



**Universidad  
Norbert Wiener**

**FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA  
ESCUELA ACADÉMICO PROFESIONAL DE FARMACIA  
Y BIOQUÍMICA  
EQUIVALENCIA FARMACEUTICA DE MEDICAMENTOS  
MULTIFUENTES DE SILDENAFILO DE 50 mg QUE SE  
DISPENSAN EN EL DISTRITO DE SAN JUAN DE MIRAFLORES –  
SAN JUAN ZONA D EN LOS MESES DE NOVIEMBRE Y  
DICIEMBRE 2017**

Tesis para optar el Título Profesional de Químico Farmacéutico

Presentado por:

Br. Huatuco Amez Olivia Patrich

Br. Guillén Sulca Walter Roberto

Asesor:

Q.F. Robert Cárdenas Orihuela

Lima – Perú

**2018**

## DEDICATORIA

*A Dios, por darme la vida y la fuerza de voluntad para la obtención de éste logro profesional.*

*A mis padres: Pedro y Julia; que, con su apoyo, Cariño y sabiduría han hecho posible la culminación de mis estudios superiores.*

*A mis hermanos, por sus ánimos, apoyo, consejos y comprensión en todos éstos años de mi vida.*

### *Agradecimientos*

*Por su apoyo y asesoramiento desinteresado en la elaboración de la tesis; al Químico farmacéutico Neuman Mario Pineda Pérez, por su tiempo compartido por impulsar al desarrollo y la culminación del presente trabajo.*

Bachiller OLIVIA HUATUCO AMEZ

## DEDICATORIA

*A Dios y la Virgen de Guadalupe  
por un día más de vida y bendecirme  
con la dicha de tener conmigo a  
mi familia.*

*A mis padres: Zenobia y Roberto;  
que me dieron la vida e inculcaron  
con valores que hoy me permiten  
culminar mis estudios a base de  
esfuerzo y dedicación.*

*A mis hermanas y sobrinos por  
su amor incondicional y darme el  
aliento a seguir adelante a pesar de  
los obstáculos que se presenten en  
el camino.*

*A nuestro asesor, Dr. Robert  
Cárdenas Orihuela, por el apoyo y  
asesoramiento desinteresado, sin  
Él, la culminación del presente  
trabajo no habría sido posible.*

Bachiller WALTER GUILLÉN SULCA

## ÍNDICE GENERAL

### RESUMEN

### SUMMARY

### I. INTRODUCCION

#### I: Planteamiento del problema

1.1.1. Problema general .....	3
1.1.2. Problemas específicos .....	3
1.2. Justificación e importancia .....	4
1.3 Objetivos .....	
1.3.1. Objetivo general.....	5
1.3.2. Objetivos específicos .....	5
1.4. Limitaciones.....	6

#### II: MARCO TEÓRICO

2.1. Antecedentes .....	7
2.1.1 antecedentes a nivel internacional.....	7
2.1.2 antecedentes nacionales.....	10
2.2. Bases teóricas.....	14
2.2.1 Equivalencia terapéutica.....	14
2.2.2 Equivalencia farmacéutica.....	15
2.2.3 Intercambiabilidad y sustitución.....	16
2.2.4 Equivalencia farmacéutica e intercambiabilidad de medicamentos..	16
2.2.5 Sildenafil.....	17
Mecanismo de acción.....	18
2.2.6 Equivalencia farmacéutica y el acceso al medicamento original	18

2.2.7 Medicamento innovador.....	19
2.2.8 Multifuente.....	20
2.3. Bases conceptuales .....	20
2.4. Operacionalización de variables .....	24
2.5. Hipótesis.....	25
2.5.1 Hipótesis general.....	25
2.5.1 Hipótesis específica.....	25
<b>III: METODOLOGÍA</b>	
3.1. Tipo de estudio .....	26
3.2. Población y muestra.....	27
3.3. Técnicas e instrumentos de recolección de datos.....	27
3.4. Técnicas para el procesamiento de datos.....	28
<b>IV: PRESENTACION Y ANALISIS DE LOS RESULTADOS</b>	
4.1. Procesamiento de datos .....	29
<b>V: DISCUSIÓN.....</b>	34
<b>VI CONCLUSIONES.....</b>	36
<b>VII RECOMENDACIONES.....</b>	37
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	38
<b>ANEXOS</b>	41

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla N1: Medicamentos utilizados en el estudio .....	29
Tabla N2: especificaciones de la tableta de sildenafilo.....	30
Tabla N3: Resultado de Ensayos de tabletas de sildenafilo.....	30
Tabla N4 Ensayo de Peso.....	41
Tabla N5 Ensayo de dureza .....	42
Tabla N6 Ensayo de Desintegración .....	43
Tabla N7 Ensayo de Friabilidad .....	44
Tabla N8 Recolección de datos muestra A .....	45
Tabla N9 Recolección de datos muestra B.....	46
Tabla N10 Recolección de datos muestra C .....	47
Tabla N11 Recolección de datos muestra D .....	48
Tabla N12 Recolección de datos muestra D .....	49

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura N1 Estructura de la molécula de sildenafilo.....	18
Figura N2 tamaño de la tableta se sildenafilo.....	31
Figura N3 ancho de la tableta de sildenafilo .....	31
Figura N4 Peso de las tabletas de sildenafilo.....	32
Figura N5 Dureza de las tabletas de sildenafilo.....	32
Figura N6 Desintegración de las tabletas de sildenafilo.....	33
Figura N7 Friabilidad de las tabletas de sildenafilo.....	33

## ÍNDICE DE ANEXOS

Insumos e instrumentos.....	51
Determinación de Peso foto.....	52
Determinación de Friabilidad foto.....	52
Determinación de Dureza foto.....	52
Determinación de Desintegración foto.....	52

## RESUMEN

En el Perú poco o nada se viene haciendo sobre la equivalencia de los medicamentos. Las entidades del estado no realizan estas pruebas pese a que el 28 de julio del 2015 por mandato presidencial cuando Ollanta Humala Tasso se dirigió al país, enfatizó que se debería realizar estos estudios y las entidades del estado deberían ser las primeras en realizarlos. Al realizar la equivalencia farmacéutica de medicamentos multifuentes de sildenafil de 50 mg que se dispensan en el distrito de San Juan de Miraflores en los meses de noviembre y diciembre 2017, se tuvo por objetivo evaluar in vitro los medicamentos multifuente de sildenafil. Se eligió este medicamento porque en los últimos años en Lima y sobre todo en el distrito de San Juan de Miraflores por informe del personal farmacéutico, se expende este medicamento con la más alta libertad y como expenden de cualquier marca se buscó saber si entre ellos existía equivalencia respecto al innovador. La metodología usada incluye los parámetros correspondientes establecidos por la farmacopea de los Estados Unidos para las formas farmacéuticas sólidas, evaluando los aspectos externos y los parámetros físicos de las tabletas, tales como variación de “peso, dureza, desintegración, friabilidad”. Los resultados obtenidos en el presente estudio permitieron demostrar que estas formas farmacéuticas tienen similitud en cuanto a dichos parámetros, cumpliendo estos con las especificaciones oficiales. Los valores obtenidos están dentro de los promedios aceptados para formulaciones orales de sildenafil de 50 mg. Por lo tanto se concluye que los medicamentos multifuentes de sildenafil de 50 mg evaluados que se comercializan en el distrito de San Juan de Miraflores son equivalentes farmacéuticos, ya que cumplen con las especificaciones técnicas descritas en la Farmacopea de los Estados Unidos USP 38.

**PALABRAS CLAVE:** Sildenafil, equivalencia farmacéutica, medicamentos multifuente, medicamento innovador, medicamento genérico

## **SUMMARY**

In Peru, little or nothing has been done about the equivalence of medicines. The state entities do not perform these tests despite the fact that on July 28, 2015, by presidential mandate when Ollanta Humala Tasso went to the country, he emphasized that these studies should be carried out and the state entities should be the first to carry them out. When carrying out the pharmaceutical equivalence of 50 mg sildenafil multi-source drugs dispensed in the district of San Juan de Miraflores in the months of November and December 2017, the objective was to evaluate sildenafil multifuente drugs in vitro. This medication was chosen because in recent years in Lima and especially in the district of San Juan de Miraflores by report of the pharmaceutical staff, this medicine is sold with the highest freedom and as a brand sale, we sought to know if there was any equivalence with the innovator. The methodology used includes the corresponding parameters established by the Pharmacopoeia of the United States for solid pharmaceutical forms, evaluating the external aspects and the physical parameters of the tablets, such as variation of "weight, hardness, disintegration, friability". The results obtained in this study allowed us to demonstrate that these pharmaceutical forms are similar in terms of these parameters, complying with the official specifications. The values obtained are within the accepted averages for 50 mg sildenafil oral formulations. Therefore, it is concluded that the 50 mg sildenafil multi-agent drugs evaluated that are commercialized in the district of San Juan de Miraflores are pharmaceutical equivalents, since they comply with the technical specifications described in the United States Pharmacopoeia USP 38.

**KEY WORDS:** Sildenafil, pharmaceutical equivalence, multi-source medicines, innovative medicine, generic medicine

## INTRODUCCION

El Perú es un país con un sistema de salud en vías de reorganización, los esfuerzos por dar una mejor cobertura de salud son la prioridad de todos los gobiernos y el esfuerzo de entidades particulares de alguna manera son un paliativo para la escasez y demanda de servicios de salud. Todo esto sumado a las creencias o poca información que tienen los pacientes y el público en general respecto a que una clínica particular es mejor que una del estado o que un medicamento comercial (Innovador) es mejor que un medicamento genérico (multifunte).

Es cierto en los últimos años hemos visto con asombro la aparición y el aumento de (PRM) problemas relacionados con los medicamentos y estos más que por una mala práctica médica y farmacéutica, son producto de una pobre y deficiente fabricación<sup>1</sup>. Según el diario chileno la Tercera, el 38% de laboratorios certificados no cumplen con las BPM, el no seguimiento de protocolos y estándares de fabricación establecidos por la Farmacopea de los Estados Unidos de América (USP) por algunos laboratorios que trabajan sin las condiciones de infraestructura validadas, hacen que su producto final sea de pobre calidad

En el caso de los fármacos, la idea generalizada de que un medicamento innovador es mejor que un medicamento multifunte, es un debate que viene siendo ampliamente tratado en foros y simposios por profesionales de la salud. El Químico Farmacéutico desde su rol de investigador, debe proporcionar la respuesta técnica tan esperada por la población para usar sin ningún miedo y restricción los medicamentos genéricos o los equivalentes.

Según lo mencionado por el presidente Ollanta Humala e su mensaje a la nación en el 2015, es necesario realizar estudios de similitud a los medicamentos, para garantizar a la población los productos de calidad que van a consumir.

Según la Organización mundial de la Salud OMS “Los equivalentes farmacéuticos están definidos como aquellos productos que contienen la misma cantidad 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, deberían ser seguros y confiables.

En el presente trabajo el objetivo fue investigar la equivalencia farmacéutica de distintas formulaciones de Sildenafil de 50 mg con otras marcas tanto genéricas como comerciales para poder establecer su intercambiabilidad con el medicamento innovador o de referencia ya que por su alto consumo en las oficinas farmacéuticas su precio suele ser elevado y de difícil acceso a la población. Por ello los Químicos Farmacéuticos tratamos de dispensar un medicamento equivalente que le resulte más accesible a la población, pero con la certeza que dicho equivalente presente las mismas características del innovador de tal manera tendrá los mismos efectos que el innovador. El estudio de la equivalencia farmacéutica es muy importante para el sector farmacéutico ya que así se contribuirá con la población facilitando el cumplimiento de su tratamiento y mejorar su salud debido a una mayor accesibilidad al medicamento.

Además, este trabajo busca orientar e incentivar el desarrollo de estudios más profundos y específicos como son la equivalencia terapéutica a partir de las premisas establecidas en la presente investigación.

## 1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El Centro Nacional de Documentación e información de Medicamentos de la Dirección General de Medicamentos del ministerio de Salud (MINSA), ha reportado un incremento de medicamentos adulterados, falsificados o modificados; los cuales deben ser identificados oportunamente, para evitar problemas de Salud Pública. (1)

En el mercado nacional existen varios compuestos que contienen la molécula de Sildenafil usados para la disfunción eréctil, el primer producto comercializado fue Viagra desarrollado por el laboratorio Pfizer en el 2008 y hoy después del vencimiento de la patente de exclusividad, existen múltiples preparados similares (Medicamentos multifuentes)

No cabe duda que el producto original es eficaz, el equipo de la Universidad de Zúrich, el Instituto Federal de Tecnología (Suiza) y el Centro Médico de la Universidad de Maastricht (Países Bajos) realizaron 82 estudios sobre la efectividad de este fármaco y 72 estudios sobre sus efectos adversos.

Sin embargo, su precio no es atractivo para la inmensa mayoría de la población. En las oficinas farmacéuticas, muchas veces se recomienda un medicamento multifuente que a la vez sea eficaz y de costo accesible.

Aunque en principio por ley su venta debería ser con receta médica, la Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios del Reino Unido MHRA (Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency anunció el pasado 28 de noviembre que Viagra (Sildenafil 50 mg) se venderá sin receta a partir de la primavera del 2018. Cambiando así su clasificación de Medicamento de Venta solo con receta a medicamento sin receta.

En el Perú, el Sildenafil es un medicamento con un alto nivel de ventas, en tal sentido establecer una comparación o equivalencia con el innovador, debe ser prioritario para que los consumidores tengan la certeza de adquirir un producto seguro y eficaz.

### **1.1.1 Problema Principal**

¿Son equivalentes farmacéuticos los medicamentos multifuentes de Sildenafil de 50 mg que están disponibles en San Juan de Miraflores- San Juan zona “D” en los meses de noviembre y diciembre 2017?

### **1.1.2 Problemas específicos**

¿Son equivalentes farmacéuticos los medicamentos multifuentes **comerciales** de Sildenafil de 50 mg que están disponibles en San Juan de Miraflores - San Juan Zona D en los meses de noviembre y diciembre 2017?

¿Son equivalentes farmacéuticos los medicamentos multifuentes **genéricos** de Sildenafil de 50 mg que están disponibles en San Juan de Miraflores – San Juan Zona D en los meses de noviembre y diciembre 2017?

## **1.2 JUSTIFICACION E IMPORTANCIA**

La aparición cada vez más de establecimientos farmacéuticos, el creciente número de droguerías y la masificación de productos farmacéuticos comerciales y genéricos por parte de los laboratorios, ha traído como consecuencia que la población tenga una oferta enorme de productos farmacéuticos al escoger, por calidad y precio.

El presente trabajo de investigación se realizó con la finalidad de informar a la población que las tabletas de Sildenafil de 50mg que se comercializan en el distrito de San Juan de Miraflores –San Juan zona “D” son equivalentes al innovador y que las personas que van a adquirir estos medicamentos, tendrán los resultados deseados, ya que son similares.

La importancia de esta investigación radica en conocer si realmente son equivalentes los medicamentos multifuentes (comerciales y genéricos) que están disponibles en la ciudad de Lima para proponer el uso de qué medicamentos son equivalentes al innovador.

Además, esta investigación pondrá a disposición de la sociedad, fármacos de calidad que, además, puedan contribuir a un uso más racional de los recursos económicos en el sistema sanitario.

Este estudio puede servir como el inicio de una serie de esfuerzos académicos por parte de los Químicos Farmacéuticos, que aportarían al estado el conocimiento de que medicamentos son equivalentes y así tener una herramienta de elección para considerarlos en las futuras licitaciones.

Además, aportará conocimientos sobre que medicamentos multifuentes son equivalentes farmacéuticos al original por ende también se conocerá que producto es más económico y factible para que el paciente lo adquiera ya que el original siempre tendrá un costo superior.

También contribuirá con el desarrollo de futuras investigaciones complementarias y más profundas tomando como punto de partida los resultados obtenidos.

### **1.3 Objetivos:**

#### **1.3.1 Objetivo General:**

Evaluar la equivalencia farmacéutica de los medicamentos multifuentes de Sildenafil de 50 mg que están disponibles en San Juan de Miraflores – San Juan Zona D en los meses de noviembre y diciembre 2017.

#### **1.3.2 Objetivos Específicos:**

- Evaluar la equivalencia farmacéutica de los medicamentos multifuentes **comerciales** de Sildenafil de 50 mg que están disponibles en San Juan de Miraflores - San Juan Zona D en los meses de noviembre y diciembre 2017.
- Evaluar la equivalencia farmacéutica de los medicamentos multifuentes **genéricos** de Sildenafil de 50 mg que están disponibles en San Juan de Miraflores – San Juan Zona D en los meses de noviembre y diciembre 2017.

#### **1.4 Limitaciones**

- a)** Esta investigación estuvo orientada a evaluar la equivalencia farmacéutica de los medicamentos multifuentes de Sildenafil de 50 mg que estuvieron disponibles en los meses de noviembre y diciembre del 2017 en el distrito de San Juan de Miraflores - San Juan Zona D.
- b)** Solo fueron analizadas las formas farmacéuticas tabletas orales de Sildenafil de 50 mg, no incluyeron diferentes concentraciones que están disponibles en los meses de noviembre y diciembre del 2017 en el distrito de San Juan de Miraflores - San Juan Zona D.
- c)** La negación del acceso a los medicamentos equivalentes en su presentación genérica en los establecimientos farmacéuticos que se visitaron que están disponibles en el distrito de San Juan de Miraflores - San Juan Zona D.
- d)** La antigüedad de los equipos utilizados en la investigación ubicados en el laboratorio N° 506 (Industria Farmacéutica) de la Universidad Norbert Wiener.

## II MARCO TEORICO

### 2.1 Antecedentes

#### 2.1.1 Antecedentes a nivel internacional

Pérez Guzmán M. (2013) realizó un estudio con el objetivo de establecer mediante pruebas de disolución *in vitro*, si dos formas farmacéuticas multifuente de liberación inmediata, de administración peroral con metformina como principio activo, son similares en relación con su producto de referencia. La metodología uso prueba de disolución en tres niveles de pH (1.2, 4.5 y 6.8) y en dos equipos de disolución diferentes fueron analizados mediante el método de modelo independiente para comparar los perfiles de disolución de los productos a través del cálculo de los factores de diferencia ( $f_1$ ) y de similitud ( $f_2$ ) según las recomendaciones de la FDA. Para evaluar la cinética de liberación del fármaco se aplicaron tres modelos matemáticos (ecuación de orden cero, de primer orden e Higuchi), adicionalmente, para la comparación de los productos se aplicó un método basado en análisis multivariado para un diseño de medidas repetidas. Los resultados mostraron que existen diferencias estadísticamente significativas entre los productos, razón por la cual en este estudio no se demostró la similitud de los productos B y C con relación al producto A, con base en pruebas de disolución *in vitro*. Esta investigación concluyo que las formas farmacéuticas de liberación peroral de metformina no son equivalentes. (2)

Moraga Frías M. (2008) efectuó un estudio preliminar *in vitro* de clorfenamina maleato en comprimidos de 4 mg, con el objetivo de determinar la bioequivalencia entre 4 laboratorios nacionales. 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. Se 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. Los perfiles de disolución fueron cuantificadas a través de la técnica de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC). Estos perfiles se compararon a través de un 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.

Los resultados sobre los controles de calidad de las formas farmacéuticas sólidas reportaron que no estuvieron dentro de los rangos aceptados por The United States Pharmacopeia 30 (USP30) (3)

Volonté M. (2008). La presente investigación tuvo por objetivo realizar un estudio comparativo de cinco marcas existentes, de comprimidos conteniendo 40 mg de Clorhidrato de Propranolol (ClPr), con la finalidad de establecer equivalencia farmacéutica entre ellas. La metodología realizó los siguientes ensayos: evaluación de rótulos y prospectos, descripción de los comprimidos, identidad y contenido de Clorhidrato de Propranolol (ClPr), uniformidad de unidades de dosificación, ensayo de disolución y perfiles de disolución. Los resultados reportaron que la información contenida en rótulos (envase primario y secundario) y prospectos de todos los productos, así como la descripción visual del aspecto de los comprimidos, son equivalentes, los ensayos de identidad, luego de superponer los espectros de la derivada primera de una solución en ácido clorhídrico (1:100) de la sustancia de referencia y de una solución de la muestra, indican que todos los productos cumplen las especificaciones. Se concluyó que no todas las especialidades medicinales conteniendo Clorhidrato de Propranolol (ClPr), 40 mg, en su forma farmacéutica comprimidos, a la fecha del presente estudio, son equivalentes farmacéuticos. (4)

Ramírez Gavidia J. (2014) “Su objetivo fue determinar el porcentaje del principio activo carbamazepina de cuatro medicamentos de 200 mg el comercial Tegretol (C) y los genéricos NIFA (G1), La Santé (G2), Laboratorios Chile (G3). La metodología analizó tres lotes diferentes de cada uno de los presentes medicamentos citados con las pruebas físico-químicas de disolución y desintegración determinados por la normativa Farmacopea de los Estados Unidos de America (USP 35). Posteriormente se realizó el tratamiento estadístico de los datos mediante: análisis de varianza, análisis entre lotes y entre las repeticiones, determinación de las absorbancias mediante el equipo espectrofotómetro de UV- Visible mediante la determinación de las absorbancias para encontrar el porcentaje (%) de principio activo calculado. Los resultados reportaron que los medicamentos genéricos y el comercial presentan diferencias en la desintegración la de mayor rapidez la de C Lote 2 con 0,35 segundos y la de menor el G2 con 2 minutos 30 segundos ambos cumplen con el tiempo de desintegración de 3 minutos establecido por la norma USP 35. En la prueba de Disolución los datos arrojados determinan que la media

aritmética en C=83.7%, G1=81.3%, G2=75.72%, G3=86.39% cumple con el valor de cantidad de principio liberado (Q) establecidos en la normativa USP 35 Disolución que es de 80% a 125%. El test de Anova hizo notar que los medicamentos genéricos frente al comercial no presentan diferencia significativa en sus valores de Q. La conclusión del presente estudio comprueba que el medicamento comercial y los genéricos de venta en el Ecuador con carbamazepina son similares lo que garantizaran una seguridad y eficacia”.

(5)

Hernández Bustos C. (2010) Realizó un estudio con el objetivo de demostrar la intercambiabilidad entre Formas Farmacéuticas Sólidas Orales de Liberación Inmediata (FFSO-LI), cumpliendo con los criterios normativos. Por lo tanto, basándose en la evidencia la metodología 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 principio activo y de liberación-disolución de los productos de referencia y de estudio, lo cual permitió concluir la Equivalencia Terapéutica de los productos. (6)

Hinojosa Romero L. (2008) El objetivo fue demostrar que las formulaciones del mismo principio activo son terapéuticamente equivalentes y por tanto intercambiables. La metodología realizó un estudio "in vitro" de comprimidos de clorfenamina maleato 4 mg, antihistamínico de mayor venta en el país. Para ello, se sometieron a un estudio comparativo de perfiles de disolución, dos productos farmacéuticos genéricos, considerando como producto de referencia el medicamento innovador (Clorotrimeton, Laboratorio Schering-P) bajo las mismas condiciones experimentales. Para cuantificar el principio activo en este estudio se utilizó como metodología analítica la Cromatografía Líquida de Alta Resolución asociado a un detector de arreglo de diodos, debido a la sensibilidad, confiabilidad y rapidez que esta presenta. Esta metodología se encuentra debidamente validada. Además, se analizaron parámetros de calidad de los comprimidos en estudio como son la uniformidad de unidades de dosificación mediante uniformidad de contenido, y valoración, así como también la calibración mecánica y verificación de

desempeño del aparato de disolución USP TI. El estudio fue basado en los requisitos dispuestos en la resolución exenta N° 727/05 dictada por el Ministerio de Salud de Chile, Norma que define los criterios destinados a establecer equivalencia terapéutica en productos farmacéuticos en Chile. Se concluyó, según el cálculo de similitud de curvas f2, que los dos medicamentos genéricos no son bioequivalentes con el producto innovador, por lo que no son intercambiables entre sí. (7)

### **2.1.2. Antecedentes Nacionales**

Grande Ortiz M. (2007), realizó una investigación con el objetivo de determinar la biodisponibilidad de dos presentaciones de Ibuprofeno 400 mg tabletas para establecer si el Ibuprofeno 400 mg tabletas genérico es equivalente al medicamento de referencia (Motrin 400 mg tabletas). La metodología empleó un estudio abierto, randomizado, cruzado, realizado en dos periodos con un tiempo de lavado de siete días, en 14 voluntarios sanos con edades entre 21 y 48 años, los cuales fueron identificados y separados en dos grupos administrándoseles los medicamentos según diseño propuesto. La extracción del principio activo fue en fase líquida/líquida y la cuantificación del mismo fue determinada mediante Cromatografía Líquida de Alta resolución acoplada a un detector de Masas (LC-MS/MS), empleando diclofenaco sódico, como estándar interno. Los parámetros farmacocinéticos que se compararon para determinar equivalencia fueron: área bajo la curva (AUC) y concentración máxima (C<sub>max</sub>) a un  $p < 0.1$ . Los resultados demostraron que, aplicando el análisis estadístico para determinar equivalencia, se encontró para AUC intervalos de 0.96 - 1.20 y para C<sub>max</sub> intervalos de 0.85. Conclusión. Los intervalos encontrados para AUC y para C<sub>max</sub> se encuentran dentro de los límites establecidos para equivalencia: 0.80 – 1.25, por lo tanto, el medicamento genérico es equivalente al producto de referencia. (8)

Placencia Medina M.. (2010) indica que la calidad de los medicamentos genéricos/multifuentes debe ser garantizada por estudios de equivalencia (BE) en armonía con las directrices de la OPS/OMS, favoreciendo su acceso y fortaleciendo las Políticas de Medicamento Genéricos (PMG). La investigación tuvo por objetivo evaluar la reglamentación de los medicamentos genéricos en América Latina y Europa, y la implementación de BE como requisito de su calidad. Metodología: Documentos oficiales normativos y reglamentarios de PMG, y guías de BE fueron evaluados mediante el metanálisis. Resultados: en América Latina; México y Brasil aplican la BE como

requisito de calidad e intercambiabilidad de MG; Argentina, Colombia, Chile y Colombia en fármacos de riesgo sanitario elevado, el Perú actualmente lo ha incorporado para el registro de MG, quedando por definir el listado de los medicamentos con BE. Se discute sobre los requisitos legales y el impacto de la BE sobre las prestaciones farmacéuticas favoreciendo la incorporación de MG, seguros, eficaces y de bajo costo. La investigación valida la BE como requisito mínimo exigible para su registro, y comercialización de la fenitoina, carbamacepina, ácido valproico y ciclosporina en el sistema sanitario peruano. Los fármacos de Clase I no requieren los estudios de bioequivalencia (9)

Meza K. et al (2009) Evaluaron la necesidad de implementar una Directiva Técnica para estudios que garanticen intercambiabilidad de medicamentos multifuente en el Perú, basados en calidad, eficacia y seguridad. Se propone la intercambiabilidad a través del cumplimiento de Buenas Prácticas de Manufactura, especificaciones de calidad y equivalencia terapéutica, así como, un listado de principios activos que requieren demostrar intercambiabilidad a través de estudios in vivo e in vitro. Se concluye que existe la necesidad de una reglamentación que asegure la intercambiabilidad de los medicamentos multifuente, que permita actualizar los sistemas de regulación conforme a los programas de armonización internacional, reduzca el gasto en salud pública proporcionando medicamentos de acceso universal, garantice la calidad, eficacia y seguridad de los mismos y genere mayor confiabilidad respecto a la calidad de nuestros productos. (10)

Collavinos, C. (2013)”.su investigación tuvo por objetivo evaluar la Equivalencia Terapéutica de Clorhidrato de Ciprofloxacino de 500 mg que se Dispensa en los Hospitales de la Ciudad del Cuzco” la metodología comparo los perfiles de disolución mediante el modelo independiente, cálculo del factor de similitud  $f_2$  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, las muestras fueron analizadas 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. Dentro del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica, el Ciprofloxacino presenta características intermedias entre la clase 11 y 111, debido a que altamente soluble a valores de pH menores a 6,0, pero a valores superiores de pH presenta una baja solubilidad. (TSRL; 2008). Al finalizar el estudio, 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 f1 obtenidos a pH 1.2, donde se obtuvieron como resultados de la comparación el medicamento A innovador, para el medicamento B genérico 6.80%, C genérico 8.95% y para el medicamento D genérico 6.64%, estando estos dentro del rango de F1 de 0- 15%, El cálculo del factor de similitud f2 obtenidos a pH 1.2, donde se obtuvieron como resultados de la comparación el medicamento A innovador, para el medicamento B genérico 54.85%, C genérico 54.08 y para el - 1- medicamento D genérico 57.52%, estando estos dentro del rango de F2 de 50- 100%, el cálculo del factor de similitud f2 obtenidos a pH 4.5, donde se obtuvieron como resultados de la comparación el medicamento A innovador, para el medicamento B genérico 57.79%, C genérico 53.80% y para el medicamento D genérico 57.17%, estando estos dentro del rango de F2 de 50- 100%, el cálculo del factor de similitud f2 obtenidos a pH 6.8, donde se obtuvieron como resultados de la comparación el medicamento A innovador, para el medicamento B genérico 66.38%, C genérico 68.25% y para el medicamento D genérico 68.68%, 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 (98.34%) y los tres medicamentos genéricos B 489.3844 mg/tab (97.88%), C 499.2904 mg/tab (99.86% ), y D 490.4463 mg/tab (98.09% ), estando dentro del rango 100,00% (90,00 - 110,00% ), identificación y de disolución entre el medicamento innovador A y los medicamentos genéricos B, 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 concluye que las especialidades farmacéuticas sólidas genéricas B, C y D son equivalentes terapéuticos con la especialidad farmacéutica sólida, innovador A. (11)

Calderón O. et al. (2012) su objetivo fue evaluar la “Equivalencia Terapéutica de Tabletetas de Diazepam Dispensadas en la Ciudad de Ica, determinaron la metodología

evaluó la existencia de equivalencia terapéutica in vitro de tres formulaciones de diazepam 10 mg tabletas, para establecer su intercambiabilidad con el medicamento de referencia original en la ciudad de Ica. “Se trata de un estudio descriptivo, comparativo, 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.” (12).

Alvarado Yarasca A. (2010) realizó la investigación con el objetivo de comparar dos fórmulas farmacéuticas en suspensión de sulfametoxazol/trimetoprima multifuentes en conejos. La metodología del ensayo experimental se realizó en dos períodos, separados por 5 tiempos de vida media, dos tratamientos (T/R), cruzados, al azar, con una dosis única de 100 mg/kg en cada período. En cada secuencia, se emplearon 6 conejos albinos machos homogéneos en edad, peso y clínicamente sanos. Se demostró bioequivalencia entre el multifuente T1(Bacterol) y el R (Bactrim) ( $n=12$ ) utilizando la transformación logarítmica y la sumatoria de los trapecios para el ABCo-t (relación 1,07; IC90% 0,88 a 1,01) y el  $C_{max}$  (relación 1,07; IC90% 0,88 a 1,03). Ambos parámetros se encuentran dentro del rango aceptable de equivalencia de 0,80 a 1,25, mientras que el multifuente T2 (sulfametoxazol trimetoprim) no presenta bioequivalencia. Su conclusión fue que el multifuente T1 (Bacterol), a una dosis de 100 mg/kg de masa corporal de conejo sano, es bioequivalente con el referente. (13)

## **2.2. Bases Teóricas**

### **2.2.1 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. (15)

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”. (16,17)

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”. (17)

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”. (15, 17)

Si bien es cierto que la equivalencia terapéutica es controversial por la similitud de los medicamentos y el uso condicional de los mismos para la sociedad, demostrar si existe equivalencia terapéutica entre medicamentos que tienen equivalencia farmacéutica sería lo más factible y necesario para la sociedad ya que todos no cuentan con los medios suficientes para adquirir el medicamento original y así poder concluir o seguir los tratamientos de un problema de salud con los equivalentes farmacéuticos.

### **2.2.2 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”.

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 cuantitativa 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. (17).

### **2.2.3 Intercambiabilidad y sustitución**

Teóricamente, todo fármaco genérico que es bioequivalente con su homólogo de marca registrada puede intercambiarse con él. Cuando los fármacos no están protegidos por una patente, el genérico puede ser la única forma disponible. Para limitar los costes, muchos médicos prescriben medicamentos genéricos siempre que es posible, incluso si el médico ha recetado un medicamento de marca registrada, el farmacéutico puede dispensar uno genérico, salvo que el médico haga constar por escrito en la receta que no debe ser sustituido. También las compañías aseguradoras y los distintos sistemas sanitarios establecen a veces que siempre que sea posible se prescriban medicamentos genéricos para reducir costes. En algunos sistemas se permiten que los consumidores elijan un medicamento de marca registrada, más caro, si ha sido recetado por su médico, pero deben pagar la diferencia de precio; sin embargo, en otros sistemas sanitarios no es

posible elegir. Si el médico receta un fármaco genérico, el farmacéutico debe dispensar un fármaco genérico. También existen sistemas en los que el consumidor puede pedir que le sea proporcionado un fármaco de marca registrada incluso aunque el médico y el farmacéutico recomiendan un genérico.

#### **2.2.4 Equivalencia farmacéutica e intercambiabilidad de medicamentos**

La biodisponibilidad (BD) se define como la fracción de la dosis administrada que efectivamente se absorbe y llega al medio interno (sangre sistémica) y la velocidad con que este proceso se verifica.

En la década de los 70, la importancia de la biodisponibilidad fue puesta en manifiesto, a través de reportes en diferentes países sobre fallas de la eficacia terapéutica de anticonvulsivantes como la fenitoina en Australia, relacionado al cambio de excipiente en la formulación del medicamento genérico; problemas similares de biodisponibilidad, falla terapéutica o toxicidad fueron también reportados en Europa y Estados Unidos, para drogas como digoxina, fenitoina, ciclosporina, warfarina, teofilina, fenotiazinas, las preparaciones de tiroides, los estrógenos conjugados, antidepresivos tricíclicos, o antidiabéticos orales, son ejemplos históricos de medicamentos que presentaron “problemas de biodisponibilidad”, con consecuencias de relevancia clínica, falta de efecto toxicidad.

La preocupación fue grande entre las autoridades sanitarias pues las regulaciones del momento parecían insuficientes para garantizar la eficacia y seguridad de estos medicamentos. Es por ello que el contar con especialidades farmacéuticas intercambiables y seguras es hoy en día uno de los objetivos que recomienda la OMS a los países.

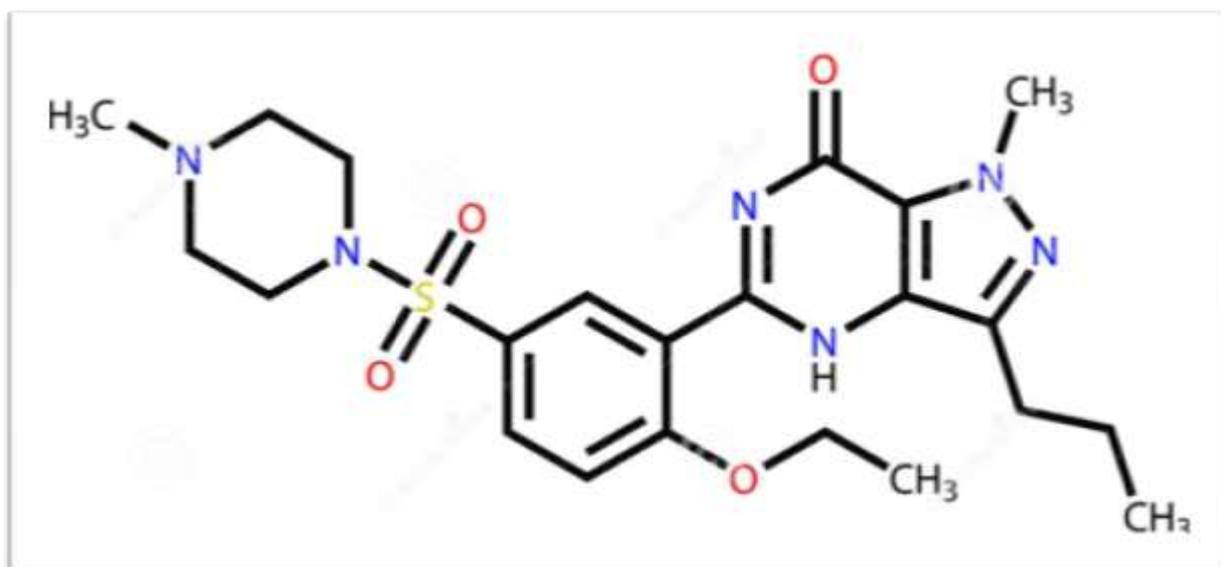
Para la OMS (2006), la equivalencia terapéutica refiere a dos medicamentos que son terapéuticamente equivalentes si ellos son equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas y después de la administración en la misma dosis molar, sus efectos con respecto a eficacia y seguridad sean esencialmente los mismos cuando sean administrados a pacientes por la misma vía de administración bajo las condiciones específicas del inserto. Esto también puede ser demostrado mediante estudios apropiados de equivalencia, tales como estudios farmacocinéticas, farmacodinámicos, clínicos o *in vitro*, es decir la OMS acepta por lo menos 4 métodos para demostrar equivalencia terapéutica.

Por lo tanto, la equivalencia farmacéutica es uno de los primeros pasos para poder indicar si varios medicamentos multifuentes de un mismo principio activo tiene una equivalencia terapéutica.

### 2.2.5 Sildenafil

Citrato de sildenafil (compuesto UK-92,480), vendido bajo la marca Viagra, Revatio y otros, es un fármaco utilizado para tratar la disfunción eréctil y la hipertensión arterial pulmonar (HPP). Originalmente fue desarrollado por científicos británicos y luego llevados al mercado por la compañía farmacéutica Pfizer. Desde su disponibilidad en el año 1998, el sildenafil ha sido el principal tratamiento para la disfunción eréctil, sus principales competidores en el mercado son el vardenafil (Levitra) y tadalafil (Cialis).

Figura N: 1 Estructura química del sildenafil



Fuente: Farmacología Básica y Clínica Bertram G. Katzu 13° edición (21)

#### **Mecanismo de acción:**

Parte del proceso fisiológico de la erección incluye al sistema nervioso parasimpático causando la liberación de óxido nítrico (NO) en el cuerpo cavernoso del pene. El NO se une a los receptores de la enzima guanilato ciclasa, lo que deriva en niveles aumentados de guanosín monofosfato cíclico (GMPc), llevando a una relajación del músculo liso del cuerpo cavernoso, mediante vasodilatación de las arterias helicinas del interior del pene. La vasodilatación incrementa el flujo de sangre en el interior del

pene, causando así la erección. Robert F. Furchgott ganó el Premio Nobel de Fisiología y Medicina en 1998 por el descubrimiento y el análisis del factor de relajación derivado del endotelio (EDRF en siglas en inglés: *endothelium-derived relaxing factor*), que posteriormente fue identificado como óxido nítrico o algún otro compuesto relacionado muy cercano.

El Sildenafil es un potente y selectivo inhibidor específico de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5) que es responsable de la degradación del cGMP en el cuerpo cavernoso. La estructura molecular del Sildenafil es similar a la del cGMP compitiendo por la unión de éste a PDE5. El resultado es que el cGMP permanece más tiempo en el interior del pene, produciéndose erecciones más potentes y mantenidas. Los principios activos como el tadalafilo (Cialis®) y el vardenafilo (Levitra®) actúan siguiendo el mismo mecanismo. Sin estimulación sexual, y por ende, en ausencia de activación del sistema NO/cGMP, estos fármacos no causan una erección.

El Sildenafil es metabolizado por las enzimas hepáticas y excretado tanto por el hígado como por los riñones. Tomado con una dieta altamente grasa, su tiempo de absorción se incrementa en más de una hora y su concentración máxima en el plasma sanguíneo se reduce en dos terceras partes, disminuyendo considerablemente por tanto sus efectos

### **2.2.6 Equivalencia farmacéutica y el acceso al medicamento original**

Si bien es cierto que la equivalencia farmacéutica es el primer paso para hablar sobre equivalencia terapéutica, el trabajo realizado conlleva a poder realizar estudios futuros a partir de la premisas obtenidas, además de las técnicas y características (friabilidad, desintegración, dureza) para dichos medicamentos multifuentes (genéricos y/o comerciales) los cuales se asemejan o reemplazarían casi al 100% del original (patente legal por 5 años aproximadamente) siendo este último poco accesible al público general o pacientes de bajos recursos adquisitivos para poder cumplir con su tratamiento. Es por ello que debería realizarse más trabajos de equivalencia farmacéutica para poder determinar luego con los estudios de equivalencia terapéutica, que medicamentos multifuentes son intercambiables con el original, es decir misma dosis, misma presentación, misma vía de administración, para poder tener un referente de que medicamento multifuentes podemos orientar como Químicos Farmacéuticos para la dispensación de recetas médicas y así contribuir con la sociedad y el bienestar social.

### **2.2.7 Medicamento innovador**

Un producto farmacéutico innovador es el medicamento que ha sido desarrollado por investigación: Pre clínica a clínicos: Fase I, Fase II, y Estudios de Fase III cuyo objetivo es evaluar la eficacia comparada y se realiza en pacientes de diversos países y centros de investigación multicéntricos, en un número de 5000 a 10000. Por los resultados de las investigaciones y determinado la eficacia y seguridad del medicamento innovador, se solicita el registro, en la FDA, ó la EMA, donde se entrega las evidencias del estudio. El PA del medicamento es patentado por la compañía farmacéutica, de acuerdo con las normativas vigentes en la materia, en el país de origen. Esto último le confiere a la compañía la exclusividad de comercialización del producto, por un plazo variable (15 a 20 años). (16, 19)

Un Producto innovador, es aquel que fue autorizado por primera vez sobre la base de documentación de calidad, seguridad y eficacia. Producto o especialidad medicinal que contiene una nueva molécula, no comercializada hasta ese momento y que ha pasado por todas las fases del desarrollo de una nueva formulación-nuevo principio activo (fases pre-clínicas y fases clínicas I, II, III). Puede ser el producto que cuente con el registro más antiguo ante la autoridad sanitaria. (15)

### **2.2.8 Multifuente**

Son todos aquellos medicamentos diferentes al innovador. Los medicamentos multifuentes, que hayan demostrado equivalencia in vivo o in vitro, se consideran terapéuticamente equivalentes al producto de referencia y pueden ser declarados intercambiables. (15)

## **2.3 Bases Conceptuales**

### **Alternativa farmacéutica**

**ANMAT:** Productos que dentro del concepto de producto similar:

a) Contienen el mismo PA terapéutico, siendo diferente la salificación, esterificación o complejación del mismo.

b) Se presentan en diferentes formas farmacéuticas o concentraciones por unidad de administración, poseyendo la misma vía de administración, la misma indicación terapéutica y la misma posología.

**DIGEMID:** Medicamentos que contienen la misma cantidad molar de ingredientes farmacéuticos activos (IFA), pero difieren en la forma farmacéutica (Comprimidos o cápsulas); o en la forma química (sal o éster). Las alternativas Farmacéuticas proveen la misma cantidad de IFA por la misma vía de administración, pero no son equivalentes farmacéuticos. Ellos pueden o no ser equivalentes terapéuticos. (14,15).

### **Biodisponibilidad**

**FDA:** Como la capacidad y velocidad (tiempo insumido) con que un principio activo alcanza la biofase. La biodisponibilidad es la propiedad de una forma farmacéutica que determina la concentración y cómo llega la droga contenida en la forma farmacéutica hasta la circulación sistémica. (16)

### **Bioequivalencia**

**FDA:** Es la comparación de las biodisponibilidades de una especialidad medicinal tomada como referencia y una especialidad genérica en estudio. Se comparan los parámetros farmacocinéticos obtenidos con cada especialidad. El producto genérico es bioequivalente con el comparador cuando sus valores del AUC, se encuentran dentro del IC del 90% (80%-125%). (16)

### **Equivalencia terapéutica**

**FDA:** Dos especialidades medicinales son equivalentes terapéuticos cuando, siendo alternativas o equivalentes farmacéuticos, y después de la administración en la misma dosis molar, sus efectos con respecto a la eficacia y seguridad resultan esencialmente los mismos luego de estudios apropiados de bioequivalencia, farmacodinámicos, clínicos o in-vitro. (16)

### **Equivalentes farmacéuticos**

**DIGEMID:** Medicamentos que contienen la misma cantidad molar de IFA, en la misma forma farmacéutica, están destinados a ser administrados por la misma vía y cumplen con estándares de calidad idénticos o comparables. (15)

### **Equivalentes terapéuticos**

**DIGEMID:** Equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas que después de la administración en la misma dosis molar, sus efectos con respecto a eficacia y seguridad, serán esencialmente los mismos, cuando sean administrados a pacientes por la misma vía de administración bajo las condiciones especificadas en el inserto. (15)

### **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 (15)

### **Especialidad farmacéutica genérica**

**AEMPS:** “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 este suficientemente establecido por su continuado uso clínico. La especialidad farmacéutica genérica debe de demostrar la equivalencia terapéutica con la especialidad de referencia mediante los correspondientes estudios de bioequivalencia. Las diferentes formas farmacéuticas orales de liberación inmediata podrán considerarse la misma forma farmacéutica siempre que hayan demostrado su bioequivalencia”. (17)

### **Intercambiabilidad**

**DIGEMID:** Calidad de ser medicamento intercambiable. La intercambiabilidad incluye la equivalencia de la forma farmacéutica, así como la equivalencia de las indicaciones e instrucciones para su uso. (15)

### **Medicamento de prueba**

Secretaría de Salud Pública (México): medicamento proveniente de un lote fabricado a escala industrial o de un tamaño menor, siempre y cuando el equipo, el método de manufactura, la calidad y perfiles de disolución se conserven. Debe cumplir con los estándares de calidad oficiales establecidos en la FEUM y fabricado conforme a los requisitos que señalen las disposiciones aplicables.

### **Medicamento genérico**

**AEMPS:** Medicamento que tenga la misma composición cualitativa y cuantitativa en PA y la misma forma farmacéutica, y cuya bioequivalencia con el medicamento innovador ha sido demostrada por estudios de biodisponibilidad. Las diferentes sales, esteroides, éteres, isómeros, mezclas de isómeros, complejos o derivados del PA se considerarán iguales, a menos que tengan propiedades considerablemente diferentes en cuanto a seguridad y/o eficacia. Las diferentes formas farmacéuticas orales de liberación inmediata se considerarán una misma forma farmacéutica.

**ANVISA:** Medicamento similar a un producto de referencia o innovador, que pretende ser intercambiable con este, generalmente producido después de la expiración o renuncia de la protección de patente o de otros derechos de exclusividad, comprobada su eficacia, seguridad y calidad, y designado por la DCB (Denominación Común Brasileña: denominación del fármaco o principio farmacológicamente activo aprobada por el órgano federal responsable por la vigilancia sanitaria); o en su ausencia por la denominación Común Internacional. Ley N° 9.787 Brasileira (10 de febrero de 1999)

**OMS:** Es un producto de origen multifuentes, que aparece en el mercado una vez vencida la patente y está constituido por principios activos de demostrada eficacia y seguridad, estos deben ser bioequivalentes e intercambiable.

**FDA:** Son aquellos que se comercializan con su nombre genérico o INN. Para su registro se le exigen pruebas de certificación de la calidad: Cinética de disolución comparativa del Medicamento Genérico Vs. Innovador (In Vitro), y la bioequivalencia estudio comparativo del medicamento innovador Vs. Genérico el fundamento es no encontrar diferencias significativas entre la farmacocinética y seguridad de ambos medicamentos. Los parámetros que se determinan son: la concentración máxima (C<sub>max</sub>) y Área Bajo la Curva (AUC). (14, 15. 16. 17, 18)

### **Medicamento genérico intercambiable**

Es el medicamento con el mismo PA y forma farmacéutica, con igual concentración o potencia, que utiliza la misma vía de administración y con especificaciones farmacopeicas iguales o comparables, que después de cumplir con las pruebas requeridas, ha comprobado que sus perfiles de disolución o su biodisponibilidad u otros parámetros, según sea el caso, son equivalentes a las del medicamento innovador o producto de referencia, y que se encuentre registrado en el catálogo de medicamentos genéricos intercambiables y se identifique con su denominación genérica.(16)

### **Medicamento Similar**

**OMS:** Es un producto no innovador que corresponde a la definición de producto de origen “multifuentes” o producto similar que ha demostrado Bioequivalencia. (20)

### **Producto de referencia o comparador**

**DIGEMID:** Producto farmacéutico con el cual el producto multifuentes pretende ser intercambiable.

**OMS:** Producto para el cual la eficacia y seguridad han sido establecidas. Cuando el producto innovador no se encuentre disponible, el líder del mercado puede ser utilizado como producto de referencia o el que determine la autoridad sanitaria para cada caso. (15, 20)

### **Producto farmacéutico intercambiable**

**DIGEMID:** Es aquél que es terapéuticamente equivalente al producto de referencia y que puede ser intercambiado con éste en la práctica clínica. Equivalente terapéutico de un medicamento de referencia, comprobados esencialmente, los mismos efectos de eficacia y seguridad. (15)

## 2.4 Operacionalización de variables

### VARIABLES:

VARIABLE INDEPENDIENTE	DIMENSIONES	INDICADORES	RESULTADOS DE EVALUACION
Equivalente farmacéutico	Método analítico para la cuantificación del principio activo. Según USP	Principio Activo. 1.-Aspecto 2.- peso 3.- dureza 4.- friabilidad 5.- desintegración	a.- Si b.- No  a.- Si b.- No  a.- Si b.-No  a.-Si b.-No  a.-Si b.-No
VARIABLE DEPENDIENTE	DIMENSIONES	INDICADORES	RESULTADOS DE EVALUACION
Medicamentos multifuentes de Sildenafil	Medicamentos Genéricos  Medicamentos Comerciales	Características Físicoquímicas	Aspecto Peso Dureza Friabilidad Desintegración

## 2.5 Hipótesis

### 2.5.1. Hipótesis General

Los medicamentos multifuentes de sildenafil de 50 mg que están disponibles en el distrito de San Juan de Miraflores –San Juan zona “D” podrán ser considerados como equivalentes farmacéuticos en comparación con el innovador

### 2.5.2 Hipótesis Específicas

Los medicamentos multifuentes **comerciales** de Sildenafil de 50 mg que están disponibles en el distrito de San Juan de Miraflores- San Juan zona “D” podrán ser equivalentes farmacéuticos

Los medicamentos multifuentes **genéricos** de Sildenafil de 50 mg que están disponibles en el distrito de San Juan de Miraflores - San Juan zona “D” podrán ser equivalentes farmacéuticos

### **III. METODOLOGIA**

#### **3.1 Tipo de estudio**

Según la participación del investigador en el fenómeno que se estudia fue experimental de acuerdo con Hernández, Fernández y Baptista.

Según el número de observaciones que se realiza a la muestra fue descriptivo, porque observa y describe el comportamiento o como se manifiestan determinados fenómenos, midiendo y evaluando diversos aspectos como dimensiones o componentes

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

#### **Diseño de estudio**

El control de equivalencia de los medicamentos se realizó en base a la Farmacopea Británica (13) y la Farmacopea de los Estados Unidos de América (38). Se tomó un lote de 160 tabletas o comprimidos, producido por 3 laboratorios que manufacturan con nombre genérico (Laboratorio Portugal, Laboratorio Marfan, laboratorio Farindustria) y un lote de 160 tabletas o comprimidos de dos laboratorios que manufacturan con nombre de marca (laboratorios Quilab, laboratorios Naturales y Genéricos).

Se analizó un lote del producto del laboratorio innovador, el mismo que será el referente en la investigación (laboratorio Pfizer). Las tabletas a evaluar se adquirieron en las Farmacias y boticas que se encuentran en la zona periférica del Hospital María Auxiliadora de ese distrito, se les asignara un código de identificación (A, B, C, D, E.) y al medicamento innovador, que para el experimento es el referente se le codificara como P.

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

1.- Peso: Se utilizaron 20 tabletas. Se pesará de manera individual los comprimidos de cada lote y marca, a los que previamente se les retirará el polvo de la superficie sin quebrarlos y se registrará su peso exacto.

2.- Dureza: Se utilizaron 20 tabletas. Una tableta de cada producto se colocará en el durómetro y se registrará la fuerza necesaria para provocar su ruptura. Este procedimiento se realizará en veinte tabletas de cada lote y marca y se determinará el valor promedio

3.- Desintegración: se utilizaron 20 tabletas. Una tableta de cada lote y marca se colocará 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 determinará el tiempo necesario para la completa desintegración de cada tableta y se calculará su valor medio.

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

Los análisis se someterán a la estadística descriptiva y para determinar si existe diferencia estadísticamente significativa entre el medicamento de referencia, se determinará las medias correspondientes.

### **3.2. Población y Muestra**

La Población son todas las tabletas multifuentes de Sildenafil de 50mg que en estos momentos son producidos por los laboratorios:

- Portugal            lote 1061066    F.venc. 06/2019, 1 Lote
- Marfan             lote 10200376   F.venc 02/2020, 1 Lote
- Farminindustria   lote 10442446   F.Venc 04/2019, 1 Lote
- Alclimax            lote 10306737   F.venc 03/2020    1 Lote
- Rhocamas          lote 1060207    F.venc 06/2020    1 Lote

El tamaño de la muestra recolectada será tipo aleatoria en los diferentes establecimientos farmacéuticos de San Juan de Miraflores- San Juan zona “D” donde se comercializa Sildenafil de 50mg

#### **Criterio de inclusión**

Tabletas de Sildenafil de 50mg multifuentes genéricas

Tabletas de Sildenafil de 50mg mutifuyente de marca comercial

#### **Criterio de exclusión**

Tabletas de Sildenafil de diferente concentración a la evaluada

Tabletas rotas, quiñadas, laminadas, picadas.

### **3.3 Técnicas e instrumentos de recolección de datos.**

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

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

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

Los análisis fueron realizados en la Universidad Particular Wiener, en el laboratorio N 506 (Industria farmacéutica). Los instrumentos se encuentran con mantenimiento preventivo, realizado por el área de Material Didáctico de la Universidad. Los documentos de calibración y mantenimiento figuran en el anexo.

### **3.4. Técnicas para el procesamiento de datos**

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

## IV. RESULTADOS

### 4.1. Procesamiento de datos

Se encuentran en la tabla 3 y en la figura 3 a 8

**Tabla N1: Medicamentos de Sildenafil 50 mg utilizados en el estudio**

<b>INNOVADOR P</b>	<b>MEDICAMENTO A</b>	<b>MEDICAMENTO B</b>	<b>MEDICAMENTO C</b>	<b>MEDICAMENTO D</b>	<b>MEDICAMENTO E</b>
FABRICANTE PFIZER	FABRICANTE PORTUGAL	FABRICANTE MARFAN	FABRICANTE FARMINDUSTRIA	FABRICANTE LABORATORIOS QUILAB FARMA	FABRICANTE LABORATORIOS NATURALES Y GENERICOS
DENOMINACION COMUN INTERNACIONAL  SILDENAFILO	DENOMINACION COMUN INTERNACIONAL  SILDENAFILO	DENOMINACION COMUN INTERNACIONAL  SILDENAFILO	DENOMINACION COMUN INTERNACIONAL  SILDENAFILO	DENOMINACION COMUN INTERNACIONAL  SILDENAFILO	DENOMINACION COMUN INTERNACIONAL  SILDENAFILO
NOMBRE COMERCIAL  VIAGRA <sup>R</sup>	NOMBRE COMERCIAL  SILDENAFILO <sup>R</sup>	NOMBRE COMERCIAL  SILDENAFILO <sup>R</sup>	NOMBRE COMERCIAL  SILDENAFILO <sup>R</sup>	NOMBRE COMERCIAL  ALCLIMAX	NOMBRE COMERCIAL  RHOCAMAS
FORMA FARMACEUTICA  TABLETAS	FORMA FARMACEUTICA  TABLETAS	FORMA FARMACEUTICA  TABLETAS	FORMA FARMACEUTICA  TABLETAS	FORMA FARMACEUTICA  TABLETAS	FORMA FARMACEUTICA  TABLETAS
DOSIS  50mg	DOSIS  50mg	DOSIS  50mg	DOSIS  50mg	DOSIS  50mg	DOSIS  50 mg
LOTE 16004257A	LOTE 1061066	LOTE 10200376	LOTE 10442446	LOTE 10306737	LOTE 1060207
FECHA CADUCIDAD 09/2020	FECHA CADUCIDAD 06/2019	FECHA CADUCIDAD 02/2020	FECHA CADUCIDAD 04/2019	FECHA CADUCIDAD 03/2020	FECHA CADUCIDAD 06/2020

**FUENTE: Elaboración propia**

**Tabla N2: Especificaciones Técnicas de comprimidos de Sildenafil VIAGRA de 50 mg**

ANALISIS	ESPECIFICACIONES
APARIENCIA (Forma)	Rómbica
COLOR	Azul
TAMAÑO	13.90mm (+-5%) 13.2 a 14.56 mm
ESPESOR (ANCHO)	0.5 cm (+-5%) 0.475 a 0.525 cm
PESO	470 mg (+- 10%) 423 a 517 mg

**FUENTE: Ficha técnica del VIAGRA (Pfizer)**

DUREZA	13.0 – 26.0 PCI
DESINTEGRACION	Max. 5 minutos
FRIABILIDAD	Max. 1%

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

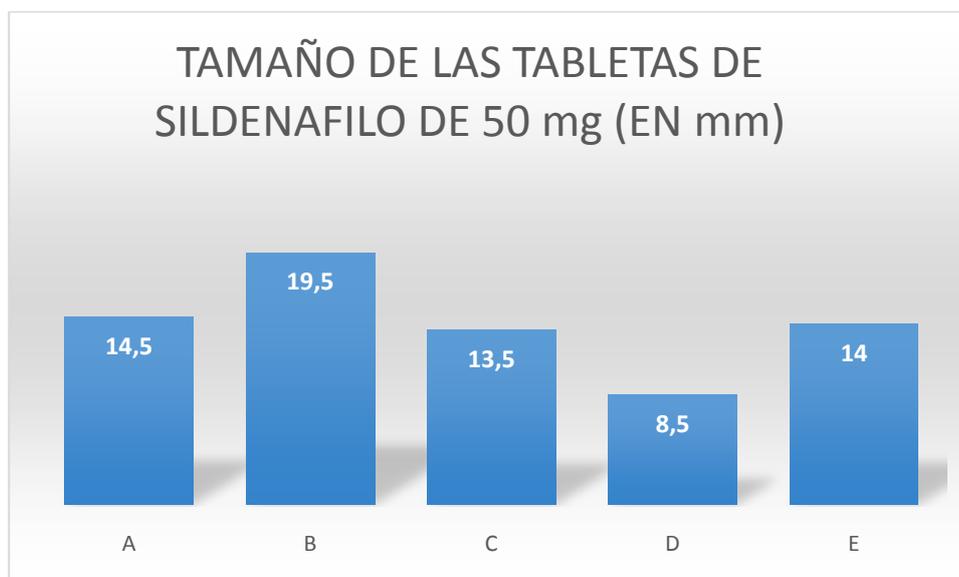
**Tabla N3: Resultado de Ensayos de tabletas con Sildenafil 50 mg**

ANALISIS	INNOVADOR P	A	B	C	D	E
APARIENCIA (Forma)	Rómbica	CUMPLE	NO CUMPLE	NO CUMPLE	NO CUMPLE	CUMPLE
COLOR	Azul	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE
TAMAÑO	13.90mm (+-5%) 13.2 a 14.56 mm	14.5	19.5	13.5	8.50	14.0
ESPESOR (ANCHO)	0.5 cm (+-5%) 0.475 a 0.525 cm	0.45	0.55	0.35	0.45	1.05
PESO	470 mg +- 10% (423 a 517 mg)	475 mg	623 mg	311 mg	235 mg	453 mg

DUREZA	13.0 – 26.0 PCI	13.6 PSI	25.6 PSI	14.1 PSI	15.65 PSI	23.3PSI
DESINTEGRACION	Max. 5 minutos	00:00:43	00:01:03	00:01:45	00:01:07	00:01:11
FRIABILIDAD	Max. 1%	0.5187	0.6782	0.3519	0.2442	04446

**FUENTE: Elaboración propia**

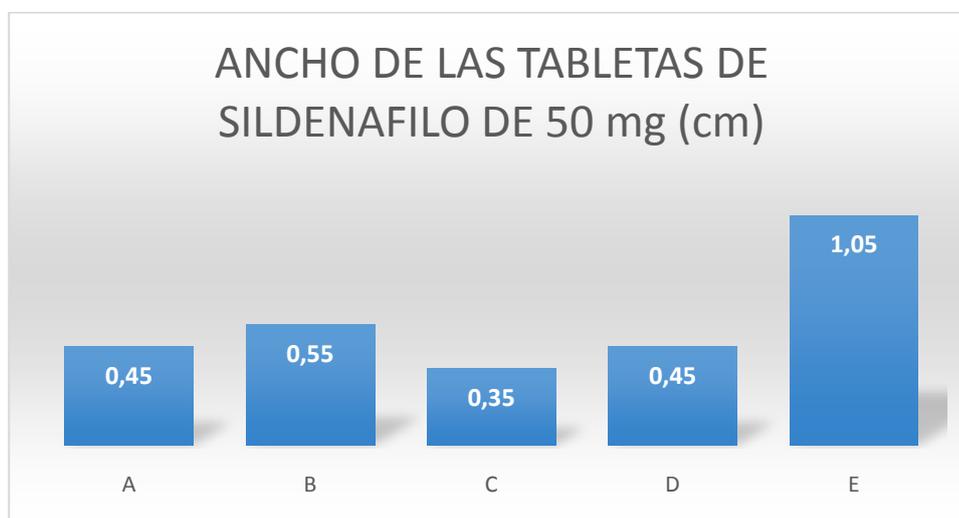
**FIGURA N 2**



Interpretación:

De la tabla 3 y figura 2, se observa que los medicamentos multifuentes (genéricos y comerciales) de Sildenafil de 50 mg, presentan diferentes tamaños en su formulación.

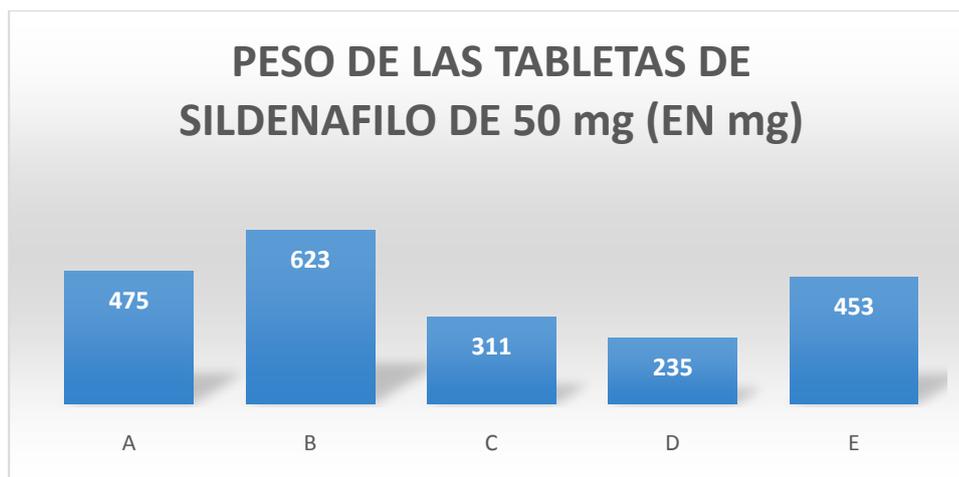
**FIGURA N 3**



Interpretación:

De la tabla 3 y figura 3, se observa que los medicamentos multifuentes (genéricos y comerciales) de Sildenafil De 50 mg, de Portugal y Quilab cumplen con los rangos de ancho establecidos en comparación con los otros medicamentos de los otros cuatro lotes de investigación.

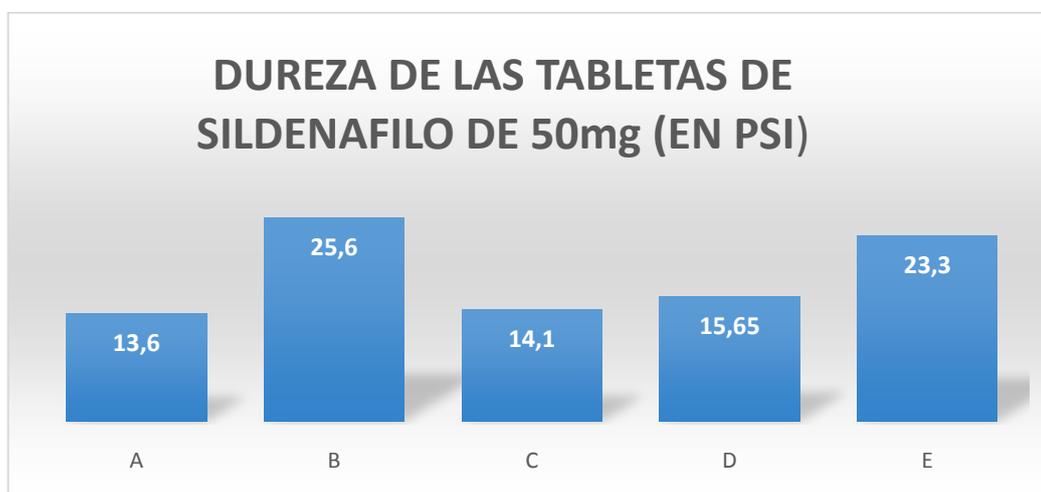
**FIGURA N 4**



Interpretación:

De la tabla 3 y figura 4, se observa que los medicamentos multifuentes (genéricos y comerciales) de Sildenafil de 50 mg, las presentaciones de Portugal y Naturales y Genéricos, cumplen con los rangos de peso establecidos en comparación con los medicamentos de los otros laboratorios quienes presentan un diferencial de peso.

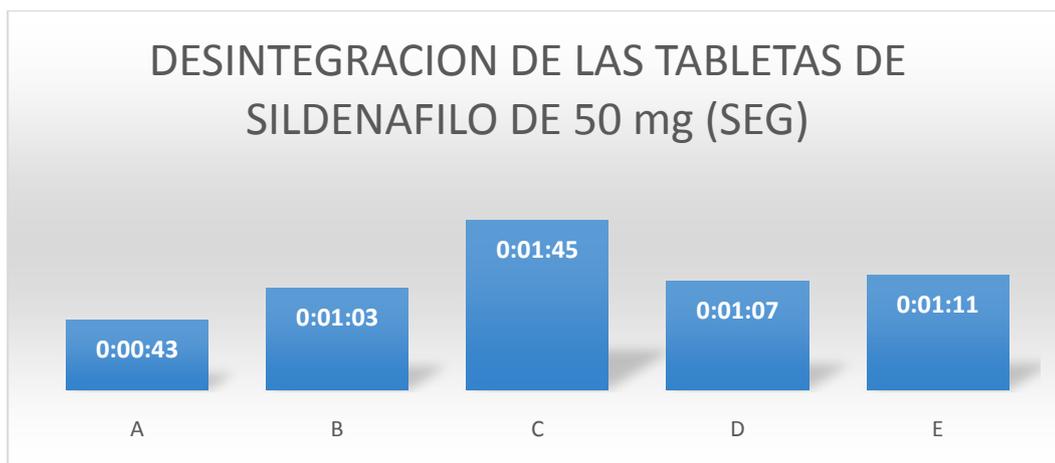
**FIGURA N 5**



Interpretación:

De la tabla 3 y figura 5, se observa que los medicamentos multifuentes (genéricos y comerciales) de Sildenafil de 50 mg, de los laboratorios Portugal, Farminustria, Quilab y Naturas y Genéricos, cumplen con los rangos de dureza establecidos en comparación con el medicamento con la codificación B quien presenta mayor dureza, pero está dentro del rango.

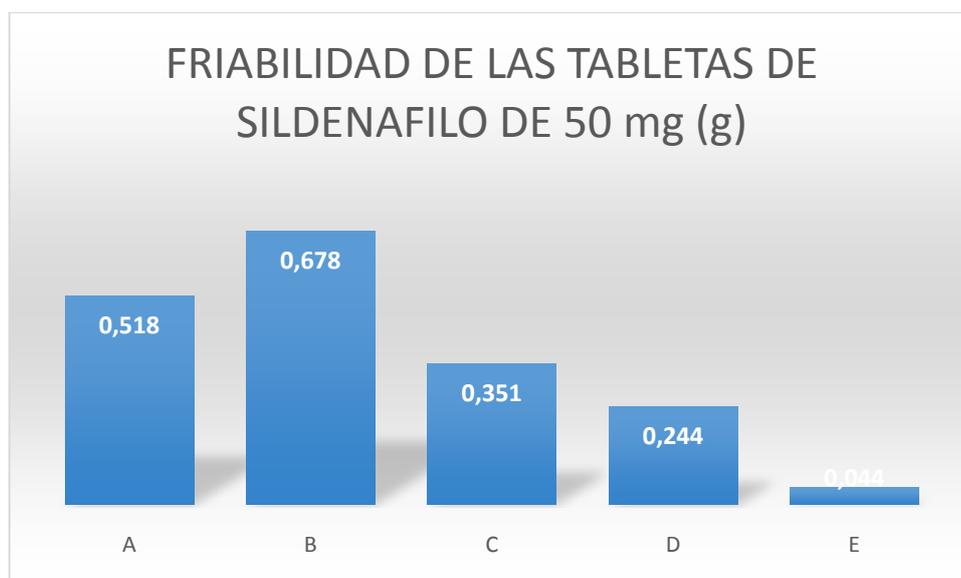
**FIGURA N 6**



Interpretación:

De la tabla 3 y figura 6, se observa que los medicamentos multifuentes (genéricos y comerciales) de Sildenafil de 50 mg, de Portugal, Farindustria, Quilab, Naturales Genéricos cumplen con los rangos de desintegración establecidos.

**FIGURA N 7**



Interpretación:

De la tabla 3 y figura 7, en 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 Sildenafil de 50 mg.

## V. DISCUSIÓN

1.- En el ensayo de apariencia (forma), los productos multifuentes codificadas con A y E cumplen con las especificaciones, el resto no cumplen lo establecido por el innovador. En el ensayo de color, los productos analizados codificados como A, B, C, D, E cumplieron con las especificaciones de color según lo establecido por la norma técnica de la USP 38 (tabla N3).

Estos resultados fueron similares a Volonté M. (2008) quien realizó un estudio comparativo de 5 marcas de Propanolol encontrando que el ensayo de características externas fue similar entre los multifuentes y el innovador.

2.- En el ensayo de Tamaño, la especificación técnica para el medicamento innovador es 13.90mm (+-5%) 13.2 a 14.56 mm. Los laboratorios codificados como B y D no cumplen con las especificaciones, las formulaciones A, C, E cumplen con las especificaciones. (Tabla N5)

En el ensayo de espesor la especificación técnica para el medicamento innovador es 0.5 cm (+-5%) 0.475 a 0.525 cm. Para los laboratorios multifuentes los laboratorios A, B, D cumplen con las especificaciones y los laboratorios B y E no cumplen con el espesor establecido.

3.- En el ensayo de peso, la especificación técnica para el medicamento Sildenafil de 50 mg es 470 mg +- 10% (423 a 517 mg) (tabla N2). Para los medicamentos multifuentes de Portugal - Naturales y Genéricos, cumplen con los rangos de peso establecidos en comparación con los medicamentos codificados como B, C y D quienes presentan un diferencial de peso. (Tabla N 3).

4.-En el ensayo de dureza, la especificación técnica para el medicamento Sildenafil de 50 mg es de 13.0 – 26.0 PSI (tabla N2). Para los medicamentos multifuentes de los laboratorios Portugal, Farminustria, Quilab y Naturas y Genéricos, cumplen con los rangos de dureza establecidos en comparación con el medicamento con la codificación B quien presenta dureza casi al límite. (Tabla N3).

5.-En el ensayo de desintegración, la especificación técnica para el medicamento Sildenafil de 50 mg es Max. 5 minutos (tabla N2). Para los medicamentos multifuentes, todos los laboratorios analizados, cumplen con las especificaciones. (Tabla N3).

6.-En el ensayo de friabilidad, el medicamento Sildenafil de 50 mg, el peso máximo que puede perder por desgaste es 1% (tabla N2). Para los medicamentos multifuentes, todos los laboratorios analizados, cumplen con las especificaciones. (Tabla N3)

7.-Estos ensayos son similares a los hallados por Collavinos, C. (2013) al evaluar la Equivalencia Terapéutica de Clorhidrato de Ciprofloxacino de 500 mg que se Dispensa en los Hospitales de la Ciudad del Cuzco, donde también encontró que los medicamentos multifuentes, presentaron ligeras diferencias en dureza, friabilidad, peso y desintegración al medicamento innovador A.

8.- No existe estudios de equivalencia con Sildenafil, este estudio da inicio a una serie de investigaciones en este campo.

## **VI. CONCLUSIONES:**

1.- Los resultados del estudio demostraron que los medicamentos multifuentes comerciales estudiados de Sildenafil de 50 mg, que están disponibles en el Perú son equivalentes farmacéuticos, ya que cumplen con las especificaciones técnicas básicas descritas para formulaciones orales en función a dureza desintegración y friabilidad. En cuestión al peso hay un ligero margen por el tamaño y formas de las tabletas

2.- Para los medicamentos multifuentes genéricos estudiados de Sildenafil de 50 mg, que están disponibles en el Perú estos también son equivalentes farmacéuticos, y cumplen con las especificaciones técnicas descritas, ya que los valores obtenidos están dentro de los promedios aceptados para formulaciones orales.

3.- Los diferentes laboratorios elaboran diferentes formas y tamaños de Sildenafil de 50 mg orales según sus equipos y maquinarias respetando las especificaciones técnicas generales.

## VII. RECOMENDACIONES

- 1.- Realizar estudios de equivalencia terapéutica in vitro en las universidades a fin de demostrar si los demás medicamentos multifuentes que se comercializan en el Perú, también pueden ser equivalentes farmacéuticos.
- 2.- Implementar a la Universidad Wiener y en su Facultad de Farmacia y Bioquímica, con los equipos necesarios para realizar la equivalencia farmacéutica como Disolutores, equipos de cromatografía líquida de alta eficiencia HPLC y espectrometría IF.
- 3.- Realizar la evaluación de contenido por el método de HPLC para determinar si la muestra contiene no menos de 98.0 % y no más de 102.0 % de citrato de Sildenafil.
- 4.- Concientizar a los estudiantes de Farmacia y a los Químicos farmacéuticos la importancia de realizar ensayos de equivalencia terapéutica y así estar a la par de los países como Estados Unidos, Chile y Argentina, en donde esta actividad es una exigencia farmacéutica.

## **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:**

- 1.- Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos. Medicamentos Falsificados: Un problema que va en aumento. Boletín Informativo-DIGEMID, Ministerio de Salud 2006; 3:1-2
- 2.- Milena Rocío Pérez Guzmán: Estudio de bioequivalencia in vitro de dos formas farmacéuticas orales multifuentes de liberación inmediata con Metformina como principio activo. Tesis para optar el título de Magister en Ciencias Farmacéuticas, Universidad Nacional de Colombia: 2013.
- 3.- María Francisca Moraga Frías: Estudio preliminar de bioequivalencia "in vitro" de comprimidos genéricos de Clorfenamina Maleato. Tesis para Químico Farmacéutico. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas: Universidad de Chile. 2008
- 4.- María G. Volonté: Equivalencia Farmacéutica de comprimidos conteniendo Clorhidrato de Propanolol. Revista: Acta Farmacéutica Bonaerense Vol. 24 N° 04. Universidad Nacional de la Plata Argentina. 2005
- 5.- Jorge Luis Ramírez Gavidia Riobamba: “Estudio de bioequivalencia In Vitro de anticonvulsivantes en fármacos comerciales y genéricos con Carbamazepina” tesis de Bioquímico Farmacéutico. Universidad Austral de Chile. 2010.
- 6.- Cristopher Aarón Hernández Bustos Valdivia: “Equivalencia terapéutica entre dos formulaciones comprimidos que contienen Ciclobenzaprina clorhidrato 10 mg”. Tesis de químico Farmacéutico. Universidad Austral de Chile 2010.
- 7.- Luis Hernán Hinojosa Romero: Estudio de bioequivalencia en comprimidos de Clorfenamina Maleato. Universidad Andrés. Santiago de Chile. 2008
- 8.- Miguel Grande Ortiz: Estudio de bioequivalencia de ibuprofeno 400 mg. tabletas. Instituto Nacional de Salud. Lima Perú. 2007.

9.- Maritza Dorila Placencia Medina. La Bioequivalencia como requisito de calidad de los medicamentos genéricos/multifunte: estudio comparativo en países latinoamericanos Tesis para optar el Grado de Doctor. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima Perú. 2010.

10.- Katia L. Meza, Lissete D. Monteverde, José R. Juárez. Intercambiabilidad de medicamentos multifunte en el Perú: necesidad de establecer una directiva técnica. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima Perú. 2009.

11.- Cesar Collavinos Huancachoque. “Evaluación de la equivalencia terapéutica de clorhidrato de ciprofloxacino de 500 mg que se dispensa en los hospitales de la ciudad del Cuzco”. Tesis de Químico Farmacéutico. Universidad Nacional de San Antonio de Abad del Cusco -Perú 2014.

12.- Oscar Herrera Calderón y Miguel Grande Ortiz. Equivalencia Terapéutica de Tablet de Diazepam dispensadas en la ciudad de Ica, Revista Médica Herediana Vol.23 N°.3 2012

13.- Angel Tito Alvarado Yarasca. Evaluación de la bioequivalencia de dos formulaciones de suspensión de Sulfametoxazol genérico en conejos “Oryctolaulus L”, Tesis de Maestro. Universidad San Martín de Porres. Lima Perú. 2008

14.- Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Lima 12 noviembre 2017

15.- Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. (DIGEMID) Ministerio de Salud. Lima 15 de noviembre 2017

URL. [http:// www.digemid.minsa.gob.pe](http://www.digemid.minsa.gob.pe)

16.- Food and Drug Administration (FDA) regulación de alimentos, medicamentos, cosméticos, aparatos médicos, productos biológicos y derivados sanguíneos. Lima 17 de noviembre 2017

URL. [http:// www.registrarcorp.com/US-FDA/gob](http://www.registrarcorp.com/US-FDA/gob).

17.- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)  
Ministerio de Sanidad servicios sociales e igualdad Gobierno de España. Lima 19  
de noviembre 2017

URL. <https://www.aemps.gob.es>

18.- Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA).  
Lima 20 de noviembre 2017

URL. [https// Portal. Anvisa.gov.br](https://Portal.Anvisa.gov.br)

19.-European Medicines Agency (EMA).Lima 22 de noviembre 2017

URL. <https://www.ema.europa.eu>

20.- Organización mundial de la Salud (OMS) Acuerdo WHA12-40 entre la OIEA  
y la OMS de 28 de mayo de 1959, en independen twho, consultado el 26 de abril  
de 2011.Lima 20 de noviembre 2017

21.- Katzung B.G., Trevor A.J. Eds. Bertram G. Katzung, and Anthony J. Trevor.  
Farmacología Básica y Clínica. Editorial McGraw-Hill 13ª edición. España 2007.



**TABLA N5**

**ENSAYO DE DUREZA**

<b>Multifunte o genérico</b>	<b>SILDENAFILO</b>	<b>SILDENAFILO</b>	<b>SILDENAFILO</b>	<b>ALCLMAX</b>	<b>RHOCAMAS</b>
<b>Laboratorio</b>	<b>PORTUGAL</b>	<b>MARFAN</b>	<b>FARMAINDUST</b>	<b>LABORATORIOS QUILAB FARMA</b>	<b>LABORATORIOS NATURALES Y GENERICOS</b>
<b>Lote</b>	<b>1061066</b>	<b>10200376</b>	<b>10442446</b>	<b>10306737</b>	<b>1060207</b>
<b>Fecha de vencimiento</b>	<b>06/2019</b>	<b>02/2020</b>	<b>04/2019</b>	<b>03/2020</b>	<b>06/2020</b>

**TÉCNICA USP**

<b>N</b>	<b>MUESTRA A</b>		<b>MUESTRA B</b>		<b>MUESTRA C</b>		<b>MUESTRA D</b>		<b>MUESTRA E</b>	
	<b>PCI</b>	<b>BAR</b>								
<b>1</b>	15	1.4	30	2.5	11	1.4	16	1.3	25	2
<b>2</b>	11	1.2	34	2.2	10	1.4	16	1.2	24	2
<b>3</b>	15	1.2	30	2.4	16	1.4	15	1.4	25	2
<b>4</b>	11	1.2	30	2.5	18	1.7	15	1.2	26	2
<b>5</b>	19	1.4	25	2	11	1.1	17	1.4	24	2
<b>6</b>	16	1.2	30	2.2	12	1.1	16	1.2	24	2
<b>7</b>	10	1.2	31	2.1	16	1.4	15	1.2	23	1.5
<b>8</b>	14	1.2	16	2.4	15	1.4	15	1.4	24	1.5
<b>9</b>	9	1.4	30	2.6	15	1.8	17	1.2	25	2
<b>10</b>	16	1.2	25	2.6	17	1.5	16	1.4	26	2
<b>11</b>	15	1.4	30	2.5	11	1.4	15	1.2	2	2
<b>12</b>	11	1.2	34	2.2	10	1.4	15	1.2	23	2
<b>13</b>	15	1.2	30	2.4	16	1.4	16	1.4	23	2
<b>14</b>	11	1.2	35	2.5	18	1.7	15	1.2	24	2
<b>15</b>	19	1.4	25	2	11	1.1	15	1.4	25	2
<b>16</b>	16	1.2	30	2.2	12	1.1	16	1.2	25	1.5
<b>17</b>	10	1.2	31	2.1	16	1.4	15	1.3	25	2
<b>18</b>	14	1.2	16	2.4	15	1.4	15	1.3	25	2
<b>19</b>	9	1.4	30	2.6	15	1.8	17	1.3	24	1.5
<b>20</b>	16	1.2	25	2.6	17	1.5	16	1.3	24	1.5
<b>MEDIA</b>	13.6	1.26	25.6	2.35	14.1	1.42	15.65	3.625	23.3	1.875

**TABLA N6**

**ENSAYO DE DESINTEGRACIÓN**

**TÉCNICA USP**

<b>Multifunte o genérico</b>	<b>SILDENAFILO</b>	<b>SILDENAFILO</b>	<b>SILDENAFILO</b>	<b>ALCLMAX</b>	<b>RHOCAMAS</b>
<b>Laboratorio</b>	<b>PORTUGAL</b>	<b>MARFAN</b>	<b>FARMAINDUST</b>	<b>LABORATORIOS QUILAB FARMA</b>	<b>LABORATORIOS NATURALES Y GENERICOS</b>
<b>Lote</b>	<b>1061066</b>	<b>10200376</b>	<b>10442446</b>	<b>10306737</b>	<b>1060207</b>
<b>Fecha de vencimiento</b>	<b>06/2019</b>	<b>02/2020</b>	<b>04/2019</b>	<b>03/2020</b>	<b>06/2020</b>

<b>N</b>	<b>MUESTRA A</b>	<b>MUESTRA B</b>	<b>MUESTRA C</b>	<b>MUESTRA D</b>	<b>MUESTRA E</b>
<b>1</b>	00:00:37	00:00:50	00:01:22	00:01:04	00:01:00
<b>2</b>	00:00:39	00:00:54	00:01:32	00:01:07	00:01:07
<b>3</b>	00:00:40	00:01:06	00:01:34	00:01:12	00:01:12
<b>4</b>	00:00:42	00:01:07	00:01:38	00:01:14	00:01:14
<b>5</b>	00:00:49	00:01:12	00:02:03	00:00:50	00:01:38
<b>6</b>	00:00:50	00:01:14	00:02:28	00:01:34	00:02:03
<b>7</b>	00:00:37	00:00:50	00:01:22	00:01:38	00:00:49
<b>8</b>	00:00:39	00:00:54	00:01:32	00:02:03	00:00:50
<b>9</b>	00:00:40	00:01:06	00:01:34	00:02:28	00:00:37
<b>10</b>	00:00:42	00:01:07	00:01:38	00:00:37	00:00:39
<b>11</b>	00:00:49	00:01:12	00:02:03	00:00:39	00:00:40
<b>12</b>	00:00:50	00:01:14	00:02:28	00:00:40	00:00:42
<b>13</b>	00:00:37	00:00:50	00:01:22	00:00:42	00:00:49
<b>14</b>	00:00:39	00:00:54	00:01:32	00:01:12	00:01:32
<b>15</b>	00:00:40	00:01:06	00:01:34	00:01:14	00:01:34
<b>16</b>	00:00:42	00:01:07	00:01:38	00:00:54	00:01:38
<b>17</b>	00:00:49	00:01:12	00:02:03	00:01:06	00:02:03
<b>18</b>	00:00:50	00:01:14	00:02:28	00:00:37	00:01:06
<b>19</b>	00:00:40	00:00:54	00:01:34	00:00:39	00:01:07
<b>20</b>	00:00:42	00:01:06	00:01:38	00:00:40	00:01:12
<b>MEDIA</b>	00:00:43	00:01:03	00:01:45	00:01:07	00:01:11

**TABLA N7****ENSAYO DE FRIABILIDAD  
TÉCNICA USP**

<b>Multifunte o genérico</b>	<b>SILDENAFILO</b>	<b>SILDENAFILO</b>	<b>SILDENAFILO</b>	<b>ALCLMAX</b>	<b>RHOCAMAS</b>
<b>Laboratorio</b>	<b>PORTUGAL</b>	<b>MARFAN</b>	<b>FARMAINDUST</b>	<b>LABORATORIOS QUILAB FARMA</b>	<b>LABORATORIOS NATURALES Y GENERICOS</b>
<b>Lote</b>	<b>1061066</b>	<b>10200376</b>	<b>10442446</b>	<b>10306737</b>	<b>1060207</b>
<b>Fecha de vencimiento</b>	<b>06/2019</b>	<b>02/2020</b>	<b>04/2019</b>	<b>03/2020</b>	<b>062020</b>

<b>N</b>	<b>MUESTRA A</b>	<b>MUESTRA B</b>	<b>MUESTRA C</b>	<b>MUESTRA D</b>	<b>MUESTRA E</b>
<b>1</b>	0.4789	0.6229	0.3112	0.2767	0.4627
<b>2</b>	0.5245	0.6921	0.3722	0.2521	0.4945
<b>3</b>	0.4981	0.7182	0.3590	0.2182	0.4122
<b>4</b>	0.5733	0.6799	0.3654	0.2299	0.4090
<b>MEDIA</b>	0.5187	0.678275	0.35195	0.244225	0.4446

**TABLA N8 RECOLECCIÓN DE DATOS MUESTRA A**

FABRICANTE. PORTUGAL  
 NOMBRE COMERCIAL SILDENAFILO  
 LOTE 1061066  
 FECHA DE CADUCIDA 06/2019

MARCA	ME	DI	DAS	PESO	DUREZA		DESINTEGRACION	FRIABILIDAD
	LARGO (Cm)	ANCHO (Cm)	ALTURA (cm)	(g)	(KgFuerza)		(minutos)	(mg)
					PSI	BAR		
1	1.45	1.05	0.45	0.4735	15	1.4	00:00:37	0.4789
2	1.45	1.05	0.45	0.4749	11	1.2	00:00:39	0.5245
3	1.45	1.05	0.45	0.4714	15	1.2	00:00:40	0.4981
4	1.45	1.05	0.45	0.4719	11	1.2	00:00:42	0.5733
5	1.45	1.05	0.45	0.4771	19	1.4	00:00:49	
6	1.45	1.05	0.45	0.4774	16	1.2	00:00:50	
7	1.45	1.05	0.45	0.4717	10	1.2	00:00:37	
8	1.45	1.05	0.45	0.4761	14	1.2	00:00:39	
9	1.45	1.05	0.45	0.4831	9	1.4	00:00:40	
10	1.45	1.05	0.45	0.4797	16	1.2	00:00:42	
11	1.45	1.05	0.45	0.4735	15	1.4	00:00:49	
12	1.45	1.05	0.45	0.4749	11	1.2	00:00:50	
13	1.45	1.05	0.45	0.4714	15	1.2	00:00:37	
14	1.45	1.05	0.45	0.4719	11	1.2	00:00:39	
15	1.45	1.05	0.45	0.4771	19	1.4	00:00:40	
16	1.45	1.05	0.45	0.4774	16	1.2	00:00:42	
17	1.45	1.05	0.45	0.4717	10	1.2	00:00:49	
18	1.45	1.05	0.45	0.4761	14	1.2	00:00:50	
19	1.45	1.05	0.45	0.4831	9	1.4	00:00:40	
20	1.45	1.05	0.45	0.4797	16	1.2	00:00:42	
<b>MEDIA</b>	1.45	1.05	0.45	0.47568	13.6	1.26	00:00:43	0.5187

**TABLA N9 RECOLECCIÓN DE DATOS MUESTRA B**

FABRICANTE. MARFAN  
 NOMBRE COMERCIAL SILDENAFILO  
 LOTE 10200376  
 FECHA DE CADUCIDA 02/2020

MARCA	ME	DI	DAS	PESO	DUREZA		DESINTEGRACION	FRIABILIDAD
	LARGO (Cm)	ANCHO (Cm)	ALTURA (cm)	(g)	(KgFuerza)		(minutos)	(mg)
					PSI	BAR		
1	1.95	0.65	0.55	0.6236	35	2.5	00:00:50	0.6229
2	1.95	0.65	0.55	0.6341	34	2.2	00:00:54	0.6921
3	1.95	0.65	0.55	0.613	30	2.4	00:01:06	0.7182
4	1.95	0.65	0.55	0.6188	35	2.5	00:01:07	0.6799
5	1.95	0.65	0.55	0.6400	25	2	00:01:12	
6	1.95	0.65	0.55	0.6141	35	2.2	00:01:14	
7	1.95	0.65	0.55	0.6208	31	2.1	00:00:50	
8	1.95	0.65	0.55	0.6192	16	2.4	00:00:54	
9	1.95	0.65	0.55	0.6307	30	2.6	00:01:06	
10	1.95	0.65	0.55	0.6148	25	2.6	00:01:07	
11	1.95	0.65	0.55	0.6236	35	2.5	00:01:12	
12	1.95	0.65	0.55	0.6341	34	2.2	00:01:14	
13	1.95	0.65	0.55	0.613	30	2.4	00:00:50	
14	1.95	0.65	0.55	0.6188	35	2.5	00:00:54	
15	1.95	0.65	0.55	0.6400	25	2	00:01:06	
16	1.95	0.65	0.55	0.6141	35	2.2	00:01:07	
17	1.95	0.65	0.55	0.6208	31	2.1	00:01:12	
18	1.95	0.65	0.55	0.6192	16	2.4	00:01:14	
19	1.95	0.65	0.55	0.6307	30	2.6	00:00:54	
20	1.95	0.65	0.55	0.6148	25	2.6	00:01:06	
<b>MEDIA</b>	1.95	<b>0.65</b>	<b>0.55</b>	0.62291	25.6	2.35	00:01:03	0.678275

**TABLA N10 RECOLECCIÓN DE DATOS MUESTRA C**

FABRICANTE. FARMINDUSTRIA  
 NOMBRE COMERCIAL SILDENAFILO  
 LOTE 10442446  
 FECHA DE CADUCIDA 04/2019

MARCA	ME	DI	DAS	PESO	DUREZA		DESINTEGRACION	FRIABILIDAD
	LARGO (Cm)	ANCHO (Cm)	ALTURA (cm)	(g)	(KgFuerza)		(minutos)	(mg)
					PSI	BAR		
1	1.25	0.7	0.35	0.3107	11	1.4	00:01:22	0.3112
2	1.25	0.7	0.35	0.3138	10	1.4	00:01:32	0.3722
3	1.25	0.7	0.35	0.3104	16	1.4	00:01:34	0.3590
4	1.25	0.7	0.35	0.316	18	1.7	00:01:38	0.3654
5	1.25	0.7	0.35	0.3146	11	1.1	00:02:03	
6	1.25	0.7	0.35	0.3145	12	1.1	00:02:28	
7	1.25	0.7	0.35	0.3106	16	1.4	00:01:22	
8	1.25	0.7	0.35	0.317	15	1.4	00:01:32	
9	1.25	0.7	0.35	0.2984	15	1.8	00:01:34	
10	1.25	0.7	0.35	0.3068	17	1.5	00:01:38	
11	1.25	0.7	0.35	0.3107	11	1.4	00:02:03	
12	1.25	0.7	0.35	0.3138	10	1.4	00:02:28	
13	1.25	0.7	0.35	0.3104	16	1.4	00:01:22	
14	1.25	0.7	0.35	0.316	18	1.7	00:01:32	
15	1.25	0.7	0.35	0.3146	11	1.1	00:01:34	
16	1.25	0.7	0.35	0.3145	12	1.1	00:01:38	
17	1.25	0.7	0.35	0.3106	16	1.4	00:02:03	
18	1.25	0.7	0.35	0.317	15	1.4	00:02:28	
19	1.25	0.7	0.35	0.2984	15	1.8	00:01:34	
20	1.25	0.7	0.35	0.3068	17	1.5	00:01:38	
<b>MEDIA</b>	1.25	0.7	0.35	0.31128	14.1	1.42	00:01:45	0.35195

**TABLA N11 RECOLECCIÓN DE DATOS MUESTRA D**

FABRICANTE. **LABORATORIOS QUILAB FARMA**  
 NOMBRE COMERCIAL **ALCLIMAX**  
 LOTE **10306737**  
 FECHA DE CADUCIDA **03/2020**

MARCA	ME	DI	DAS	PESO	DUREZA		DESINTEGRACION	FRIABILIDAD
	LARGO (Cm)	ANCHO (Cm)	ALTURA (cm)	(g)	(KgFuerza)		(minutos)	(mg)
					PSI	BAR		
<b>1</b>	0.85	0.85	0.45	0.2761	16	1.3	00:01:04	0.2767
<b>2</b>	0.85	0.85	0.45	0.2141	16	1.2	00:01:07	0.2521
<b>3</b>	0.85	0.85	0.45	0.2208	15	1.4	00:01:12	0.2182
<b>4</b>	0.85	0.85	0.45	0.2192	15	1.2	00:01:14	0.2299
<b>5</b>	0.85	0.85	0.45	0.2307	17	1.4	00:00:50	
<b>6</b>	0.85	0.85	0.45	0.2107	16	1.2	00:01:34	
<b>7</b>	0.85	0.85	0.45	0.2138	15	1.2	00:01:38	
<b>8</b>	0.85	0.85	0.45	0.2104	15	1.4	00:02:03	
<b>9</b>	0.85	0.85	0.45	0.2216	17	1.2	00:02:28	
<b>10</b>	0.85	0.85	0.45	0.2146	16	1.4	00:00:37	
<b>11</b>	0.85	0.85	0.45	0.2145	15	1.2	00:00:39	
<b>12</b>	0.85	0.85	0.45	0.2106	15	1.2	00:00:40	
<b>13</b>	0.85	0.85	0.45	0.2719	16	1.4	00:00:42	
<b>14</b>	0.85	0.85	0.45	0.2771	15	1.2	00:01:12	
<b>15</b>	0.85	0.85	0.45	0.2774	15	1.4	00:01:14	
<b>16</b>	0.85	0.85	0.45	0.2717	16	1.2	00:00:54	
<b>17</b>	0.85	0.85	0.45	0.2761	15	1.3	00:01:06	
<b>18</b>	0.85	0.85	0.45	0.2192	15	1.3	00:00:37	
<b>19</b>	0.85	0.85	0.45	0.2307	17	1.3	00:00:39	
<b>20</b>	0.85	0.85	0.45	0.2148	16	1.3	00:00:40	
<b>MEDIA</b>	0.85	0.85	0.45	0.2348	15.65	3.625	00:01:07	0.244225

**TABLA N12 RECOLECCIÓN DE DATOS MUESTRA E**

FABRICANTE. LABORATORIOS NATURALES Y GENERICOS  
 NOMBRE COMERCIAL RHOCAMAS  
 LOTE 1060207  
 FECHA DE CADUCIDA 06/2020

MARCA	ME	DI	DAS	PESO	DUREZA		DESINTEGRACION	FRIABILIDAD
	LARGO (Cm)	ANCHO (Cm)	ALTURA (cm)	(g)	(KgFuerza)		(minutos)	(mg)
					PSI	BAR		
1	1.4	0.4	1.05	0.4620	25	2	00:01:00	0.4627
2	1.4	0.4	1.05	0.4106	24	2	00:01:07	0.4945
3	1.4	0.4	1.05	0.4317	25	2	00:01:12	0.4122
4	1.4	0.4	1.05	0.4984	26	2	00:01:14	0.4090
5	1.4	0.4	1.05	0.4068	24	2	00:01:38	
6	1.4	0.4	1.05	0.4107	24	2	00:02:03	
7	1.4	0.4	1.05	0.4106	23	1.5	00:00:49	
8	1.4	0.4	1.05	0.4719	24	1.5	00:00:50	
9	1.4	0.4	1.05	0.4771	25	2	00:00:37	
10	1.4	0.4	1.05	0.4774	26	2	00:00:39	
11	1.4	0.4	1.05	0.4735	2	2	00:00:40	
12	1.4	0.4	1.05	0.4749	23	2	00:00:42	
13	1.4	0.4	1.05	0.4714	23	2	00:00:49	
14	1.4	0.4	1.05	0.4719	24	2	00:01:32	
15	1.4	0.4	1.05	0.4771	25	2	00:01:34	
16	1.4	0.4	1.05	0.4188	25	1.5	00:01:38	
17	1.4	0.4	1.05	0.4400	25	2	00:02:03	
18	1.4	0.4	1.05	0.4141	25	2	00:01:06	
19	1.4	0.4	1.05	0.4761	24	1.5	00:01:07	
20	1.4	0.4	1.05	0.4831	24	1.5	00:01:12	
<b>MEDIA</b>	1.4	0.4	1.05	0.452905	23.3	1.875	00:01:11	0.4446

## **GLOSARIO DE TÉRMINOS:**

### **ANMAT**

Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

### **DIGEMID**

Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas.

### **FDA:**

Administración de Alimentos y Medicamentos

### **ANVISA**

Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria

### **OMS**

Organización mundial de la Salud

### **AEMPS**

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

## FOTOS

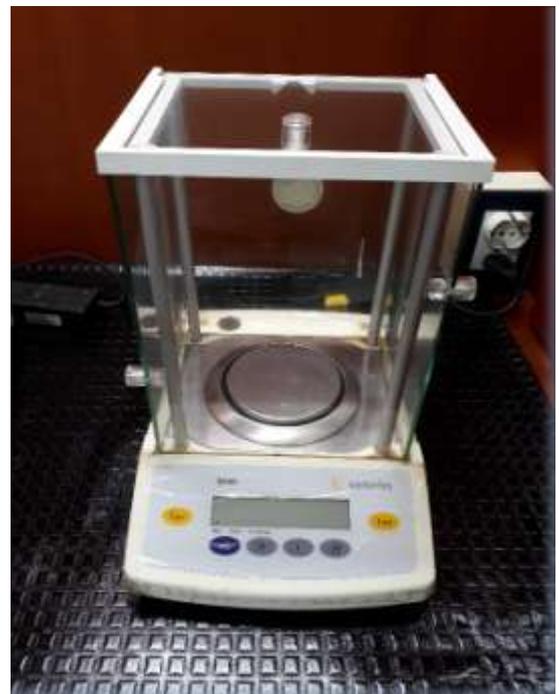
### INSUMOS E INSTRUMENTOS



PIE DE REY O VERNIER



DUROMETRO



BALANZA ANALITICA



DESINTEGRADOR



FRIABILIZADOR

MEDICAMENTOS MULTIFUENTES R



