente con respecto al innovador analizados periodo 2016 – 2021.

CONSOLIDADO DE RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS DE BIOEQUIVALENCIA TERAPÉUTICA									
CRITERIOS DE ESTUDIOS DE BIOEQUIVALENCIA TERAPÉUTICA									
CÓDIGO	F1*			F2*			RESULTADOS		
	Se calculó	No se calculó	No precisa	Se calculó	No se calculó	No precisa	Equivalente	No equivalente	Al menos un lote es equivalente
Estudio de bioequivalencia	1	x			x			x	
	2			x	x			x	
	3	x			x				x
	4			x	x				x
	5	x			x			x	
	6			x	x				x
	7		x			x		x	
	8			x	x			x	
	9	x			x				x
	10			x	x				x
	12	x			x			x	
	13		x			x			x
	14	x			x			x	
	15	x			x			x	
	16		x			x		x	
	17			x	x			x	
	18	x			x				x
	19	x			x				x
	20		x			x			x
	22		x		x				x
	23		x			x		x	
	24			x	x			x	
	25			x	x				x
	26			x	x				x
	27			x		x			x
	28			x	x				x
	29			x	x				x
	30			x	x				x
	31			x	x				x
	32			x	x			x	
	33			x	x			x	
	34	x			x				x
	35	x			x				x
	36	x			x				x
	37	x			x				x
	38	x			x			x	
	39	x			x			x	
	40	x			x				x
	41			x	x				x
	42	x			x				x
	43		x			x		x	

Fuente: Elaboración propia

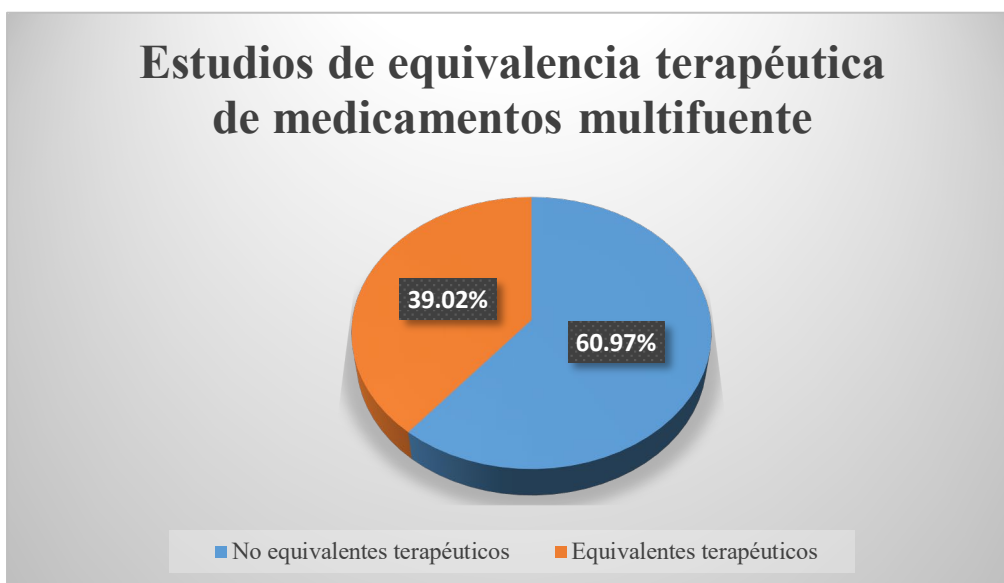
*F1: Factor de diferencia. *F2: Factor de disolución.

Tabla 3. Resultados del análisis sobre estudios de equivalencia terapéutica de medicamentos multifuente con respecto al medicamento innovador.

		n	%	Li	Ls
Estudios de equivalencia terapéutica de medicamentos multifuente	No equivalentes terapéuticos	25	60.97	46.0	75.9
	Equivalentes terapéuticos	16	39.02	24.1	54.0
Total		41	100.0	---	---

Fuente: Elaboración propia

Figura 1. Resultados del análisis sobre estudios de equivalencia terapéutica de medicamentos multifuente con respecto al medicamento innovador.



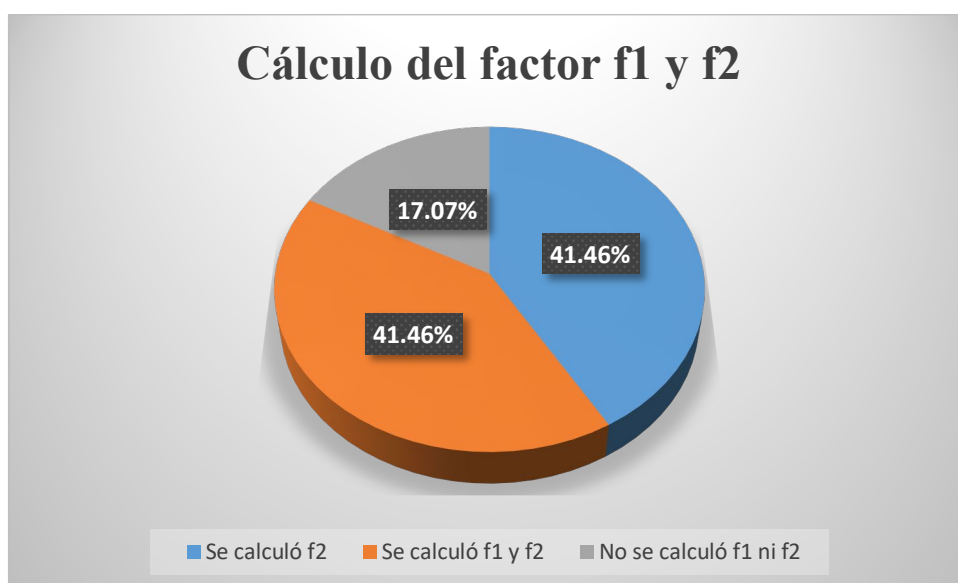
Fuente: Elaboración propia

Interpretación: Con respecto a la imagen sobre los estudios de bioequivalencia terapéutica de medicamentos multifuentes se observa que de una muestra de 41 estudios sólo en 16 los medicamentos analizados cumplían con la equivalencia terapéutica, representando el 39.02%. Por tanto, en 25 estudios (60.97%). los medicamentos analizados no cumplían con la equivalencia terapéutica.

Tabla 4: Cálculo del factor f1 y f2 en los estudios de bioequivalencia terapéutica de medicamentos multifuentes con respecto al medicamento innovador.

		n	%	Li	Ls
Cálculo del factor f1 y f2 en estudios de bioequivalencia terapéutica	Sólo f2	17	41.46	26.4	56.5
	Se calculó f1 y f2	17	41.46	26.4	56.5
	No se calculó f1 ni f2	7	17.07	5.6	28.6
Total		41	100.0	---	---

Figura 2: Cálculo del factor f1 y f2 en los estudios de bioequivalencia terapéutica de medicamentos multifuentes con respecto al medicamento innovador.



Fuente: Elaboración propia

Interpretación: En la imagen se detalla el cálculo de los factores f1 y f2 en los estudios de bioequivalencia terapéutica de medicamentos multifuente, dónde se evidenció que de los 41 estudios que se evaluaron: En 17 estudios se calculó el factor f1 y f2, en 17 estudios sólo se calculó f2 y en 7 estudios no se calculó ni f1 ni f2, correspondiendo un 41.46%, 41.46% y 17.07% respectivamente.

4.1.2. Prueba de hipótesis

No aplica por ser una revisión sistemática.

4.1.3. Discusión de resultados

El comportamiento farmacocinético de los fármacos repercute trascendentalmente sobre la eficacia y la seguridad en materia de medicamentos. La determinación de los perfiles de disolución es un método usado para predecir el comportamiento de un medicamento (disolución) bajo condiciones ideales, simulando pH fisiológicos tanto del fluido estomacal, duodenal y del intestino, presentando pHs de: 1.2, 4.5 y 6.8 de manera respectiva. **(30)**

El factor de diferencia (f_1) y el factor de disolución (f_2), son parámetros que permiten establecer la similitud en la cinética de disolución de un medicamento multifuente (genérico) y el medicamento innovador (referencia). f_1 calcula la diferencia que existe entre las curvas de disolución en cada tiempo de muestreo y compara el error relativo entre las dos curvas. Por otro lado, f_2 establece la similitud en el porcentaje de disolución entre las 2 curvas. El valor de aceptación para f_1 debe oscilar entre 0 – 15% y para f_2 debe ser mayor o igual a 50%. **(31) (32)**.

En la tabla N° 4, se detalla que en siete estudios de bioequivalencia (17.07%) no se realizaron el cálculo de los factores f_1 y f_2 , esto debido a que los medicamentos analizados tanto de referencia como el multifuente presentan una disolución mayor o igual al 85% en un tiempo menor a 15 minutos, estos se pueden considerar de rápida disolución y por tanto no es necesario el cálculo de estos factores, considerándose desde ya bioequivalentes. **(33)**

Los medicamentos multifuente en un principio deben ser bioequivalentes terapéuticos con respecto al innovador, pues esta característica es fundamental para establecer la intercambiabilidad, de esta forma asegurar la eficacia y seguridad del medicamento

multifunte respecto a su contraparte de referencia. Por tanto, al no establecerse este criterio tan crucial puede comprometer el éxito de la terapia, constituyendo un fallo terapéutico. Por otra parte, al no constituir este requisito de equivalencia puede repercutir también en la biodisponibilidad, generando reacciones adversas medicamentosas e inclusive consecuencias más severas como problemas de toxicidad en caso fuese el multifunte un medicamento de estrecho margen terapéutico, ocasionando problemas de salud para los pacientes que optan por alternativas más asequibles para su economía y generando un mayor costo indirecto a su terapia. En el estudio **según Marzoli G, et al., (2019)**, Realizaron una investigación sobre la equivalencia terapéutica in vitro e in vivo de la rifaximina genérico versus referencia; evidenciando que la absorción del medicamento genérico fue ocho veces superior a su contraparte de referencia, esto podría afectar directamente las concentraciones plasmáticas del medicamento, pues no se ha establecido la seguridad en estos casos. **(34)**.

Desde el año 2018 se exige la equivalencia de medicamentos mediante estudios de bioequivalencia in vitro para los medicamentos genéricos a través de los laboratorios del Centro Nacional de Control de Calidad (CNCC) del Instituto Nacional de Salud **(35)** a pesar de la normativa vigente son pocos los medicamentos genéricos que cuentan con estudios que establezcan la bioequivalencia terapéutica, por tanto, no es posible asegurar su intercambiabilidad.

CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1. Conclusiones

Se analizaron los resultados de los estudios de equivalencia terapéutica de medicamentos multifuentes con respecto al innovador y se encontró que el 39.02% (16) de los estudios, los medicamentos multifuentes demostraron bioequivalencia terapéutica con respecto al innovador y por tanto presentan intercambiabilidad. Por otra parte, en el 60.97% (25) de

los estudios los medicamentos multifuentes no presentan bioequivalencia terapéutica, tampoco podrían considerarse intercambiables con el medicamento innovador.

Se examinó el cálculo de los factores f_1 y f_2 en los estudios de bioequivalencia terapéutica y se encontró:

- En el 41.46% (17) de los estudios se realizó el cálculo de los factores f_1 y f_2 .
- En el 41.46% (17) de los estudios sólo se realizó el cálculo del factor f_2 .
- En el 17.07% (07) de los estudios no se realizó el cálculo de los factores f_1 ni f_2 , debido a que las cinéticas de disolución de los fármacos fueron muy rápidas, debido a la naturaleza propia del medicamento.

Se determinó de manera bibliográfica la equivalencia terapéutica de los medicamentos multifuente con respecto al medicamento innovador en los estudios de bioequivalencia terapéutica y se encontró que sólo el 39.02% de los estudios los medicamentos multifuentes demostraron bioequivalencia terapéutica y el 60.97% no demostraron bioequivalencia terapéutica, esto no implica que los medicamentos multifuentes sean equivalentes farmacéuticos.

Se determinó de manera bibliográfica la seguridad de los medicamentos multifuentes analizados en los estudios de bioequivalencia terapéutica.

Se determinó de manera bibliográfica la eficacia de los medicamentos multifuentes analizados en los estudios de bioequivalencia terapéutica

5.2. Recomendaciones

- En base a los resultados obtenidos en el presente estudio se debe priorizar el cumplimiento de los estudios de bioequivalencia terapéutica de los medicamentos genéricos que se encuentran en el mercado nacional a fin de salvaguardar la salud de la población.
- La DIGEMID como Autoridad Nacional de Medicamentos debe exigir y hacer cumplir la normativa vigente desde el 2018, que regula la intercambiabilidad de medicamentos genéricos, garantizando alternativas, eficaces, seguras y más asequibles a la economía de los pacientes.
- Como profesional sanitario e integrante del equipo médico, según normativa, es labor del Químico Farmacéutico promover medicamentos genéricos que cuenten con estudios de bioequivalencia terapéutica ya demostrada, para así generar confianza en los pacientes en mención de los medicamentos genéricos, sus propiedades, beneficio para la salud y el cuidado de la economía del paciente.

REFERENCIAS:

1. Jimenez H., “La política nacional de medicamentos en el contexto de América Latina”. Rev. Cubana Salud Pública. Brasil: 2018; [Citado el 17 de Mar. de 2021] 44 - (2), 398 – 421. Disponible en: <https://www.scielosp.org/article/rcsp/2018.v44n2/398-421/>
2. Ugarte U., “Estrategias para mejorar el acceso a medicamentos en el Perú”. An. Fac. med. [Internet]. 2019 Ene [Citado el 17 Mar del 2021]; 80(1): 104-108. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S1025-55832019000100019&script=sci_arttext
3. Moreno E., et al., “Características de los medicamentos de baja calidad en el Perú del 2005-2014”. Ciencia e investigación [Internet]. 23ene.2019 [citado el 17 de Mar. Del 2021];21(1):27-4. Disponible en: <https://revistasinvestigacion.unmsm.edu.pe/index.php/farma/article/view/15739>
4. Zavaleta MV, et al., “Bioequivalencia de medicamentos in vivo e in vitro”. Diagnóstico [Internet]. Marzo 2016 [citado el 17 de Mar. Del 2021];21(1):27-4. Disponible en: <http://repebis.upch.edu.pe/articulos/diag/v55n1/a4.pdf>
5. Storpirtis S., Bioequivalencia, “Comprobación para registro de medicamentos genéricos”. Farma & Cosmética [Internet]. Nov. 2019 [citado el 17 de Mar. Del 2021];21(1): 23 - 27. Disponible en: <http://www.revistafarmaycosmetica.com/wp-content/uploads/2019/12/Farma-y-Cosmetica-05-Noviembre-v-1.pdf>
6. Ledezma M., “Equivalencia de los perfiles de disolución de doxiciclina hiclato en cápsulas 100mg de liberación inmediata innovador y multifuente del mercado nacional”. [Tesis para optar al grado de Químico Farmacéutico]. Trujillo: Universidad Nacional de Trujillo; 2017.

7. Munislaw. “Nueva regulación de intercambiabilidad de medicamentos en el Perú” [Internet]. Estudio Muñiz. [Citado 16 Mar. 2021]; Disponible en: <https://estudiomuniz.pe/nueva-regulacion-de-intercambiabilidad-de-medicamentos-en-el-peru/>
8. Sterling C. “Medicamentos bioequivalentes una alternativa en el sistema de salud” [Internet]. Consultorsalud. [Citado 16 Mar. 2021]; Disponible en: <https://consultorsalud.com/medicamentos-bioequivalentes-una-alternativa-en-el-sistema-de-salud/>
9. Genéricos no tienen validación que determina si pueden intercambiarse con una de marca. Diario Gestión [Internet]. 2019 [Citado 5 Mar. 2021]; Disponible en: <https://gestion.pe/economia/genericos-validacion-determina-reemplazarse-marca-271052-noticia/?ref=gesr>
10. Cuenca C. “Estudio de bioequivalencia de los medicamentos antibióticos genéricos comparado con el innovador para la demostración de su equivalencia terapéutica”. [examen complejo]. En Machala Ecuador: Universidad técnica de Machala; 2020.
11. Mendoza P., Marroquín T., Vásquez B., Pérez O. “Equivalencia terapéutica in vitro de tabletas de enalapril maleato 20 mg de producción nacional”, Guatemala: Rev. Científica, Universidad de San Carlos de Guatemala; 2020; (2): ISSN-e: 2224- 5545.
12. Sánchez B. “Estudio de bioequivalencia de tabletas de loratadina de 10mg de una marca genérica mediante el empleo de perfiles de disolución”. [Tesis para optar al grado de Químico Farmacéutico]. Guayaquil: Universidad de Guayaquil; 2018.

13. Gamero V., Ocampo R., “Medicamentos genéricos antihipertensivos con requisitos terapéuticos de intercambiabilidad en Chimbote Ancash”, Perú: Rev. Journal of Pharmacy & Pharmacognosy Research, 2019; (6): 408 – 412.
14. Miranda C y Quezada R. “Equivalencia de perfiles de disolución de tabletas de metformina clorhidrato 850 multifuente e innovador comercializados en Trujillo-Perú 2018”. [Tesis para optar el grado académico de Bachiller en Farmacia y Bioquímica]. Trujillo: Universidad Nacional de Trujillo; 2018.
15. Paredes L y Polo G. “Perfiles de disolución de tabletas de carbamazepina 200 mg multifuente y referente comercializados en Perú”. [Tesis para optar el grado académico Bachiller en Farmacia y Bioquímica]. Trujillo: Universidad Nacional de Trujillo; 2018.
16. Grande O., Tapia S., Villodas C., Rodríguez J. y Moreno L. “Equivalencia terapéutica evaluada mediante estudios in vitro de medicamentos multifuentes: estudio de casos de amoxicilina, doxiciclina y fluconazol en Lima Perú”, Lima: Rev. Perú. Med. Salud Pública, 2019; (1): 74-80.
17. Huamaní H. “Equivalencia in vitro de tres medicamentos de rifampicina 300mg cápsulas comercializados en el Perú”. [Tesis para optar el Título de segunda especialidad Profesional en Industria Farmacéutica]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos Lima; 2020.
18. Domínguez S y Gonzales Z. “Equivalencia In vitro de tabletas de isoniazida 100 mg comercializadas en el Perú”. [Tesis Para optar el Título Profesional de Químico Farmacéutico]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2018.
19. ANMANT. Boletín profesional. Vol. X 3-4 unificados 33-64. [Internet] [Citado el 18 de marzo de 2021].

20. Huamanrimachi E., “Intercambiabilidad terapéutica entre la isoniazida genérica y el innovador isoniazida 100 mg tabletas Lima 2015”. [Tesis Para optar el Título Profesional de Químico Farmacéutico]. Ayacucho: Universidad Nacional San Cristóbal de Huamanga; 2016.
21. Genérico o de marca ¿Cuál es el más efectivo? El Comercio.pe [Internet] [Actualizado 12 de octubre del 2018; Citado 8 de abr. 2021]. Disponible en: <https://elcomercio.pe/respuestas/que/medicamentos-genericos-y-de-marca-en-que-se-diferencian-covid-19-coronavirus-salud-revtli-noticia/>
22. Decreto Supremo N° 024-2018-SA. Publicado en el diario oficial El Peruano, Ley N° 29459, Ley de los Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios, (15 de septiembre de 2018).
23. Doménech J, Martínez J, Plá J. Biofarmacia. 1° Ed. Vol 2. Madrid, España: Editorial Síntesis, 2001.
24. Aguilar A. et al. Biofarmacia y farmacocinética. 2° Ed. Barcelona, España: Editorial Elsevier, 2014.
25. Abreu J. “El Método de la Investigación Research Method.” Daena: International Journal of Good Conscience 9.3 (2014): 195-204.
26. Esteban N. “Tipos de Investigación” Repositorio de la Universidad San Antonio de Guzmán: Perú; [Citado 10 abr. de 2021] (2018): 1-3. Disponible en: <http://repositorio.usdg.edu.pe/handle/USDG/34>
27. Corona J. “Apuntes sobre métodos de investigación”. Medisur [Internet]. 2016 [Citado 05 mar. 2021]; 14(1): 81-83. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1727897X2016000100016&script=sci_arttext&tlng=pt
28. Dzul M. “Diseño no - experimental”. [diapositiva]. México; 2010. 13 diapositivas.

29. Hernandez R., Fernández R., Baptista P. “Metodología de la investigación”. 6° Ed. México: Editorial McGraw-Hill, 2014.
30. Casanova L, et al., “Estudio comparativo de perfiles de disolución de tabletas de prednisona 20 mg comercializados en Perú”. Memorias Del Instituto De Investigaciones En Ciencias De La Salud [Internet]. 2020 [Citado 05 de Jun 2021]; 16(3), 13–21. Disponible en: <https://revistascientificas.una.py/ojs/index.php/iics/article/view/1063> (discusión phs).
31. Rodríguez L, et al., “Estudio comparativo de la calidad biofarmacéutica de Alprazolam 0,5 mg comercializadas en el mercado peruano”. Mem. Inst. Investig. Cienc. Salud [Internet]. 2020 [Citado 05 de Jun 2021]; 18(3): 43-54. Disponible en: http://scielo.iics.una.py/scielo.php?pid=S1812-95282020000300043&script=sci_abstract&tlng=en
32. Mendoza M. et al., “Equivalencia terapéutica in vitro de tabletas de enalapril maleato 20 mg de producción nacional”. Rev Cienc. Univ. San Carlos de Guatemala [Internet]. 2020 [Citado 05 Jun 2021]; 29(2). Disponible en: <http://168.234.75.179/index.php/qyf/article/view/1400/html>
33. Garay A, et al., “Equivalencia farmacéutica de tabletas de propranolol 40 mg, comercializadas en honduras”. Rev Cienc. Farm Alimen. [Internet]. 2018 [Citado 05 Jun 2021] Vol. 4, N° 02. 47 – 59. Disponible en: <http://www.rcfa.uh.cu/index.php/RCFA/article/view/134/167>
34. Marzoli G, et al., “Diferencias farmacocinéticas entre rifaximina alfa y una rifaximina genérica”. Med. interna Mex. [Internet]. 2019 [Citado 05 Jun 2021] 35 (3), 370–378. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medintmex/mim-2019/mim193g.pdf>

35. Instituto Nacional de Salud. “Se realizarán estudios de equivalencia terapéutica en medicamentos genéricos en el país” [Internet]. Lima; 2018 [Citado 05 jun 2021]. Disponible en: <https://web.ins.gob.pe/es/prensa/noticia/se-realizaran-estudios-de-equivalencia-terapeutica-en-medicamentos-genericos-en-el>
36. Kitchenham B. “Procedimiento para realizar revisiones sistemáticas” [Internet]. 2004 [Citado el 04 jul 2021]. Disponible en: http://www.elizabete.com.br/rs/Tutorial_IHC_2012_files/Conceitos_RevisaoSistemica_kitchenham_2004.pdf

ANEXOS

Título de la investigación: "ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS SOBRE ESTUDIOS DE EQUIVALENCIA TERAPÉUTICA DE MEDICAMENTOS MULTIFUENTES CON RESPECTO AL INNOVADOR: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA"			
FORMULACIÓN DEL PROBLEMA	OBJETIVOS	HIPÓTESIS	VARIABLES
<p>Problema General: ¿Cómo el análisis de los resultados sobre estudios de equivalencia terapéutica de medicamentos multifuente establece la intercambiabilidad con respecto al medicamento innovador?</p>	<p>Objetivo General: Analizar los resultados sobre estudios de equivalencia terapéutica de medicamentos multifuentes con respecto al innovador.</p>	<p>Hipótesis General: En el presente trabajo no corresponde al ser una revisión sistemática y univariada.</p>	<p>Variable 1: Medicamento innovador Dimensiones: D1: Eficacia / D2: Seguridad</p> <p>Variable 2: Medicamento Multifuente Dimensiones: D3: Equivalente farmacéutico D4: Equivalente terapéutico</p>
<p>Problemas específicos:</p>	<p>Objetivos específicos:</p>		<p>DISEÑO METODOLÓGICO</p>
<p>1.-¿Se calculó los factores f1 y f2 de los equivalentes farmacéuticos con respecto al medicamento innovador en los estudios de bioequivalencia?</p>	<p>1. Examinar el cálculo de los factores f1 y f2 de los equivalentes farmacéuticos con respecto al medicamento innovador en los estudios de bioequivalencia.</p>		<p>Enfoque investigativo: Cualitativo.</p> <p>Tipo de investigación: Investigación básica - descriptiva univariada.</p> <p>Diseño: Investigación no experimental de revisión sistemática, documental</p> <p>Población: No aplica</p> <p>Muestra: No aplica</p>
<p>2.- ¿Se determinó la equivalencia terapéutica de los medicamentos multifuente con respecto al medicamento innovador en los estudios de bioequivalencia?</p>	<p>2.- Analizar de manera bibliográfica la equivalencia terapéutica de los medicamentos multifuentes con respecto al medicamento innovador en los estudios de bioequivalencia.</p>		
<p>3.- ¿Se determinó la seguridad de los medicamentos multifuentes analizados en los estudios de bioequivalencia?</p>	<p>3.- Evaluar de manera bibliográfica la seguridad de los medicamentos multifuentes analizados en los estudios de bioequivalencia.</p>		
<p>4.- ¿Se determinó la eficacia de los medicamentos multifuentes analizados en los estudios de bioequivalencia?</p>	<p>4.- Evaluar de manera bibliográfica la eficacia de los medicamentos multifuentes analizados en los estudios de bioequivalencia.</p>		

Anexo 1: Matriz de consistencia

Anexo 2: Aprobación del Comité de Ética



COMITÉ INSTITUCIONAL DE ÉTICA PARA LA
INVESTIGACIÓN

Lima, 06 de julio de 2021

Investigador(a):
Maguiña Velasque, Yolvi Omar
Cuaresma Urbano, Mercedes
Exp. N° 713-2021

Cordiales saludos, en conformidad con el proyecto presentado al Comité Institucional de Ética para la investigación de la Universidad Privada Norbert Wiener, titulado: “**Análisis de los resultados sobre estudios de equivalencia terapéutica de medicamentos multifuentes con respecto al innovador: una revisión sistemática**” V02, el cual tiene como investigadores principales a Maguiña Velasque, Yolvi Omar y Cuaresma Urbano, Mercedes.

Al respecto se informa lo siguiente:

El Comité Institucional de Ética para la investigación de la Universidad Privada Norbert Wiener, en sesión virtual ha acordado la **APROBACIÓN DEL PROYECTO** de investigación, para lo cual se indica lo siguiente:

1. La vigencia de esta aprobación es de un año a partir de la emisión de este documento.
2. Toda enmienda o adenda que requiera el Protocolo debe ser presentado al CIEI y no podrá implementarla sin la debida aprobación.
3. Debe presentar 01 informe de avance cumplidos los 6 meses y el informe final debe ser presentado al año de aprobación.
4. Los trámites para su renovación deberán iniciarse 30 días antes de su vencimiento juntamente con el informe de avance correspondiente.

Sin otro particular, quedo de Ud.,

Atentamente



Yenny Marisol Bellido Fuentes
Presidenta del CIEI- UPNW

Anexo 3: Informe del asesor de turniting

ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS SOBRE ESTUDIOS DE EQUIVALENCIA TERAPÉUTICA DE MEDICAMENTOS MULTIFUENTES CON RESPECTO AL INNOVADOR: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA

INFORME DE ORIGINALIDAD



FUENTES PRIMARIAS

1	intranet.uwiener.edu.pe Fuente de Internet	7%
2	cybertesis.unmsm.edu.pe Fuente de Internet	2%
3	estudiomuniz.pe Fuente de Internet	2%
4	revmedmilitar.sld.cu Fuente de Internet	1%
5	doaj.org Fuente de Internet	1%
6	www.dspace.unitru.edu.pe Fuente de Internet	1%
7	bdigital.unal.edu.co Fuente de Internet	1%
8	afmac.org.mx	