

Universidad Norbert Wiener

**FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA
ESCUELA ACADÉMICO PROFESIONAL DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA**

**EQUIVALENCIA FARMACÉUTICA DE MEDICAMENTOS
MULTIFUENTES DE CARBAMAZEPINA DISPONIBLES EN
CERCADO DE LIMA MARZO - ABRIL 2018**

Tesis para optar el título profesional de Químico Farmacéutico

Presentado por:

Br. Barrientos Ríos, Erasmo.

Br. Gutiérrez De Los Santos, Isaac.

Asesor:

Mg. Cárdenas Orihuela, Robert.

Lima - Perú

2020

DEDICATORIA

Este trabajo está dedicado a mis padres, Moisés Erasmo Barrientos Ñahui y Marlene Ríos Ríos por confiar en mí, por su amor, apoyo y sabiduría en los momentos difíciles.

A mis hermanos, María Elena, José Luis, Elizabeth y Rosmery por su cariño, respeto y apoyo incondicional.

A mi compañera de toda la vida Clariza Modesto Berrios.

A mi hijo Jürgen Dyer, por ser mi motivación e inspiración.

Br. Barrientos Ríos Erasmo

Este trabajo está dedicado a mis padres, quienes fueron mis principales fuentes de apoyo; muchos de mis logros se los debo a ustedes.

A mis hermanas, pues ellas fueron el principal ejemplo para la construcción de mi vida profesional, sentaron en mí los deseos de superación.

A mis amigas Ruth Nayce y Edith por su verdadera amistad.

A todas aquellas personas, que estuvieron a mi lado colaborando en la realización de este trabajo, para logra que este sueño se haga realidad.

Br. Gutiérrez De Los Santos Isaac

AGRADECIMIENTO

Nuestro agradecimiento a mi Alma Mater por ser mi segunda casa por abrirme sus puertas y formarme profesionalmente y con valores.

A nuestro asesor, Dr. Robert Cárdenas Orihuela, por el apoyo y asesoramiento desinteresado.

A nuestros jurados:

Presidente: Mg. Q.F. Ñañez Del Pino Daniel.

Secretario: Mg. Q.F. Villanueva Vílchez Hugo.

Vocal : Mg. Q.F. Justil Guerrero Jesús.

Por sus valiosos aportes al presente trabajo de investigación.

Br. Barrientos Ríos, Erasmo.

Br. Gutiérrez De Los Santos, Isaac.

ÍNDICE GENERAL

INDICE GENERA	iv
INDICE DE TABLAS	v
INDICE DE FIGURAS	vi
RESUMEN	vii
ABSTRACT	viii
I. INTRODUCCION	1
1.1. Planteamiento del problema	3
1.2. Formulación del problema	4
1.2.1. Problema General	4
1.2.2. Problemas específicos	4
1.3. Justificación	5
1.4. Objetivos	5
1.4.1. Objetivo General	5
1.4.2. Objetivos específicos	6
1.5. Variables	6
1.5.1. Variable independiente	6
1.5.2. Variable dependiente	6
1.6. Hipótesis	6
1.6.1. Hipótesis General	6
1.6.2. Hipótesis específicas	6
1.7. Limitaciones	7

II. MARCO TEORICO	8
2.1. Antecedentes	8
2.1.1. Antecedentes a nivel internacional	8
2.1.2. Antecedentes Nacionales	12
2.2. Bases Teóricas	17
2.2.1. Carbamazepina	17
2.2.2. Características Físicas de Tabletas	19
2.2.3. Cromatografía de líquidos (HPLC)	20
2.2.4. Medicamento genérico en el Perú	21
2.2.5. Medicamento innovador	21
2.2.6. Equivalencia Farmacéutica	22
2.2.7. Equivalencia Terapéutica	22
2.2.8. Alternativa farmacéutica	22
2.2.9. Medicamentos multifuentes	23
2.2.10. Producto de referencia o comparador	23
III. MATERIALES Y MÉTODOS	24
3.1. Tipo y diseño de investigación	24
3.1.1. Tipo de investigación	24
3.1.2. Diseño de investigación	24
3.2. Muestra	24
3.3. Criterio de inclusión y exclusión	25
3.3.1. Criterio de inclusión	25
3.3.2. Criterio de exclusión	25
3.4. Metodología	25
3.5. Instrumentos y procesamiento de recolección de datos	32

3.5.1. Técnica	32
3.5.2. Procesamiento de datos	33
3.5.3. Materiales, equipos y reactivos	33
IV. RESULTADOS	35
V. DISCUSIÓN	42
VI. CONCLUSIONES	44
VII. RECOMENDACIONES	45
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	46
ANEXOS	53

INDICE DE TABLAS

Tabla 1.	Fármacos con el principio activo de venta en Perú.	17
Tabla 2.	Muestras de tabletas innovador y tabletas multifuentes de carbamazepina 200 mg.	25
Tabla 3.	Aspectos técnicos de los medicamentos en estudio.	33
Tabla 4.	Especificaciones técnicas de comprimidos innovador Tegretol de 200 mg – laboratorio Novartis.	34
Tabla 5.	Características físicas de las tabletas del innovador Tegretol y los multifuentes de carbamazepina de 200 mg.	35
Tabla 6.	Uniformidad de masa de tabletas innovador (Tegretol) vs multifuentes.	36
Tabla 7.	Dureza de las tabletas innovador (Tegretol) vs tabletas multifuentes.	37
Tabla 8.	Friabilidad de tabletas innovador (Tegretol) vs tabletas multifuentes.	38
Tabla 9.	Prueba de velocidad de desintegración innovador (Tegretol) vs tabletas multifuentes.	39
Tabla 10.	Valoración de carbamazepina en carbamazepina 200 mg tabletas.	40

INDICE DE GRAFICOS

Figura 1.	Diagrama de flujo del método analítico	29
Figura 2.	Uniformidad de masa de tabletas innovador vs multifuentes	36
Figura 3.	Promedio de dureza de tabletas innovador vs tabletas multifuentes (Psi)	37
Figura 4.	Promedio de friabilidad de tabletas innovador (Tegretol) vs multifuentes.	38
Figura 5.	Desintegración de tabletas a innovador vs multifuentes.	39
Figura 6.	Valoración de carbamazepina en carbamazepina 200 mg tabletas, expresado en mg/tab.	41
Figura 7.	Valoración de carbamazepina en carbamazepina 200 mg tabletas, expresado como porcentaje (%)	41

RESUMEN

En el Perú hay pocos estudios de equivalencia farmacéutica de medicamentos el presente trabajo fue realizado con el **Objetivo:** Determinar la equivalencia farmacéutica de tres medicamentos multifuentes de carbamazepina tabletas de 200 mg versus el medicamento de referencia Tegretol tabletas de 200 mg (Novartis, Suiza). **Metodología:** Los medicamentos multifuentes y de referencia fueron adquiridos en farmacias de la ciudad de Lima, se realizaron los ensayos de desintegración, friabilidad, dureza, peso y valoración de contenido por Cromatografía Líquida de Alta Resolución (HPLC). Los resultados se analizaron a fin de establecer diferencias estadísticamente significativas. **Resultados:** El análisis comparativo de los productos, permitió evidenciar los siguientes resultados: medicamentos multifuentes peso promedio de $(0.32 \pm 7.5 \%g)$, en la prueba de dureza, también reportaron valor aceptable entre $(2 - 2.5 \text{ kg/F})$, la desintegración evidenció un tiempo menor a los 30 minutos, asimismo, la friabilidad fue menor al 1.5 %, la valoración de principio activo por HPLC osciló entre el 92.0 a 108.0 %. Cabe resaltar que todos los productos cumplen con las especificaciones oficiales de identificación y valoración del principio activo, dureza y tiempo de desintegración. **Conclusión:** Los medicamentos multifuentes de carbamazepina de 200 mg evaluados que se comercializan en el mercado de Lima son equivalentes farmacéuticos comparado con el innovador (Tegretol).

PALABRAS CLAVE: Carbamazepina, equivalencia farmacéutica, medicamentos multifuentes, medicamento innovador, medicamento genérico.

SUMMARY

In Peru there are few studies of pharmaceutical equivalence of medicines. The present work was carried out with the. **Objective:** Of determining the in vitro pharmaceutical equivalence of three multisource drugs of carbamazepine 200 mg tablets versus the reference drug Tegretol 200 mg tablets (Novartis, Switzerland). **Methodology:** The multi-source and reference drugs were purchased in pharmacies in the city of Lima, the disintegration, friability, hardness, weight and content assessment tests were performed by High Resolution Liquid Chromatography (HPLC). **The results:** Were analyzed in order to establish statistically significant differences. Results the comparative analysis of the products, showed the following results: multi-source drugs average weight of $(0.32 \pm 7.5 \text{ \% g})$, in the hardness test, they also reported an acceptable value between $(2 - 2.5 \text{ kg/F})$, the disintegration evidenced a time of less than 30 minutes, likewise, the friability was less than 1.5%, the HPLC titration ranged from 92.0 to 108.0 %. It should be noted that all products comply with the official specifications for the identification and evaluation of the active ingredient, hardness and disintegration time. **Conclusion:** The Carbamazepine 200 mg multi-source drugs evaluated that are marketed in the city of Lima are pharmaceutical equivalents compared to the innovative one.

KEY WORDS: Carbamazepine, pharmaceutical equivalency, multi-source drugs, innovative drug, generic drug.

I. INTRODUCCION

A nivel mundial, las ventas en la industria farmacéutica han aumentado, siendo los más representativos los países de Estados Unidos, Francia y Alemania¹. La Asociación Nacional de Farmacias y Laboratorios (ALAFARPE) informó en 2017 que Perú no está exento de este crecimiento. El valor de mercado de la venta de medicamentos es de US \$ 1.900 millones², lo que representa el 43-47% del gasto en salud de una familia común. Una subcategoría importante de este mercado está formada por medicamentos de múltifuentes que, aunque sus excipientes pueden ser diferentes, contienen los mismos ingredientes activos en las mismas dosis que los medicamentos innovadores³.

El Gobierno nacional y regionales de turno, planifican nuevas estrategias y políticas de salud. Los cambios y ajustes en las políticas públicas instan a múltiples actividades que debe realizar el sector salud. La prevención, cuidado, recuperación de la misma es un sistema integrado, donde la cobertura de hospitales, equipo multidisciplinario, productos farmacéuticos, dispositivos médicos y productos sanitarios deben ser lo suficiente para satisfacer la demanda de salud de todos los peruanos sobre todo las personas de las áreas rurales. Los medicamentos siempre han sido presentados como un problema de salud, debemos decir que a menudo existe escasez de estos y en otros casos los medicamentos que el sector público y privado brinda son de dudosa actividad farmacéutica. La población no percibe confianza a las políticas del estado la cual propone el consumo de medicamentos genéricos sobre los medicamentos comerciales por ser más económicos, pero de eficacia dudosa debido al escaso estudio de equivalencia. Los medicamentos genéricos presentan menor costo desde muchos años atrás hasta la actualidad respecto a los medicamentos de marca en diversas enfermedades⁴, y al ser usados adecuadamente generan un importante ahorro en la salud pública, reduciendo los gastos sanitarios en general⁵.

Muchas personas tienen la idea que un medicamento innovador es mejor que los medicamentos multifuentes genérico y de marca, esto es una controversia que viene siendo ampliamente tratado en reuniones por profesionales de la salud. El Químico Farmacéutico desde su papel de investigador, debe facilitar la respuesta técnica tan esperada por la población para usar sin restricción los medicamentos multifuentes o los equivalentes⁶.

Con la finalidad de proponer una línea de investigación original y actual que además está reglamentada, los tesisistas se proponen demostrar la equivalencia farmacéutica en virtud del uso que se le da para el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso a los pacientes de los nosocomios notados durante nuestra estadía en esos lugares. En aquel centro de salud los médicos prescriben muy seguido el medicamento innovador, algunos con un precio muy elevado, por esta razón, evaluar que medicamento es equivalente al innovador. Si el medicamento económico resulta igual al innovador, el paciente podrá recibir un medicamento que le proporcione los mismos efectos a menor costo.

Este trabajo busca demostrar la equivalencia farmacéutica de las tabletas multifuentes genéricas y de marca de carbamazepina 200 mg frente al innovador Tegretol 200 mg tabletas, además se busca incentivar el desarrollo de estudios más específicos como son la equivalencia terapéutica a partir de las premisas establecidas en la presente investigación.

Las normativas vigentes proponen el desarrollo de equivalencia farmacéutica, como un mecanismo para la intercambiabilidad de los medicamentos, si bien es cierto poco se viene haciendo en este aspecto, las universidades deben aportar datos que incentiven esta realización.

1.1. Planteamiento del problema

El incremento del costo de los medicamentos se ha convertido en un aspecto trascendente en la política sanitaria en muchos países, dado que su accesibilidad a la población forma parte de los derechos de la ciudadanía; es por eso que los medicamentos multifuentes se constituyen como una alternativa de bajo costo en el tratamiento de múltiples enfermedades, dado que su producción no requiere la inversión que se genera al momento de desarrollar un nuevo fármaco⁸.

La realización de estudios de equivalencia se debe comprender como un requerimiento mínimo para la comercialización de medicamentos multifuentes en países de alta vigilancia y cada vez más frecuente en países en desarrollo. En América Latina, la situación de los estudios de equivalencia es muy variable, reportándose países que han alcanzado grandes avances, otros que se encuentran en proceso de realizar el estudio a una gran cobertura de medicamentos, así como también países que aún no han generado reglas. En América del sur, los países que cuentan con un listado de medicamentos bioequivalentes son Argentina, Colombia, Brasil y Chile⁹.

En el Perú se aprobó en 2009 la Ley 29459, Ley de los productos farmacéuticos, dispositivos médicos y productos sanitarios. En esta ley se introduce la exigencia de estudios de bioequivalencia, de equivalencia terapéutica en el registro de las especialidades farmacéuticas de los medicamentos multifuentes. Según la publicación del decreto supremo que regula la intercambiabilidad de medicamentos, **decreto supremo 024-2018-SA** en el artículo 21 de la referida norma legal, se dispone que la Autoridad Nacional de Salud, a propuesta de la Autoridad Nacional de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios establece la reglamentación y procedimientos para la intercambiabilidad de medicamentos, la cual se implementa de manera gradual, priorizando los productos de mayor riesgo sanitario según lo mencionado en la base legales MINSA/DIGEMID.

El químico helvético Walter Schindler descubre la carbamazepina en el años 1953, en Basilea, Suiza. En el mercado nacional existen muchos fármacos que contienen el

principio activo de carbamazepina, el primer fármaco comercializado fue TEGRETOL® (laboratorio Novartis) y hoy en día después de la caducidad de la patente de exclusividad, existen múltiples fármacos similares (medicamentos multifuentes). No hay duda que el tegretol al ser el medicamento innovador funcione bien, sin embargo, su elevado precio hace que el público no pueda adquirirlo.

Los estudios de equivalencia farmacéutica se utilizan para demostrar que los medicamentos multifuentes tienen la misma eficacia que el medicamento innovador de referencia, existiendo entonces la posibilidad del uso alternativo de uno u otro¹⁰. Así, la demostración de equivalencia de los medicamentos multifuentes es de gran valor porque, teóricamente, cualquier medicamento multifuentes debe ser equivalente con su contraparte registrada y por tanto podría ser intercambiado.

1.2. Formulación del problema

1.2.1. Problema General

¿Los medicamentos multifuentes de carbamazepina 200 mg tabletas disponibles en mercado de Lima en los meses de marzo - abril 2018 son equivalentes farmacéuticos frente al medicamento innovador Tegretol 200 mg?

1.2.2. Problemas específicos

- ¿Los medicamentos multifuentes genéricos de carbamazepina 200 mg tabletas disponibles en mercado de Lima en los meses de marzo - abril 2018, son equivalentes farmacéuticos en los ensayos de valoración de contenido, peso, friabilidad, dureza y desintegración frente al medicamento innovador Tegretol 200 mg?

- ¿El medicamento multifuente comercial de carbamazepina 200 mg tableta disponible en mercado de Lima en los meses de marzo - abril 2018, es equivalente farmacéutico en los ensayos de valoración de contenido, peso, friabilidad, dureza y desintegración frente al medicamento innovador Tegretol 200 mg?

1.3. Justificación

Con el paso del tiempo hay unos aumentos significativos de establecimientos farmacéuticos, droguerías y medicamentos multifuentes tanto genéricos como comerciales, esto ha traído como consecuencia que el público tenga una oferta enorme de medicamentos 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 carbamazepina de 200 mg que se comercializan en el distrito de Lima son equivalentes farmacéuticos al innovador y que el público que van a comprar estos medicamentos, obtengan los resultados deseados. La demostración de equivalencia de los medicamentos multifuentes es de gran valor porque, teóricamente, cualquier medicamento multifuente debe ser equivalente con su contraparte registrada y por tanto podría ser intercambiado¹¹.

La importancia de esta investigación radica en conocer si los medicamentos multifuentes de carbamazepina 200 mg son equivalentes farmacéuticos frente al medicamento innovador Tegretol, que están disponibles en mercado de Lima o proponer medicamentos equivalentes al innovador.

Además, estos resultados contribuyen a facilitar al estado peruano al momento de hacer su licitación del medicamento con principio activo de carbamazepina de 200 mg, y así tendría una herramienta para poder elegir aquel medicamento que siendo multifuentes se ajuste mejor a las necesidades de las personas en relación al medicamento original.

1.4. Objetivos

1.4.1. Objetivo General

Demostrar la equivalencia farmacéutica de tres medicamentos multifuentes de carbamazepina 200 mg tabletas frente al medicamento innovador Tegretol 200 mg disponibles en mercado de Lima en los meses de marzo - abril 2018.

1.4.2. Objetivos específicos

- Demostrar la equivalencia farmacéutica de los medicamentos multifuentes genéricos de carbamazepina 200 mg tabletas disponibles en cercado de Lima con los ensayos de valoración de contenido, peso, friabilidad, dureza y desintegración frente al medicamento innovador Tegretol 200 mg.
- Demostrar la equivalencia farmacéutica del medicamento multifuente comercial de carbamazepina 200 mg tabletas disponibles en cercado de Lima con los ensayos de valoración de contenido, peso, friabilidad, dureza y desintegración frente al medicamento innovador Tegretol 200 mg.

1.5. Variables

1.5.1. Variable independiente

Medicamentos multifuentes de carbamazepina 200 mg tabletas

1.5.2. Variable dependiente

Equivalencia farmacéutica.

1.6. Hipótesis

1.6.1. Hipótesis General

Los medicamentos multifuentes de carbamazepina 200 mg tabletas disponibles en cercado de Lima son equivalentes farmacéuticos con el medicamento innovador Tegretol 200 mg.

1.6.2. Hipótesis específicas

- Los medicamentos multifuentes genéricos de carbamazepina 200 mg tabletas disponibles en cercado de Lima son equivalentes farmacéuticos en los ensayos de valoración de contenido, peso, friabilidad, dureza y desintegración frente al medicamento innovador Tegretol 200 mg.

- El medicamento multifuente comercial de carbamazepina 200 mg tabletas disponibles en mercado de Lima es equivalente farmacéutico en los ensayos de valoración de contenido, peso, friabilidad, dureza y desintegración frente al medicamento innovador Tegretol 200 mg.

1.7. Limitaciones

- Esta investigación estuvo dirigida a evaluar la equivalencia farmacéutica de los medicamentos multifuentes de carbamazepina de 200 mg disponibles en mercado de Lima en los meses marzo - abril 2018.
- Solo fueron analizadas las formas farmacéuticas tabletas orales de carbamazepina de 200 mg, no incluyeron las otras formas farmacéuticas ni las diferentes concentraciones de tabletas con este principio activo.
- La antigüedad de los equipos que se emplearon en la realización de esta investigación.
- Horario limitado para acceder a las instalaciones del laboratorio.
- La universidad no cuenta con el equipo de HPLC, por lo que se buscó el servicio de una tercerización.

II. MARCO TEORICO

2.1. Antecedentes

2.1.1. Antecedentes a nivel internacional

Jiménez. R.A. (2019). Realizó un estudio donde compara los parámetros de calidad de las tabletas de atenolol 50 mg. **Objetivo:** Comparar 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 en Guayaquil. Realizaron estudios de los ensayos de control de calidad. **Metodología:** Para valoración de contenido fue por HPLC, y por las guías del USP-39, para prueba de disolución, peso, desintegración. **Resultados:** Indican que el laboratorio “A “no cumplieron con las especificaciones que indica la USP de 90–110 %, expresado en porcentajes oscilan entre 85 %, mientras tanto el laboratorio B (B1, B2, B3) y laboratorio C sí cumplen de acuerdo a las especificaciones estando en el límite inferior demostraron que existen diferencias significativas en algunos parámetros de calidad. **Conclusión:** los medicamentos genéricos no son bioequivalentes terapéuticamente con el medicamento de referencia¹².

Masías. P., Gilces V. (2018). Comparó los parámetros físico-químicos de omeprazol en cápsulas de 40 mg entre cuatro fabricantes genéricos comercializado en la ciudad de Guayaquil-Ecuador. **Objetivo:** Comparó la equivalencia farmacéutica de omeprazol en cápsulas de 40 mg entre cuatro fabricantes genéricos comercializado en la ciudad de Guayaquil-Ecuador. **Método:** La metodología utilizada para los análisis fisicoquímicos fue tomada de la Farmacopea de Estado Unidos USP-39/NF34 año 2016.

Resultados: Demostraron que el medicamento identificado como G0 de fabricación ecuatoriana, no cumplió con las especificaciones de concentración y dilución del principio activo omeprazol, mientras que los otros parámetros físico-químicos sí cumple. Al respecto de los medicamentos identificados como G1, G2, G3 están dentro de las especificaciones de USP39/NF34. **Conclusión:** Las cápsulas de

omeprazol 40 mg de producción nacional G1, G2, G3 cumplen con los parámetros físico químico (Valoración, Desintegración, humedad, variación de contenido, Disolución) establecidos por la USP39/NF34, mientras que las cápsulas de omeprazol 40 mg producción nacional G0, no cumplieron con los parámetros establecidos de valoración, disolución y uniformidad de contenido¹³.

Almeida. J. (2018). Comparó la “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”. **Objetivo:** Determinar la equivalencia fisicoquímica de dos medicamentos de estrecho margen terapéutico: Enalapril maleato y Warfarina sódica utilizados en el Hospital Provincial General Luis Gabriel Dávila de la Ciudad de Tulcán. **Método:** Descriptivo y experimental a través de un modelo prospectivo experimental cuantitativo. **Resultados:** En los ensayos de desintegración existe una diferencia significativa al 1%, entre los productos Renitec® y Enalapril 20 mg, en el ensayo de disolución muestra al innovador Renitec® frente al multifuente enalapril 20 mg factor de similitud de 23,17 frente a 34,67; el perfil de disolución para Coumadin® y D.H. Warfarina sódica los cuales tienen un valor de factor de similitud de 25,44 y 31,13 respectivamente. El tiempo de desintegración para Coumadin® fue de 7,9 minutos y del producto D.H. Warfarina Sódica de 2,55 minutos. La eficacia terapéutica se realizó con controles periódicas para el antihipertensivo y controles de tiempo de tromboplastina, protrombina e INR, para Coumadin® y D.H. Warfarina Sódica y seguimiento fármaco terapéutico para ambos casos. **Conclusiones:** No son intercambiables Renitec® frente a Enalapril 20 mg genérica. Ni Coumadin® y D.H. Warfarina sódica. Los estudios fisicoquímicos son ensayos preliminares importantes hacia los estudios más específicos como las pruebas de bioexención o in vivo en busca de la intercambiabilidad¹⁴.

Masías. A. (2017). Identificó los parámetros de calidad de ciprofloxacino 500 mg comercializadas por dos laboratorios en Ecuador y su comparación con el medicamento innovador. **Objetivo:** Identificar los parámetros de calidad de las

tabletas de ciprofloxacino 500 mg producidas por dos laboratorios que comercializan en Ecuador frente al medicamento innovador. En el mismo se encontraron diferencias significativas en algunos de los parámetros de calidad, determinantes de la calidad biofarmacéutica del producto en los diferentes lotes de un mismo laboratorio. **Metodología:** Incluyeron parámetros de calidad de la USP 37. Friabilidad, peso, dureza, determinación de contenido, perfiles de disolución. **Resultados:** En friabilidad satisfactorio de 0.01-0.14 %, desintegración entre 1,09-3,14 %, en valoración de principio activo por HPLC. respondió de manera satisfactoria con valores entre 98,21-107,05 % de ingrediente activo, uniformidad de dosis satisfactoria con valores entre 1,09-3,14 % debido a que las especificaciones de la farmacopea indican que se cumplen los requisitos de uniformidad de dosificación, los resultados de disolución el principio activo no se liberó de manera homogénea en los lotes del laboratorio 1B y 2F, además los lotes del laboratorio 1: A y B y del laboratorio 2: D y F no cumplieron con el factor de aceptación de F1 (0 – 15) y F2 (50 – 100). 100,02-107,87 %, **Conclusión:** Los productos genéricos estudiados no son bioequivalentes terapéuticos con el producto innovador¹⁵.

Osorio M., Mercado J. (2015). Determinaron los equivalentes de fármacos de cinco comprimidos comerciales de ácido acetilsalicílico de 100 mg disponibles en el mercado colombiano. **Objetivo:** Determinar los equivalentes farmacéuticos de cinco comprimidos comerciales de ácido acetilsalicílico de 100 mg disponibles en el mercado colombiano. **Método:** adquirieron cinco medicamentos genéricos comerciales de 100 mg de ácido acetilsalicílico en farmacias y farmacias de Bogotá, Cali, Medellín, Barranquilla y Cartagena. a todas ellas se procedieron a la evaluación de las características físicas, tales como variación de peso, dureza, desintegración, test y perfil de disolución, eficiencia de la disolución y valoración del ingrediente farmacéuticamente activo por HPLC, los ensayos de la farmacopea se evaluaron según lo establecido en la USP-37. Los resultados se analizaron con la finalidad de establecer diferencias estadísticamente significativas y posible intercambiabilidad entre los productos evaluados. **Resultados:** El análisis de los productos, permitió evidenciar marcadas diferencias en cuanto a la liberación in vitro del ingrediente

farmacéutico activo, con uno de los productos evaluados, infringiendo este importante parámetro de calidad. Cabe resaltar que cuatro de los medicamentos evaluados cumplen con las especificaciones oficiales de la farmacopea en cuanto a la identificación y valoración del ingrediente activo farmacéutico, uniformidad de dosificación y tiempo de desintegración. En cuanto a la disolución se encontraron diferencias entre las formulaciones, con un producto (marca E) de deficiente eficiencia de disolución (ED). **Conclusiones:** Cuatro fármacos cumplen con todas las especificaciones establecidas en la USP-37¹⁶.

Mamani. M. (2015). Realizó el estudio de degradación de medicamentos multifuentes conteniendo Ácido acetilsalicílico por el método de valoración HPLC (Cromatografía Líquida de Alta Resolución). **Objetivo:** Determinar el límite de Ácido salicílico libre en tabletas de 100 mg de Aspirina y de tres diferentes marcas con equivalencia farmacéutica comercializadas en la ciudad de La Paz en la gestión 2015. **Metodología:** Por el método de valoración HPLC (Cromatografía Líquida de Alta Resolución). El estudio se complementa con la realización de los controles de Información de Fabricación donde se recopila toda la información de fabricación del medicamento, como la prueba de Hermeticidad para verificar el cierre o sellado de la forma farmacéutica, en los **Resultados:** La Uniformidad de Unidades de Dosificación comprobando su variación de peso, son (< 15) en la prueba de Disolución mostraron $\% Q, > a 80 \% + 5 \%$, simulando el llenado gástrico a temperatura fisiológica y la prueba de Valoración por HPLC calculando el porcentaje de principio activo por tableta por medio de un estándar de Normalización Interna, como también el límite de Ácido Salicílico Libre presente en cada marca de tabletas de 100 mg de Aspirina fueron de 89,91 mg % para la Marca "A", 100.71 mg. para la muestra "B"; y 97.76 mg para la muestra "C". Los criterios de Aceptación son dados por la USP-37, **Conclusión:** Que según la USP. 37, deberían contener NO menos del 90 % y NO más del 110 % de principio activo sin embargo la marca "A" tiene un 89,91 %, de principio activo por tableta y no cumple con las especificaciones farmacopeicas¹⁷.

Ramírez G. J. (2014). Realizó un estudio de bioequivalencia in vitro en fármacos anticonvulsivantes comerciales y genéricos de carbamazepina. **Objetivo:** Evaluar la bioequivalencia in vitro de anticonvulsivantes en medicamentos comerciales y genéricos con carbamazepina. **Método:** Realizó un estudio de tres lotes diferentes de cada uno de los medicamentos citados con las pruebas físico-químicas de disolución y desintegración determinados según la Farmacopea de los Estados Unidos (USP 35). Después realizó un cuadro 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 para mediante la determinación de las absorbancias encontrar el porcentaje (%) de principio activo calculado. **Resultados:** Los medicamentos multifuentes genéricos y multifuentes comerciales presentaron diferencias en la desintegración.

El medicamento que más rápido se desintegro es C lote 2 con 0.35 segundos y el medicamento más lento en desintegración fue G2 con 2 minutos 30 segundos estos dos medicamentos cumplen con el tiempo de desintegración de 3 minutos establecido por la norma USP 35. En la prueba de disolución los datos obtenidos determinan que la media aritmética en C=83.7 por ciento, G1=81.3 por ciento, G2=75.7 por ciento, G3=86.39 por ciento, todos cumple con el valor de cantidad de principio liberado (Q) establecidos en la normativa de la USP 35 de disolución. **Conclusión:** El presente estudio de investigación comprueba que tanto el medicamento comercial y los genéricos de venta en el Ecuador de carbamazepina son bioequivalentes lo que garantizaran una seguridad y eficacia¹⁸.

2.1.2. Antecedentes Nacionales

Alcántara G. (2019). Evaluó la posible intercambiabilidad (equivalencia terapéutica) entre el producto de referencia Akineton y dos formulaciones multifuente (denominados como M y A), comercializadas en el Perú, de tabletas de clorhidrato de biperideno 2 mg de liberación inmediata. **Objetivo:** Establecer si alguna de las tabletas de clorhidrato de biperideno de origen nacional es un equivalente terapéutico al producto de referencia a través de estudios in-vitro, para optar a bioexención. **Método:** Evaluación de los perfiles de disolución en tres distintos medios de pH (ácido clorhídrico pH 1.2, acetato de sodio pH 4.5 y fosfato

de potasio pH 6.8). **Resultados:** Los resultados fueron evaluados mediante los métodos estadísticos del modelo independiente (factor de similitud F2 y el factor de diferencia F1) y el modelo dependiente (compara las Kd bajo el modelo matemático del perfil del producto de referencia), como recomienda FDA. Los factores de similitud F2, entre el producto de referencia y la formulación del producto M fueron 23.93, 27.16 y 31.21 y producto A fueron 21.89, 23.72 y 29.79, en los tres medios de disolución a los pH de 1,2 ; 4,5 y 6.8, respectivamente (menores de a 50 %) y para F1, factor de diferencia para M fue 35.48, 25.6, 30.49 y A fue 39.70, 28.63, 34.86 (mayores a 15). Se determinó que el perfil de disolución del producto de referencia I, se ajusta mejor al modelo matemático de “raíz cúbica” en los tres medios de disolución. La Eficiencia de disolución y la velocidad de disolución fue mayor en los productos multifuente M y A en comparación al producto de referencia en los tres pH evaluados. **Conclusión:** Los productos multifuentes de origen nacional no son equivalentes terapéuticos en el ensayo de equivalencia in-vitro en ninguno de los tres medios de disolución bajo los dos modelos estadísticos¹⁹.

Melgar. F. (2018). Determinó si el medicamento multifuente de atenolol es fisicoquímicamente igual al medicamento de referencia. **Objetivo:** Determinar si los medicamentos multifuente son fisicoquímicamente igual al medicamento de referencia Tenormin. **Metodología:** Evaluación consiste en comparar perfiles de disolución *in vitro* de ambos medicamentos en tres distintos medios de disolución pH 1,2; 4,5; 6,8 empleando el factor de similitud (f2) según recomendaciones de la organización mundial de la salud (OMS) y Food and Drug Administration (FDA). Se ha determinado los porcentajes de disolución en diferentes tiempos de muestreo, en tres medios de disolución a diferente pH entre atenolol genérico y el medicamento innovador Tenormin tabletas de 100 mg. La cuantificación del analito se realizó por cromatografía líquida de alta performance (HPLC). **Resultados:** El porcentaje de determinación de principio activo fue entre (90-110 %) con valores del factor de similitud, f2, menor a 50 en los tres medios de disolución: pH 1,2 (f2=22.05), pH 4,5 (f2=41.23) y pH 6,8 (f2=39.55). **Conclusión:** Al obtener factor de similitud menores

a 50 en los tres medios de disolución, el atenolol, tabletas genéricas, y el medicamento innovador Tenormin®, no son intercambiables²⁰.

Ynca A. (2017). Su investigación tuvo como **Objetivo:** determinar la equivalencia farmacéutica in vitro de los medicamentos multifuentes de ácido acetilsalicílico que se expenden en el mercado Peruano. **Método:** La metodología se basó en la Farmacopea Americana, evaluó los parámetros físicos: peso, dureza, desintegración, friabilidad del fármaco innovador (Aspirina) frente a dos fármacos multifuentes genéricos y uno comercial, adquiridos en establecimientos farmacéuticos de Lima-Metropolitana. **Resultado:**

Determino que los medicamentos multifuentes analizados son equivalentes comparado con el innovador (aspirina 500 mg). **Conclusión:** los resultados demostraron que los medicamentos multifuentes genéricos y comerciales cumplen con las especificaciones descritas en la farmacopea USP 38, por lo tanto son equivalentes farmacéuticos con el medicamento innovador²¹.

Ruiz D. (2017). Realizó una investigación de bioequivalencia in vitro a 3 medicamentos multifuentes de fabricación nacional versus el medicamento de referencia **Objetivo:** Establecer si existen bioequivalencia in vitro de tres tabletas genéricas nacionales que contiene Metformina clorhidrato 850 mg con su producto de referencia Glucopage 850 mg. **Método:** Realizaron pruebas de valoración de ingrediente farmacéutico activo, ensayo de disolución, uniformidad de dosis establecidas en la farmacopea USP-38. perfil de disolución establecidos por la FDA. **Resultados:** Demostraron que los productos r, a, b y c cumplen con los parámetros de calidad establecidos en la USP-38, en relación con el producto de referencia. **Conclusión:** concluyen que los medicamentos genéricos a pesar de que cumplen con los parámetros de calidad de la USP 38, no son bioequivalentes in vitro al medicamento de referencia²².

Bayona C. Barrueto J. (2017). Realizó un estudio de equivalencia de perfiles de disolución de tabletas de levofloxacin 500 mg multifuente e innovador

comercializadas en Perú. **Objetivo:** Comparar los perfiles de disolución de productos conteniendo levofloxacino disponibles comercialmente en Perú, utilizando el método farmacopeico USP 39 y el modelo independiente de comparación de perfiles, factor de similitud, f2. **Método:** Se usó el aparato de disolución USP tipo II, en medios de disolución HCl 0,1N pH 1,2; buffer acetato pH 4,5 y buffer fosfato pH 6,8; según el protocolo de estudio de bioequivalencia in vitro establecido por la OMS. Se analizaron los perfiles de disolución según los modelos orden cero, orden uno, raíz cúbica, Higuchi y Weibull. Según el criterio de aceptación de AKAIKE (AIC) el mejor modelo elegido fue Weibull. También se analizaron los tiempos medios de disolución (TMD), las eficiencias de disolución (ED %) y el factor de similitud f2 entre el producto multifuente e innovador, fueron estadísticamente significativas. **Resultados:** El factor de similitud f2 fue para el pH 1,2: 67,48; para el pH 4,5: 74,33 y para el pH 6,8: 72,25. **Conclusión:** Se concluye que los perfiles de disolución de levofloxacino 500 mg, multifuente e innovador, comercializadas en Perú, utilizando el método de disolución farmacopeico USP son similares, y por tanto pueden ser intercambiables²³.

J. Samaniego (2016). Cuantificó los perfiles de disolución y comparó por método estadístico modelo independiente, factor de diferencia (f1) y de similitud (f2) validó el método por cromatografía líquida de alta resolución la equivalencia farmacéutica in vitro de cuatro medicamentos de forma farmacéutica tabletas. **Objetivo:** Desarrollar y validar un método analítico por HPLC para la calificación de equivalencia farmacéutica in vitro de cuatro medicamentos conteniendo paracetamol, clorfenamina maleato y fenilefrina clorhidrato en tabletas. **Metodología:** Se utilizó método por cromatografía líquida de alta resolución la equivalencia farmacéutica in vitro de cuatro medicamentos de forma farmacéutica tabletas. **Resultados:** Se determinó que el método es específico para cada principio activo en los tres medios de disolución. Lineales coeficientes de correlación ($r \geq 0,99$), coeficientes de determinación ($r^2 \geq 0,98$) y coeficientes de variación ($CVf \leq 2 \%$). Exacto con recobros de cada principio activo % R = 98 a 102 y % CVR total ≤ 2 . Preciso, evaluando seis muestras la duplicidad con desviación estándar, coeficiente de

variación (CV) $\leq 4,0$ % y robusto evaluando muestras después de 24 horas la desviación estándar relativa (DSR) ≤ 2 %. Los perfiles de disolución por método estadístico, evidenciando curvas de disolución distintas entre el medicamento de referencia y dos medicamentos de estudio, con f1 y f2 fuera de rangos establecidos en dos de las cuatro formulaciones evaluadas. **Conclusiones:** Los resultados demostraron que dos de los cuatro medicamentos analizados no son equivalentes farmacéuticos comparados con el innovador²⁴.

Ramírez E. (2016). Publicó un informe de control de calidad fisicoquímico de cápsulas de amoxicilina 500 mg + ambroxol 30 mg. **Objetivo:** El control de calidad fisicoquímico de cápsulas de amoxicilina 500 mg + ambroxol 30 mg, realizado en el laboratorio del Centro Nacional de Control de Calidad del Instituto Nacional de Salud. **Metodología:** Espectrofotométricos para los ensayos de amoxicilina y ambroxol y cromatográficos para los ensayos de amoxicilina, como muestra se utilizó cápsulas de amoxicilina 500 mg + ambroxol 30 mg que fueron proporcionados por el área de recepción de muestras, producto de la pesquisa hecha por la DIGEMID. **Resultados:** Obtuvieron un peso promedio de 658,31 mg/Cáp, el tiempo de retención tanto para la muestra de amoxicilina como para el estándar fue 2,6 min y para ambroxol y su respectivo estándar las longitudes de onda máximos y mínimos fue 308,0 nm y 287,0 nm respectivamente; el contenido de amoxicilina fue 504,04 mg/cáp con un porcentaje de 100,81 % \pm 1,9 %, el contenido de ambroxol clorhidrato tuvo como resultado 32,24 mg/cáp y un porcentaje de 107,47 % \pm 2,3 %; en la disolución de amoxicilina y ambroxol; los resultados para amoxicilina fueron, M1=103 %, M2=103 %, M3=104 %, M4=103 %, M5=101 %, M6=103 % y para ambroxol, M1=96 %, M2= 93 %, M3=93 %, M4=90 %, M5=93 %, M6=91 %. Los resultados obtenidos estuvieron dentro de los valores establecidos en su protocolo de análisis. **Conclusión:** que las cápsulas de amoxicilina 500 mg + ambroxol 30 mg, cumplen las especificaciones de su protocolo de análisis²⁵.

2.2. Bases Teóricas

2.2.1. Carbamazepina

La carbamazepina fue sintetizada a principios de 1950 y desde entonces ha sido considerada como una droga efectiva y bien tolerada para el tratamiento de varios tipos de alteraciones convulsivas, entre las cuales se incluyen crisis generalizadas tónico-clónicas, simples parciales o convulsiones parciales complejas. Se indica también para el tratamiento de la neuralgia del trigémino y del glossofaríngeo y otras alteraciones afectivas. Su utilización ha ido en aumento en los últimos años²⁶.

Tabla 1. Fármacos con el principio activo de venta en Perú

NOMBRE	LABORATORIO	PRESENTACIÓN	REGISTRO SANITARIO
TEGRETOL	NOVARTIS BIOSCIENCES PERU S.A.	Comprimido 200 mg	E20882
ACTEBRAL	FARMINDUSTRIA S. A	Comprimido 200 mg	EN01132
CARBAZIN	CSPC OUYI PHARMACEUTICAL	Comprimido 200 mg	EE03172
CARBAPIN	MEDIFARMA S.A.	Comprimido 200 mg	EN02721
CARBAGETROL	SHERFARMA S.A.C.	Comprimido 200 mg	EE03194
CARBAMAZEPINA	INSTITUTO QUIMIOTERAPICO S. A	Comprimido 200 mg	EN02391
CARBAMAZEPINA	FARMINDUSTRIA S. A	Comprimido 200 mg	EE04212
CARBAMAZEPINA	MEDROCK	Comprimido 200 mg	EN03AF01
CARBATROL	IQ FARMA.	Comprimido 200 mg	EN01782

Fuente: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/listado.asp>

▪ **Nombre Químico**

5H-dibenzo-[b, f]-azepina-5-carboxamida.

▪ **Peso Molecular**

236.27

▪ **Estructura química**

Relacionada con los antidepresivos tricíclicos, es un derivado Iminoestilbeno

2.2.1.1. Mecanismo de acción

El modo de acción de la carbamazepina, solo está dilucidado en parte. La carbamazepina estabiliza las membranas nerviosas hiperexcitadas, inhibe las descargas neuronales repetitivas y reduce la propagación sináptica de los impulsos excitadores. Es posible que su principal modo de acción sea la prevención de la descarga repetitiva de los potenciales de acción que dependen del sodio en las neuronas despolarizadas, mediante el bloqueo (dependiente del uso y del voltaje) de los canales de sodio. Si bien la menor liberación de glutamato y la estabilización de las membranas neuronales podrían explicar en gran parte los efectos antiepilépticos, el efecto depresor sobre el recambio de dopamina y noradrenalina podría ser responsable de las propiedades anti maníacas de la carbamazepina²⁷.

2.2.1.2. Farmacocinética

- Biodisponibilidad oral: 75% - 85%.
- Tiempo en alcanzar el pico de dosis: 4 - 8 horas.
- Tiempo en alcanzar la concentración estable: 21 - 28 días.
- Unión a proteínas plasmáticas: 75%.
- Rango terapéutico de concentraciones plasmáticas: 4 - 12 µg/mL.
- Vida media plasmática: 8 - 60 horas.
- Metabolización: en el hígado por el citocromo P-450, siendo autoinducible por la propia carbamazepina. Su principal metabolito activo es el 10,11-epóxido, responsable de los principales efectos secundarios.
- Excreción: renal²⁸.

2.2.1.3. Usos Terapéuticos

- Crisis epilépticas parciales con sintomatología compleja o simple (con o sin pérdida de conciencia) con o sin generalización secundaria²⁹.

- Crisis epilépticas tónico-clónicas generalizadas. Epilepsias con crisis epilépticas mixtas²⁹.
- Además es eficaz en el tratamiento de neuralgia del trigémino y glossofaríngea, en el dolor neuropático y el trastorno bipolar en psiquiatría²⁹.

2.2.1.4. Reacciones adversas

Frecuentes: somnolencia, mareo, inestabilidad, náusea y vómito, visión borrosa²⁹.

Poco frecuentes: reacciones alérgicas y fotosensibilidad, síndrome de Stevens Johnson, cambios de comportamiento, diarrea y estreñimiento, sequedad de boca, glositis y estomatitis, dolor muscular y articular, alopecia, anorexia, hiponatremia²⁹.

Raras: adenopatías discrasias sanguíneas, depresión de médula ósea arritmias, bloqueo auriculoventricular, hipocalcemia, insuficiencia renal²⁹.

2.2.1.5. Interacciones farmacológicas

Los fármacos inductores del sistema enzimático citocromo P-450 aumentan su aclaramiento y reducen la concentración plasmática. Otros fármacos aumentan los niveles de carbamazepina por inhibir a su metabolismo. El valproato de sodio, la eritromicina y el propoxifeno inhiben la enzima epóxido-hidrolasa, incrementado así los niveles de 10,11-epóxido de carbamazepina, metabolito que causa efectos secundarios importantes²⁹.

2.2.2. Características Físicas de Tabletas

Según Farmacopea Americana (USP-38), dispone que todos los medicamentos después de ser preparados se sometan a las operaciones de acondicionamiento, para que lleguen a la población en condiciones óptimas de estabilidad, seguridad y eficacia. El almacenado, transporte, distribución, almacenamiento, dispensación juegan un papel muy importante en la calidad del medicamento. Para lo cual es necesario hacer muchas pruebas que determinen la calidad del medicamento como uniformidad de masa, dureza, friabilidad de comprimidos, desintegración de comprimidos y valoración por HPLC entre otras.

- **Uniformidad de masa de comprimidos**

La Uniformidad de peso debe aplicar cuando el producto a ensayar contiene 50 mg o más de un principio activo el cual corresponde al 50 % o más del peso de la unidad de la forma farmacéutica. Este ensayo se utiliza para determinar la uniformidad de las unidades de dosificación³⁰.

- **Dureza de comprimidos**

El ensayo determina la dureza de los comprimidos provocada por la fuerza necesaria para producir su rotura y que esta fuerza es medida³⁰.

- **Friabilidad de comprimidos**

El ensayo de friabilidad de comprimidos es útil para “determinar que los comprimidos no recubiertos, no muestren evidencias de laminación o ruptura” cuando estas se someten al estrés mecánico en el friabilizador teniendo en cuenta la rotación de 100 veces en el tambor. (Concepto de la Farmacopea Argentina 1060. FRIABILIDAD Y DUREZA DE COMPRIMIDOS. Pág., 424³⁰).

- **Desintegración de Comprimidos**

Método en la que una forma farmacéutica sólida requiere de tiempo y condiciones de operación preestablecidas para desintegrarse en un fluido de prueba. ANMAT³¹.

2.2.3. Cromatografía de líquidos (HPLC)

La cromatografía de líquidos de alta performance - HPLC (por sus siglas en inglés), es una técnica utilizada para la separación, identificación cualitativa y determinación cuantitativa de componentes químicos en mezclas complejas³².

Ampliamente utilizada en la industria farmacéutica por las ventajas que la técnica presenta, obteniendo un análisis cuantitativo rápido y preciso, es una operación automatizada, tiene una alta sensibilidad de detección pudiendo detectar nanogramos, picogramos, inclusive niveles de femtogramos; y una de las ventajas más importantes es la susceptibilidad a la detección de un 60 % a 80 % de todos los componentes existentes. Por otra parte, las limitaciones que presenta, son que el sistema no cuenta con un detector universal como en otros sistemas, por lo tanto, la detección es problemática si el analito no absorbe haces de luz UV, otra desventaja se da cuando el analito no es fácilmente ionizado; y, por último, la

técnica por HPLC, tiene muchos parámetros operacionales que lo hace dificultoso para un principiante.

Existiendo cuatro tipos principales de técnicas de HPLC que responden a las fuerzas moleculares básicas: fuerzas iónicas, fuerzas polares y fuerzas de dispersión; cada técnica específica a cada una de ellas: las fuerzas polares son el tipo dominante de las interacciones moleculares empleadas en HPLC de fase normal; las fuerzas de dispersión son empleados en HPLC de fase reversa; las fuerzas iónicas son empleados en HPLC de intercambio iónico; y el cuarto tipo de técnica de HPLC de exclusión de tamaño, se basa en la separación dinámica de las moléculas de acuerdo al tamaño que presente, sin la interacción del analito con la fase estacionaria³³.

2.2.4. Medicamento genérico en el Perú

La OMS utiliza el término “producto farmacéutico multifuente” y lo define como un equivalente farmacéutico o alternativa farmacéutica que puede o no ser equivalente terapéutico. Los productos farmacéuticos multifuente que son equivalentes terapéuticos son considerados como intercambiables³⁴.

En el Perú se considera a los productos genéricos como los productos cuyo nombre comercial coincide con el DCI en comparación a medicamentos innovadores y similares, reflejándose desbalance en el control de precios. Los requerimientos para asegurar la intercambiabilidad de productos multifuentes no son obligatorios, por lo que existe la necesidad de una política de control de que garanticen la calidad y accesibilidad a estos medicamentos.

2.2.5. Medicamento innovador

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 preclínicas y fases clínicas I, II, III). Puede ser el producto que cuente con el registro más antiguo ante la autoridad sanitaria³⁵.

2.2.6. Equivalencia Farmacéutica

Los equivalentes farmacéuticos están definidos por la OMS 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. Un equivalente farmacéutico no implica equivalencia terapéutica ya que los excipientes y/o cambios en el proceso de manufactura y algunas otras variables pueden afectar la absorción del medicamento³⁶.

2.2.7. Equivalencia Terapéutica

Un medicamento es terapéuticamente equivalente con otro si contiene la misma sustancia activa o grupo activo, y clínicamente muestra la misma eficacia y seguridad que el primer producto, cuya eficacia y seguridad ya han sido establecidas³⁶.

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 intercambiabilidad³⁶.

2.2.8. Alternativa farmacéutica

ANMAT: Productos que dentro del concepto de producto similar: a) Contienen el mismo PA terapéutico, siendo diferente la salificación, esterificación 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 posología³⁷.

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 terapéuticos³⁸.

2.2.9. Medicamentos multifuentes

Son equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas que pueden o no ser equivalentes terapéuticos. Los medicamentos multifuentes que hayan demostrado equivalencia in vivo o in vitro, se consideran terapéuticamente equivalentes al producto de referencia y pueden ser declarados intercambiables³⁸.

2.2.10. Producto de referencia o comparador

DIGEMID: Producto farmacéutico con el cual el producto multifuentes pretende ser intercambiable³⁸.

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 caso³⁹.

III. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1. Tipo y diseño de investigación

3.1.1. Tipo de investigación

Observacional: ya que no existió intervención directa de los investigadores en una o más variables que modifiquen las muestras; los datos reflejan la evolución natural de los eventos.

Descriptivo: 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.

3.1.2. Diseño de investigación

La equivalencia farmacéutica de los medicamentos multifuentes se realizó en base a la Farmacopea de los Estados Unidos USP 41. Por lo que los investigadores analizaron un lote del medicamento innovador Tegretol, un lote del multifuente de marca, además de un lote de dos medicamentos multifuentes genéricos de carbamazepina que se expenden en cercado de Lima. Se analizó al producto considerado como innovador Tegretol, referente de la investigación, medicamento solicitado a droguería DECO S.A. Las tabletas multifuentes a evaluar fueron adquiridas en boticas y farmacias locales se les asignaron un código de identificación (CBZ1, CBZ2, CBZ3) y al medicamento innovador como CBZ0, el costo de la adquisición de los medicamentos y los ensayos fueron asumidos por los investigadores.

3.2. Muestra

La muestra estuvo constituida por 100 tabletas de carbamazepina 200 mg de diferentes multifuentes. La adquisición del producto se realizó en establecimientos legalmente constituidos con autorización sanitaria en presencia del director técnico del establecimiento.

Tabla 2. Muestras de tabletas innovador y tabletas multifuentes de carbamazepina 200 mg

CÓDIGO	NOMBRE	LABORATORIO	LOTE	FECHA DE VENCIMIENTO	CONCENTRACION
CBZ0	TEGRETOL	NOVARTIS	20082A	Ago-21	200 mg
CBZ1	CARBATROL	IQ FARMA	1063667	Jun-20	200 mg
CBZ2	CARBAMAZEPINA	FARMINDUSTRIA	10940401	NOV -20	200 mg
CBZ3	CARBAMAZEPINA	MEDROCK	102148	Feb-21	200 mg

3.3. Criterio de inclusión y exclusión

3.3.1. Criterio de inclusión

- Tabletillas de Carbamazepina de 200 mg multifuentes genéricas en marzo – abril 2018.
- Tabletillas de Carbamazepina de 200 mg multifuente comercial en marzo – abril 2018.

3.3.2. Criterio de exclusión

- Distintas concentraciones y formas farmacéuticas de carbamazepina que no corresponden a las muestras de estudio.
- Tabletillas dañadas, rotas y signos de abrasión que sufrieron durante el ensayo.

3.4. Metodología

Su desarrollo de la presente tesis se basó en los estándares de la farmacopea de Estados Unidos de América USP 41 para valoración por HPLC. Además de la farmacopea Argentina (FA-ANMAT-7ma Ed) y farmacopea de Estados Unidos Mexicanos (FEUM).

Preparación de las muestras.

Las muestras se seleccionaron con los siguientes criterios:

- Pertenecer a un laboratorio nacional o internacional con presentación farmacéutica en tabletas de carbamazepina 200 mg
- Laboratorio certificado con buenas prácticas de manufactura (BPM)

- Comercializado con denominación genérica y comercial que tenga el IFA.
- Registro sanitario vigente.

Aspectos técnicos, se constató en los medicamentos seleccionados los siguientes datos: fecha de vencimiento, características físicas, registro sanitario y excipientes.

Valoración del contenido por HPLC

- **EQUIPO** : Cromatógrafo líquido de alta performance (Agilent 1100)
- **COLUMNA** : CN (L10); 250 x 4.6mm, 7µm.
- **SISTEMA** : Isocrático
- **LONGITUD DE ONDA** : 230 nm
- **FLUJO** : 1.5 mL/min.
- **VOLUMEN DE INYECCIÓN** : 10 µL
- **TEMPERATURA** : 25°C

Descripción

a) Preparación de la Fase Móvil:

Preparar una mezcla de 850 mL de agua purificada, 120 mL de metanol y 30 mL de tetrahidrofurano, a esta solución añadir 0.22 mL de ácido fórmico, mezclar, luego adicionar 0.5 mL de trietilamina, y homogenizar. Filtrar utilizando membranas de PVDF de 0,45 µm de tamaño de poro y desgasificar.

b) Solución Diluyente:

Preparar una mezcla de metanol y agua en la proporción (50:50), homogenizar y dejar equilibrar a temperatura ambiente.

c) Solución Estándar de Carbamazepina:

Pesar con exactitud aproximadamente 50 mg de carbamazepina estándar de referencia y transferir a una fiola de 25 mL, disolver con metanol, sonicar si es necesario, llevar a volumen con el mismo solvente y homogenizar. Transferir 5 mL

de la solución anterior a una fiola de 50 mL y llevar a volumen con solución diluyente y homogenizar. Se obtiene una solución cuya concentración final es: 0,2 mg de carbamazepina por mL. Filtrar usando membrana de PVDF de 0,45 µm.

d) Preparación de la Muestra:

Pesar con exactitud aproximadamente 90 mg de muestra (o el equivalente a 50 mg de carbamazepina, usar la muestra pulverizada en un mortero), y transferir a una fiola de 25 mL, agregar 30 mL de metanol, sonicar por 15 minutos (hasta dispersar el polvo), luego dejar enfriar a temperatura ambiente, llevar a volumen con metanol, homogeneizar y dejar sedimentar. Transferir 5 mL de la solución anterior a una fiola de 50 mL y llevar a volumen con solución diluyente, homogeneizar. Se obtiene una solución cuya concentración final es: 0,2 mg de carbamazepina por mL. Filtrar usando membrana de PVDF de 0,45 µm.

Cálculos:

- **Factor de calibración del Estándar de Carbamazepina:**

$$F St = \frac{Peso St}{25} \times \frac{5}{50} \times \frac{Pot St}{100}$$

Dónde:

Peso St : Peso del estándar en miligramos.

Pot St t/c: Potencia del estándar tal cual.

- **Factor de dilución de la muestra**

$$F Mp = \frac{25}{Peso Mp} \times \frac{50}{5} \times PP$$

Dónde:

Peso Mp: Peso de la muestra en miligramos.

PP : Peso promedio por tableta, sobre el cual se reporta el contenido del principio activo.

- **Determinación del contenido de Carbamazepina por tableta recubierta:**

$$\frac{\text{mg de carbamazepina}}{\text{tabletas recubiertas}} = \frac{\text{Área Mp}}{\text{Área St}} \times F_{St} \times F_{Mp}$$

Dónde:

Área Mp: Área de la muestra.

Área St : Área del estándar.

Aptitud del sistema:

La prueba de aptitud del sistema es una parte integral de los procedimientos de cromatografía líquida. Se emplea para verificar que la resolución y la reproducibilidad del sistema cromatográfico son adecuadas para el análisis a realizar. Las pruebas se basan en el concepto de que el equipo, el sistema electrónico, las operaciones analíticas y las muestras a analizar constituyen un sistema integral que puede evaluarse como tal. La aptitud del sistema se evalúa a través de inyecciones repetidas de una solución estándar, las cuales se comparan para determinar si cumplen con los requisitos de precisión, se emplean los datos de cinco inyecciones repetidas.

Los parámetros cromatográficos a evaluar, así como sus respectivos criterios de aceptación se detallan en la siguiente tabla:

PARÁMETRO DE ADECUACIÓN	CRITERIO DE ACEPTACIÓN
Reproducibilidad de los tiempos de retención	RSD: No es más de 1,0 %
Reproducibilidad de las áreas	RSD: No es más de 2,0 %

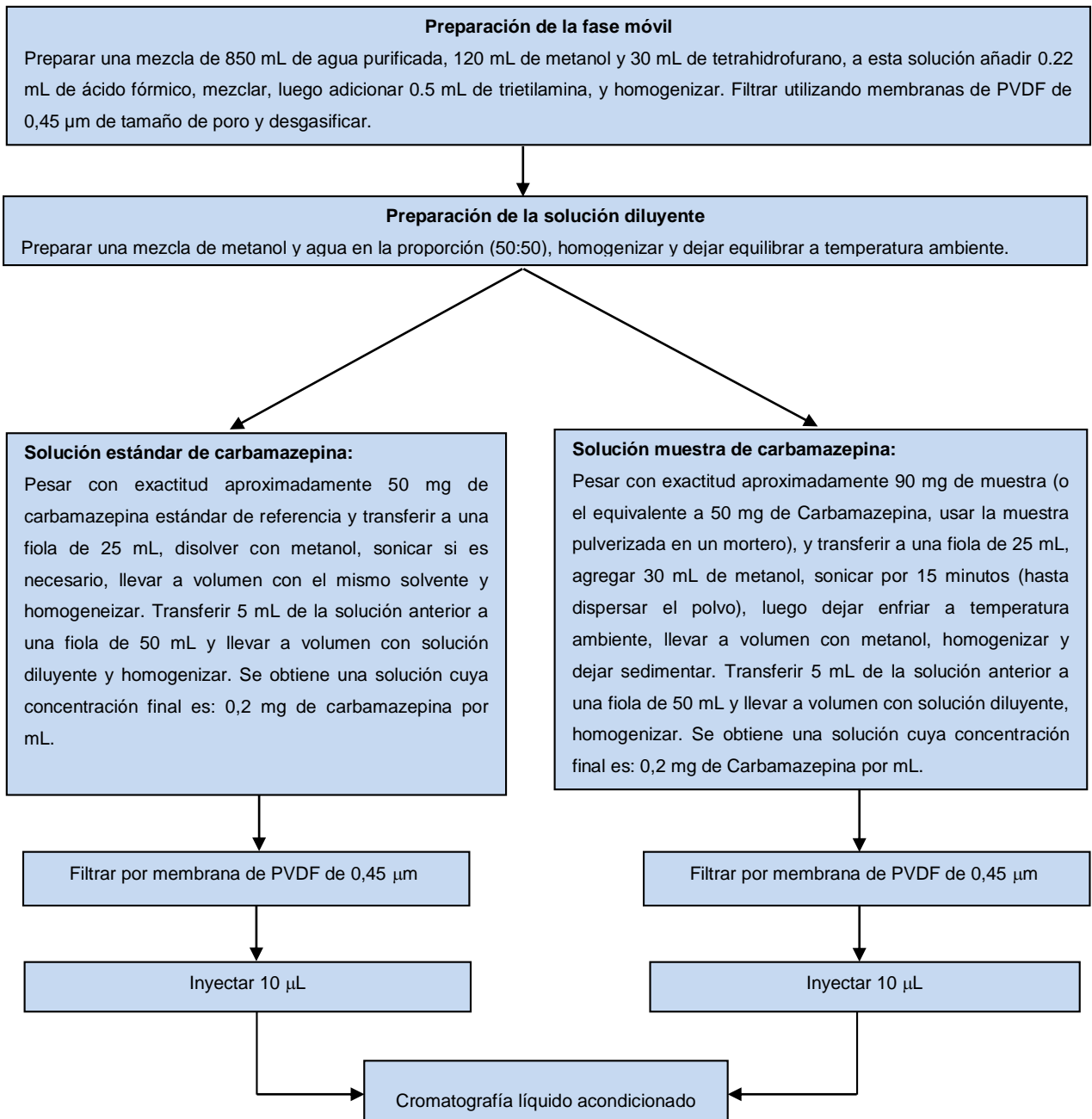


Figura 1. Diagrama de flujo del método analítico

A. Uniformidad de masa

Procedimiento.

Se pesaron en forma individual veinte tabletas intactas, de cada lote de los medicamentos multifuentes más el innovador en una balanza analítica de tres dígitos, teniendo cuidado de conservar la identidad de cada unidad. Se ingresaron en la hoja de cálculo el peso de cada tableta para obtener el promedio en porcentaje para cumplir con el valor de aceptación. Con % de desviación con respecto a la masa media de 7,5 %.²⁸

Aparato: Balanza analítica de buena sensibilidad y alta linealidad⁴².

Interpretación de resultados: Peso Promedio 80 mg o menos 10 % de desvió del peso declarado. Peso promedio Entre 80 y 250 mg 7,5 % de desvió del peso declarado. Peso promedio más de 250 mg 5 % de desvió del peso declarado⁴².

B. Determinación de dureza

Procedimiento.

Se usaron 20 tabletas de cada lote de multifuentes y el innovador y se colocaron de manera independiente una tableta entre los brazos del durómetro para aumentar la presión y producir la ruptura. Se realizaron la medición sobre 20 tabletas, teniendo la precaución de eliminar todos los fragmentos de las tabletas antes de cada determinación. Se orientaron las tabletas respetando la altura o corona en la misma dirección con respecto a la aplicación de la fuerza sobre los bordes. Los resultados se expresaron como el valor promedio, el máximo y el mínimo de las fuerzas medidas expresadas en Newton⁴².

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

Interpretación de resultado: El valor promedio corresponde a la sumatoria entre lo mínimo y máximo de fuerzas expresadas en newton⁴².

C. Determinación de friabilidad

Procedimiento.

Se colocaron en el interior del tambor del friabilizador 2 grupos de 10 tabletas de cada lote de multifuentes libres de polvo, a las cuales se les determinó con exactitud su peso promedio inicial antes de la prueba. Una vez cerrada la tapa del tambor, se hizo girar éste a 25 ± 1 rpm durante 4 min. Las unidades se deslizaron, rodaron e impactaron entre sí y con las paredes del tambor por la acción de vertido del deflector con cada giro del tambor. Después del ciclo de rotaciones las unidades de tabletas se pesaron y presentaron pérdidas de masa por astillamiento o abrasión correspondiente a un peso promedio no mayor que 1.0 %⁴².

Aparato: Se debe destacar las directrices de la USP, y la farmacopea argentina en la que destacan el diámetro interno de 286 mm con una profundidad aproximada de 39 mm, con superficies internas libre de porosidad. Además de que una de las caras del tambor es transparentes para facilitar el análisis visual y una apertura para introducir las tabletas a ensayar a una frecuencia de “movimiento rotatorio de aproximadamente 25 rpm”. Por lo que, en cada vuelta de tambor, las tabletas ruedan o se deslizan y caen desde una altura de aproximadamente 130 mm” (ANMAT)⁴².

Interpretación de los resultados: cuando la pérdida de peso es menor al 1 % el ensayo se realiza por única vez, sin embargo. (FA-ANMAT) Si la “pérdida de peso es mayor a 1 %, repetir el ensayo dos veces” por lo que se calcula el promedio de las tres determinaciones. Son aceptables cuando la pérdida de peso de las tabletas es máxima al 1 %⁴².

D. Desintegración de multifuentes de carbamazepina

Procedimiento.

Se colocaron 01 tableta en cada uno de los 6 tubos de la canastilla para luego sumergir en el equipo en medio de pH, a una temperatura permanente de $37 \pm 2^\circ$. Luego se midió el tiempo de desintegración en caso de que 1 ó 2 tabletas no se desintegran completamente, se repitió la prueba con 12 tabletas adicionales.

El requisito se cumple de un total de 18 tabletas ensayadas, por lo menos 16 deben desintegrarse completamente” (FEUM). Y se repite el procedimiento para las tres soluciones de pH, y buffer⁴².

Aparato: Las características y dimensiones del equipo en la que se utilizó en los ensayos corresponden a la normativa de la (FEUM) la canastilla utilizada en la prueba, la cual se habrá de insertar en un vaso de fondo plano que tendrá el fluido de prueba. La canastilla es la parte principal del aparato y está constituida por un ensamblaje rígido que soporta 6 tubos cilíndricos de vidrio. Los tubos se mantienen verticales mediante su acoplamiento a dos placas, separadas y superpuestas, atravesadas cada una por seis orificios que darán soporte a igual número de tubos. Los orificios son equidistantes del centro de la placa e igualmente espaciados entre ellos.

El número de desplazamientos completos de la canastilla de descenso y ascenso, es de 28 a 32 ciclos por minuto. Por otro lado, un dispositivo adecuado mantiene la temperatura del sistema que contiene el fluido de prueba entre 35 y 39°C.

Interpretación del resultado: transcurrido el tiempo las tabletas deben haberse desintegrado completamente, si esto no sucede con una o dos unidades repetir la prueba con otras 12; de un total de 18 tabletas ensayadas, por lo menos 16 deben desintegrarse completamente. (FEUM)⁴².

3.5. Instrumentos y procesamiento de recolección de datos

3.5.1. Técnica

Las técnicas usadas en laboratorio se basan en estándares de la Farmacopea Americana USP 41 para peso, desintegración y valoración de principio activo. Farmacopea Argentina (FA-ANMAT- 7ma Ed), para friabilidad y dureza de comprimidos, Farmacopea de Estados Unidos Mexicanos (FEUM) las cuales fueron aplicados al medicamento innovador y multifuentes; respetando las especificaciones técnicas del medicamento innovador.

El procedimiento de los análisis se realizó en el laboratorio de la universidad Norbert Wiener. Los instrumentos fueron proporcionados por el área de material didáctico de la misma universidad.

3.5.2. 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, desviación estándar y coeficiente de variación. Además, se construyó tablas y gráficos.

3.5.3. Materiales, equipos y reactivos

Equipos y materiales:

- Balanza Analítica
- Friabilizador de 1 tambor
- Durómetro de una sola cámara
- Desintegrador de 6 cilindros
- Probetas, PHmetro

Reactivos:

- Solución Ácido clorhídrico 0.1N
- Hidróxido de sodio de 18 g.
- Fosfato Monobásico de potasio
- Ácido fosfórico 20 %.
- Ácido acético glacial 37 %
- Agua destilada
- HCl 36.5-38 %

Tabla 3. Aspectos técnicos de los medicamentos en estudio.

CODIGO	NOMBRE	LABORATORIO	LOTE	FECHA DE VCTO	EXCIPIENTES
CBZO	TEGRETOL	NOVARTIS	E20882A	08/21	Sílice coloidal anhidra, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa de sodio.
CBZ1	CARBATROL	IQFARMA	1063667	06/20	No muestra excipientes
CBZ2	CARBAMAZEPINA	FARMAINDUSTRIA	EE04212	11/20	No muestra excipientes
CBZ3	CARBAMAZEPINA	MEDROCK	102148	02/21	No muestra excipientes

En la **Tabla 3.** Muestra las diferentes marcas comerciales y genéricas de carbamazepina de 200 mg en tabletas con registro sanitario vigente.

Tabla 4. Especificaciones técnicas de comprimidos innovador Tegretol de 200 mg – laboratorio Novartis

ANÁLISIS	ESPECIFICACIONES
Apariencia (forma)	Tabletas circulares biconvexas
Color	Blanco o blanco invierno
Tamaño	10.00 mm (± 0.5)
Espesor (ancho)	4.2 mm (± 0.5)
Peso	$0.320 \pm 7,5\%$ (para tabletas)
Dureza	2 - 2.5 kg-F
Desintegración	< de 30 minutos
Friabilidad	< 1.5% en peso

Fuente: USP – 41 Farmacopea de los Estados Unidos de América

En la **Tabla 4.** Muestra las especificaciones técnicas del medicamento innovador Tegretol de 200 mg, el cual servirá de control para la realización de los ensayos con los diferentes multifuentes. Mediante un estudio comparativo con estos valores se determinará la equivalencia.

IV. RESULTADOS

Tabla 5. Características físicas de las tabletas del innovador Tegretol y los multifuentes de carbamazepina de 200 mg.

CARACTERÍSTICAS FÍSICAS	TREGRETOL 200 mg NOVARTIS (n) tab.	CARBATROL 200 mg tab. IQFARMA (n) tab.	CARBAMAZEPINA 200 mg tab. FARMINDUSTRI A (n) tab.	CARBAMAZEPINA 200 mg tab. MEDROCK (n) tab.
Apariencia (forma)	Comprimidos circulares biconvexas	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE
Color	Blanco o blanco invierno	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE
Tamaño	10,00 mm (±0.5)	10,9 mm NO CUMPLE	11,01 mm NO CUMPLE	10,8 mm NO CUMPLE
Espesor (ancho)	4,2 mm (±0.5)	5,1 mm NO CUMPLE	4,8 mm NO CUMPLE	4,9 mm NO CUMPLE
Peso	0,320 ± 7.5% (para tabletas)	0,316 g CUMPLE	0,344 g CUMPLE	0,343 g CUMPLE

n = 20; tab = tabletas.

En la **Tabla 5.** Se observa que las tabletas multifuentes de carbamazepina tanto genérico como de marca cumplen en tres características físicas (apariencia, color y peso) comparado con las tabletas del innovador (Tegretol). Y no cumplen en tamaño y espesor.

Tabla 6. Uniformidad de masa de tabletas innovador (Tegretol) vs multifuentes.

MASA	TREGRETOL 200 mg NOVARTIS (n) tab.	CARBATROL 200 mg tab IQFARMA (n) tab.	CARBAMAZEPINA 200 mg tab FARMINDUSTRIA (n) tab.	CARBAMAZEPINA 200 mg tab MEDROCK (n) tab.
Media (\bar{X})	0,297g	0,316g	0,345g	0,344g
Desviación estándar (σ)	0,002	0,002540	0,004916	0,007166
Coefficiente de variación (Cv)	0,007	0,00802	0,0142	0,02083
	0,70%	0,80%	1,42%	2.08%

n = 20; tab = tabletas.

En la **Tabla N°6** nos muestra que el innovador (Tegretol) presenta un promedio de uniformidad de mesa de 0,297 g. De las tabletas multifuentes, el de mayor masa es del Laboratorio Farminindustria con una masa con 0,345 g. Esta representa una diferencia del 7.5% del valor reportado en las especificaciones técnicas del innovador.

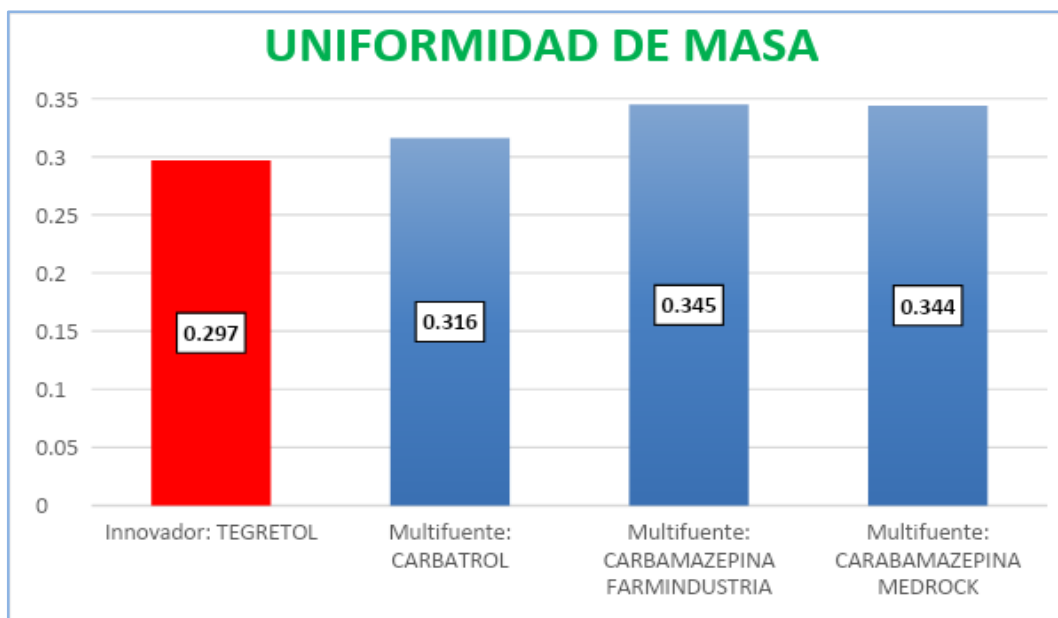


Figura 2. Uniformidad de masa de tabletas innovador vs multifuentes.

Tabla 7. Dureza de las tabletas innovador (Tegretol) vs tabletas multifuentes

DUREZA	TREGRETOL 200 mg NOVARTIS (n) tab.	CARBATROL 200 mg tab IQFARMA (n) tab.	CARBAMAZEPINA 200 mg tab FARMINDUSTRIA (n) tab.	CARBAMAZEPINA 200 mg tab MEDROCK (n) tab.
Media (\bar{X})	30.27 (Psi)	30.02 (Psi)	34.28 (Psi)	32.86 (Psi)
Desviación estándar (σ)	0.49	2.17	0.75	1.79
Coefficiente de variación (Cv)	0.016	0.072	0.021	0.054
	1.62 (%)	7.23 (%)	2.19 (%)	5.45 (%)

n = 20; tab = tabletas.

En la **Tabla 7.** Nos muestra que el promedio del medicamento innovador (Tegretol) presenta una dureza de 30.27 Psi (2.12 kg/F), frente a los medicamentos multifuentes genéricos y multifuentes de marca. La muestra que alcanzo mayor dureza es del laboratorio Farminindustria con un 34.28 Psi (2.39kg/F).

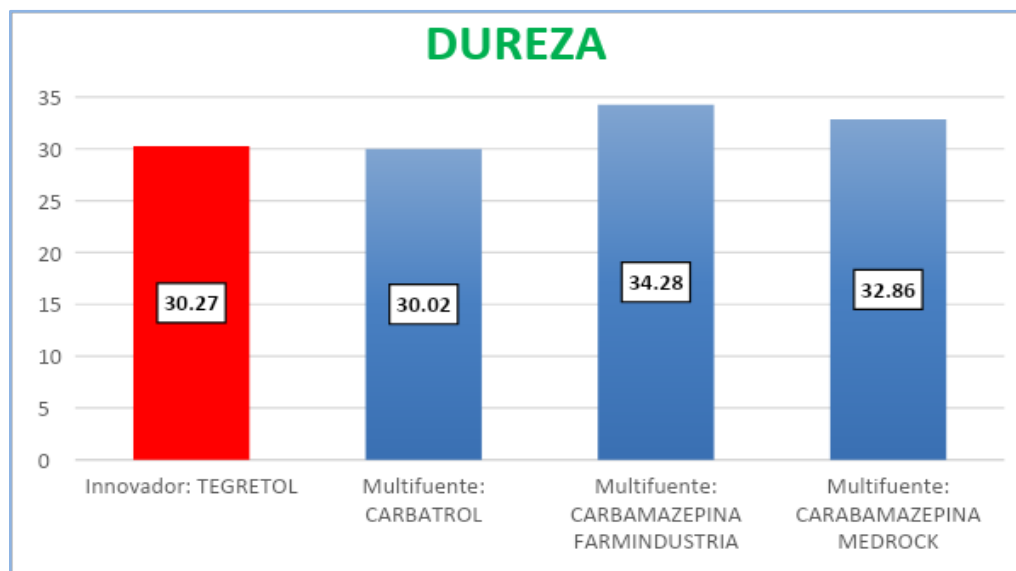


Figura 3. Promedio de dureza de tabletas innovador vs tabletas multifuentes (Psi)

Tabla 8. Friabilidad de tabletas innovador (Tegretol) vs tabletas multifuentes.

FRIABILIDAD	Peso inicial de (n) tab. en g	Peso final de (n) tab. en g	Friabilidad (Porcentaje de aceptación < 1%)
TEGRETOL 200 mg tab.	5.643	5.619	0.425
CARBATROL 200 mg tab.	6.327	6.298	0.458
CARBAMAZEPINA 200 mg tab. LAB. FARMINDUSTRIA	6.908	6.877	0.449
CARBAMAZEPINA 200 mg tab. LAB. MEDROCK	6.895	6.859	0.522

n = 20; tab = tabletas; g = gramos

En la **Tabla 8.** Nos muestra que las tabletas del medicamento innovador (Tegretol) y los multifuentes genéricos y de marca presentan un porcentaje de aceptación menor al 1%. Por lo tanto, cumplen con las especificaciones técnicas del medicamento innovador.

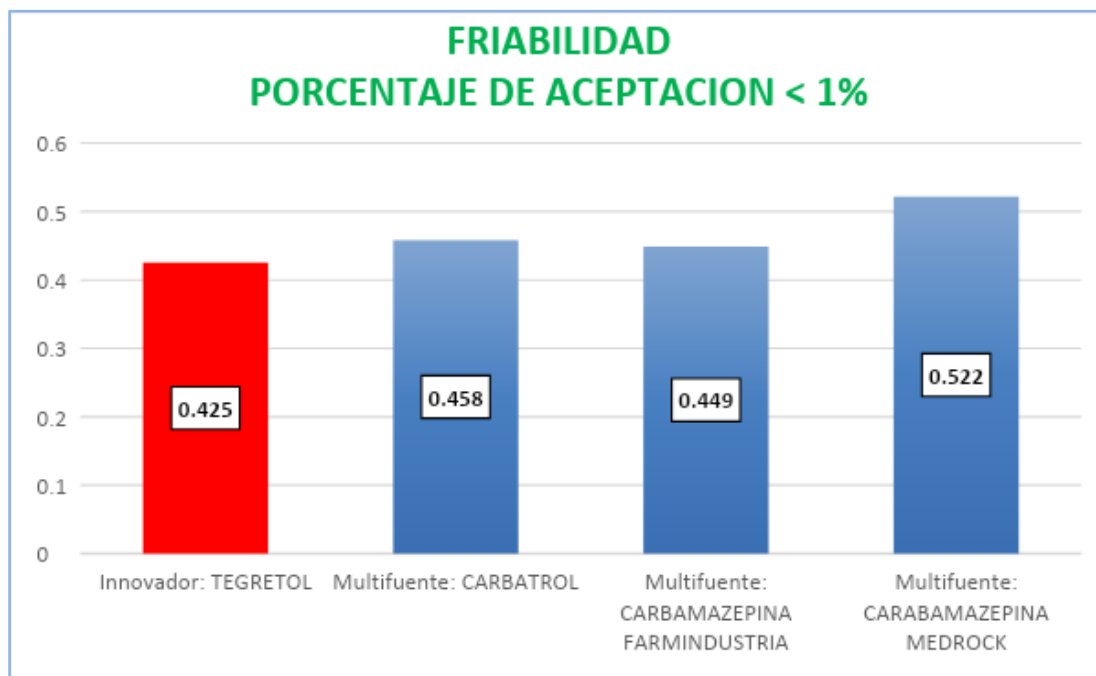


Figura 4. Promedio de friabilidad de tabletas innovador (Tegretol) vs multifuentes.

Tabla 9. Prueba de velocidad de desintegración innovador (Tegretol) vs tabletas multifuentes.

Multifuentes	Tiempo de Desintegración en segundos
TEGRETOL 200 mg tab.	00:00:25
CARBATROL 200 mg tab.	00:00:55
CARBAMAZEPINA 200 mg tab. LAB. FARMINDUSTRIA	00:01:05
CARBAMAZEPINA 200 mg tab. LAB. MEDROCK	00:01:25

En la **Tabla 9.** Se muestra que el innovador (Tegretol) es el más rápido en desintegrarse en (00:00:25) frente a las tabletas multifuentes, siendo las tabletas del laboratorio Medrock las que más tardaron en desintegrarse en (00:01:25).

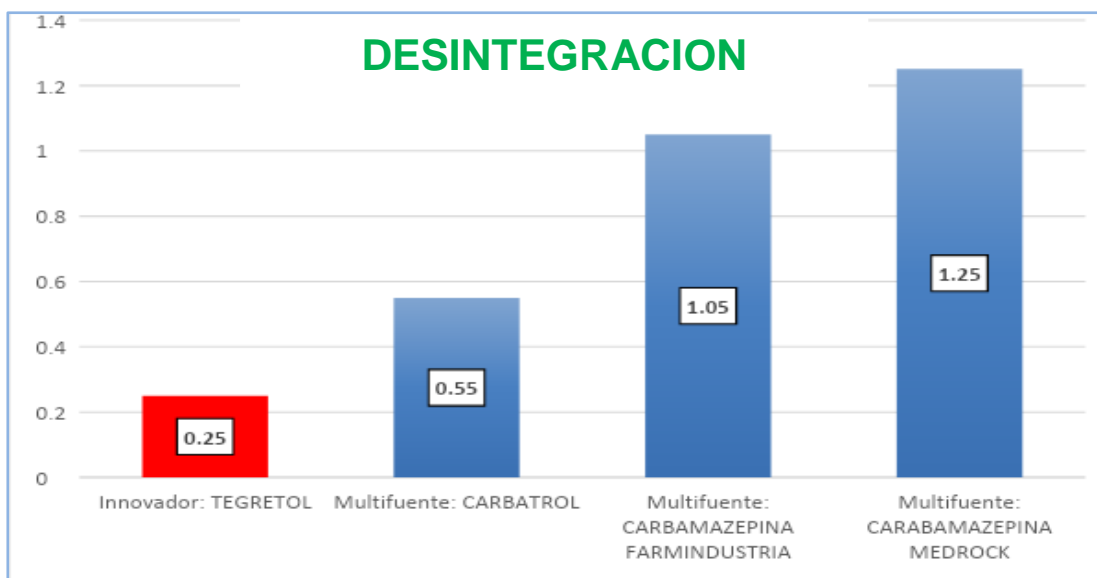


Figura 5. Desintegración de tabletas innovador (Tegretol) vs multifuentes.

Tabla 10. Valoración de carbamazepina en carbamazepina 200 mg tabletas

MULTIFUENTES	VALORACION 92.0% a 108.0%	MUESTRAS	CONCENTRACION (mg/tab)	PROMEDIO (mg/tab)
TEGRETOL 200 mg Tabletas	99.2	MUESTRA1	199.14487	198.4
		MUESTRA2	197.64156	
CARBATROL 200 mg Tabletas	99.3	MUESTRA1	199.16692	198.6
		MUESTRA2	198.10283	
CARBAMAZEPINA 200 mg tabletas FARMINDUSTRIA	99.7	MUESTRA1	200.39272	199.3
		MUESTRA2	198.26869	
CARBAMAZEPINA 200 mg tabletas MEDROCK	98.2	MUESTRA1	195.62876	196.4
		MUESTRA2	197.26097	

En la **Tabla 10.** Nos muestra los resultados obtenidos para valoración de carbamazepina 200 mg tabletas por HPLC; de las multifuentes analizadas, obtuvimos para nuestro producto de referencia, tegretol 200 mg un valor de 198.4 mg/tab (99.2%), para Carbatrol 200 mg 198.2 mg/tab (99.3%), carbamazepina 200 mg (Farindustria) 199.3 mg/tab (99.7%) y carbamazepina 200 mg (Medrock) 196.4 mg/tab (98.2%). Estos resultados fueron obtenidos según la técnica USP 41 para valoración de carbamazepina en tabletas, página 759-76.

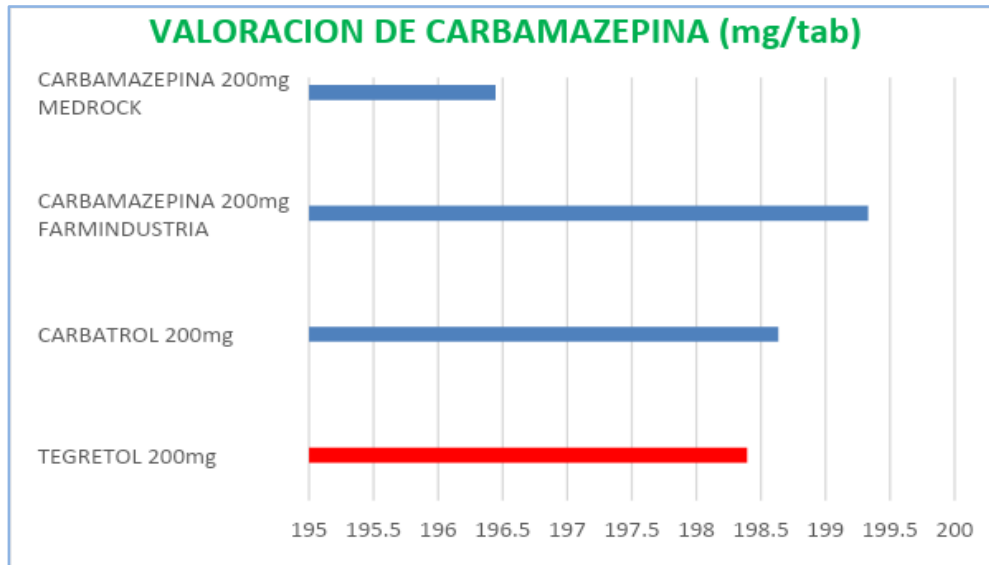


Figura 6. Valoración de carbamazepina en carbamazepina 200 mg tabletas, expresado en mg/tab.

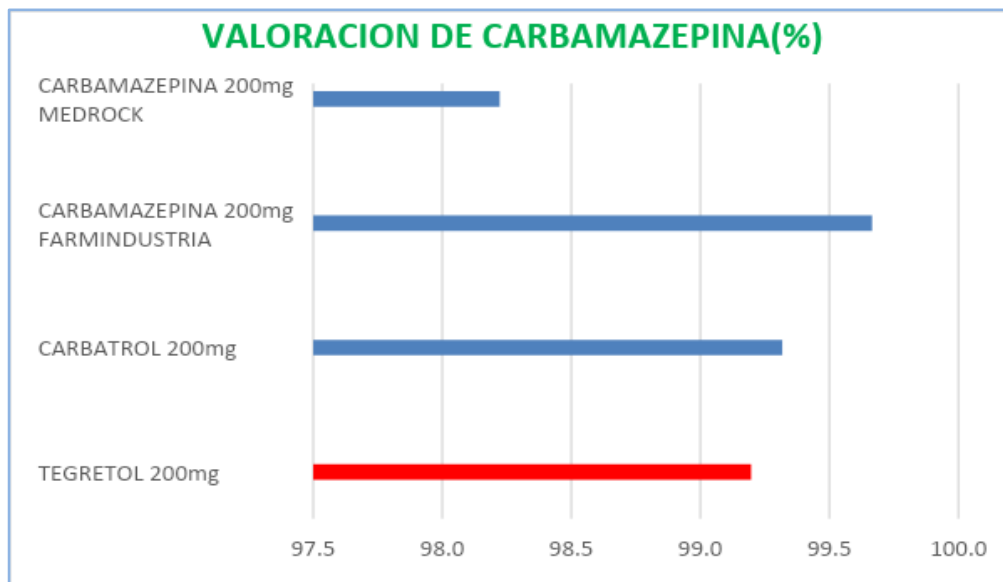


Figura 7. Valoración de carbamazepina en carbamazepina 200 mg tabletas, expresado como porcentaje (%)

V. DISCUSIÓN

A partir de los resultados encontrados aceptamos la hipótesis general que los medicamentos multifuentes genéricos y de marca de carbamazepina 200 mg tabletas disponibles en mercado de Lima son equivalentes farmacéuticos con el medicamento innovador Tegretol 200 mg. Estos resultados guardan relación con lo que sostiene **Ramírez G. J. (2014)**. Que, al realizar las pruebas fisicoquímicas de anticonvulsivantes en fármacos comerciales y genéricos con carbamazepina en Ecuador, presentaron que dichos medicamentos son equivalentes farmacéuticos, por otro lado, **Ruiz D. (2017)** En los estudios de calidad y bioequivalencia de medicamentos multifuentes de metformina 850 mg tabletas concluye que los medicamentos multifuentes genéricos y de marca cumplen con los parámetros de calidad especificado en la USP38, Pero no son bioequivalentes frente al medicamento innovador²². Los resultados de equivalencia farmacéutica concuerdan con los autores más no, los estudios de equivalencia terapéutica en la presente tesis.

Entre las limitaciones de la investigación fue encontrar estudios de equivalencias farmacéuticas de carbamazepina con periodos menores a 5 años de antigüedad. Los resultados obtenidos en el presente estudio demostraron: Para los medicamentos multifuentes peso promedio de $(0.32 \pm 7.5 \% \text{ g})$, en la prueba de dureza valor aceptable de $(2 - 2.5 \text{ kg/F})$, la desintegración evidenció un tiempo menor a los 30 minutos, asimismo la friabilidad fue menor al 1.5 %, la valoración de principio activo por HPLC osciló entre el 98.2 a 99.7 %. Valores aceptables para la USP-41. $(92 \% -102 \%)$ de la cantidad declarada. En los ensayos Fisicoquímicos no siempre se obtienen valores deseados como se plantea en las hipótesis, el caso de **Msc. Osorio. M. (2015)** demuestra tal observación cuando determinó la bioequivalencia de cinco medicamentos comerciales de tabletas de ácido acetilsalicílico 100 mg disponibles en el mercado colombiano y evaluaron las características físicoquímicas y biofarmacéuticas de las tabletas, tales como variación de peso, dureza, desintegración, test y perfil de disolución, valoración del ingrediente farmacéuticamente activo por HPLC, según lo establecido en la USP-37. En los

resultados de valoración de principio activo las muestras de lote E1, E2, mostraron el 85.4 % +/- 3.5 %, inferior a (90-110 %) del USP-37 lo cual incumple los valores aceptables para la USP-37. También **Jiménez R.A. (2019)**. Comparó los parámetros de calidad de las tabletas de atenolol 50 mg. elaboradas por cuatro laboratorios farmacéuticos con un producto innovador en Guayaquil. Los resultados indican que el laboratorio “A “no cumple con las especificaciones que indica la USP-39 de (90-110 %), para identificación de principio activo expresado en porcentajes oscilan en 85 %, por lo que existen diferencias significativas en algunos parámetros de calidad. Estos resultados nos indican que hay medicamentos multifuentes en el mercado que tienen el mismo ingrediente farmacéutico activo con concentraciones inferiores que no cumplen con los valores establecidos en la Farmacopea y no son equivalentes Farmacéuticos.

Se observó mayor tiempo de desintegración en la carbamazepina de 200 mg de Laboratorio Medrock 00:01:25 min. Los resultados sean probablemente al uso de excipientes y manejo de procesos en su elaboración para el volumen, consistencia, estabilidad de los medicamentos en el estudio, no se pudo acceder a la información sobre los excipientes debido a que los laboratorios de medicamentos multifuentes no declaran en sus fichas técnicas ni insertos para un trazado adecuado de los mismos.

En nuestro País hay escasos estudios públicos de equivalencia Farmacéutica el reglamento que norma la intercambiabilidad de medicamentos recién empezó el 16 de marzo del 2019 en referencia al D.S N° 024-2018-SA además que a la fecha del 9 de julio del 2020 solo existen 03 fármacos que han demostrado ser intercambiables según portal de la DIGEMID. La iniciativa de los autores corresponde a que resultados de este trabajo constituyan una valiosa información para los estudiantes, autoridades sanitarias y para los pacientes que consumen los productos multifuentes e innovador la cual genera confianza en términos de calidad del medicamento mas no representan ser intercambiables o bioequivalentes.

VI. CONCLUSIONES

1. Los medicamentos multifuentes de carbamazepina 200 mg tabletas disponibles en mercado de Lima en los meses de marzo - abril 2018, son equivalentes farmacéuticos con el medicamento innovador Tegretol 200 mg.
2. Los estudios demostraron que los medicamentos multifuentes genéricos de carbamazepina 200 mg tabletas disponibles en mercado de Lima en los meses de marzo - abril 2018, son equivalentes farmacéuticos frente al innovador, puesto que cumplen con las especificaciones técnicas (USP 38-41) en función a valoración de contenido, peso, dureza, desintegración y friabilidad.
3. El medicamento multifuente comercial de carbamazepina 200 mg, disponible en mercado de Lima, es equivalente farmacéutico frente al innovador, dado que cumple con las especificaciones técnicas (USP 38-41) en función a valoración de contenido, peso, dureza, desintegración y friabilidad.

VII. RECOMENDACIONES

1. Continuar la investigación de estudio de equivalencia farmacéutica con otros medicamentos multifuentes comerciales y genéricas de carbamazepina 200 mg que se dispensan en diversos lugares del país.
2. La autoridad sanitaria (DIGEMID) debe aplicar lo más antes posible la directiva de bioequivalencia y biodisponibilidad de medicamento, el cual garantizaría que los medicamentos genéricos del mercado farmacéutico peruano sean de calidad en beneficio de los pacientes.
3. Implementar en la facultad farmacia y bioquímica de la Universidad Norbert Wiener, equipos necesarios para la realización de bioequivalencia como disolutores, equipos de cromatografía líquida de alta eficiencia HPLC y espectrometría IF.
4. Infundir en los estudiantes de Farmacia y Bioquímica, la importancia de la Equivalencia y la Bioequivalencia en la función del profesional químico farmacéutico y demostrarles que esta actividad será el futuro de la profesión farmacéutica.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Global Healthcare Trends in 2017. [citado el 20 junio 2020]. Disponible en: <https://www.bmiresearch.com/events/global-healthcare-trends-in-2017>.
2. Alafarpe: laboratorios ven oportunidades de participar en el mecanismo de Obras por Impuestos. Gestión [internet]. 2017. [citado el 20 junio 2020]; p.1. Disponible en: <https://w.w.w.gestion.pe/economia/empresas/alafarpe-laboratoriosven-oportunidades-participar-mecanismoobras-impuestos-141319>.
3. García A, Hernández C, Avendaño Sólá C. Regulación de los medicamentos genéricos: evidencias y mitos. Información Terapéutica Sistema Nacional Salud 2010; 34:71-82.
4. Quispe B. Disponibilidad y asequibilidad de medicamentos genéricos en oficinas farmacéuticas en el distrito de Ayacucho al mes de diciembre del 2016. [Tesis para optar el grado de Químico Farmacéutico]. Ayacucho: Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga; 2016. Disponible en: http://repositorio.unsch.edu.pe/bitstream/handle/UNSCH/2324/TESIS%20Far479_Qui.pdf?sequence=1&isAllowed=y
5. Velásquez A. Céspedes S. Malo M. Pedroza J. Zamora V. La salud hoy: Problemas y Soluciones. Católica-Centro de Negocios de la Pontificia Universidad Católica del Perú. Lima. 2015. [citado el 22 de junio 2020]. Disponible en: <http://bvs.minsa.gob.pe/local/MINSA/3443.pdf>
6. Ley N° 26842. Ley General de Salud; Artículo 33°. [En línea]. Perú: Congreso de la República; 1997. Disponible en: <http://www.minsa.gob.pe/renhice/documentos/normativa/Ley%2026842-1997%20-%20Ley%20General%20de%20Salud%20Concordada.pdf>

7. Organización Mundial de la Salud (OMS) y Health Action International (Acción Internacional para la Salud). Medir precios, disponibilidad, asequibilidad y componentes de los precios de los medicamentos [Internet]. Ecuador; 2008. [citado el 20 junio 2020.]; Disponible en: http://www.who.int/publications/list/measuring_medicine_prices.pdf
8. Arieta, A. G., Solá, C. A., & García, C. H. Medicamentos genéricos: evidencias y mitos. *Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud*. 2010; 34 (3): 71-82.
9. Ruiz D. K. Estudio de Bioequivalencia "in vitro" de tres productos genéricos (tabletas) de liberación inmediata que contienen Metformina Clorhidrato 850 mg con el medicamento innovador comercializados en Perú. [Tesis para optar el grado de Químico Farmacéutico]. Lima: Universidad Peruana Cayetano Heredia; 2017. Disponible en:
http://repositorio.upch.edu.pe/bitstream/handle/upch/1023/Estudio_RuizDePaz_Katrin.pdf?sequence=1&isAllowed=y
10. Huatuco A., Guillen S. Equivalencia farmacéutica de medicamentos multifuentes de sildenafil 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 grado de Químico Farmacéutico]. Lima: Universidad Norbert Wiener; 2017. Disponible en:
<http://repositorio.uwiener.edu.pe/xmlui/bitstream/handle/123456789/2199/TITULO%20-%20Olivia%20Patrich%20Huatuco%20Amez.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
11. Aprueban reglamento que regula la intercambiabilidad de medicamentos. diario el peruano. [publicación periódica en línea]. [citado el 30 de marzo 2019]. Disponible en : <https://busquedas.elperuano.pe/normaslegales/aprueban-reglamento-que-regula-la-intercambiabilidad-de-medi-decreto-supremo-n-024-2018-sa-1692074-1/>

12. Jiménez. R.A. 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. [internet].2017[citado 28 de agosto 2019]; Disponible en:
<https://www.amazon.com/Estudio-par%C3%A1metros-calidad-tabletas-atenolol/dp/6139433851>

13. Masías P., Gilves V. parámetros físico-químicos de omeprazol en capsulas de 40 mg entre cuatro fabricantes genéricos comercializados en la ciudad de Guayaquil Ecuador. [Tesis para optar el grado de Químico Farmacéutico]. Guayaquil: universidad de Guayaquil: 2018. Disponible en :
<http://repositorio.ug.edu.ec/bitstream/redug/36211/1/BCIEQ-T-0346%20Mac%c3%adas%20Paredes%20Paulo%20C%c3%a9sar%3b%20Gilces%20Vera%20Daniela%20Estefan%c3%ada.pdf>

14. Almeida. J. (2018). 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. [internet] Editorial: UCE. Quito. [Fecha de acceso el 15 de junio 2019]. Disponible en:
<http://www.dspace.uce.edu.ec/handle/25000/15028>

15. Masías. A. Estudio de los parámetros de calidad de las tabletas de Ciprofloxacina 500 mg genéricos, elaboradas por dos Laboratorios Farmacéuticos del Ecuador y su comparación con el Producto Innovador.Tesis. [Internet]. 2017.[Citado el 08 de marzo del 2018]. Disponible en:
<http://repositorio.ug.edu.ec/handle/redug/20139>

16. Osorio M., Mercado J. Estudio biofarmacéutico comparativo de tabletas de ácido acetilsalicílico disponibles en el mercado colombiano. Revista cubana de farmacia. [internet]. 2015. [Fecha de acceso el 20 noviembre del 2018]; 49(4):641-650. Disponible en:

<http://scielo.sld.cu/pdf/far/v49n4/far05415.pdf>

17. Mamani M. Estudio de degradación de la aspirina en tabletas de diferentes marcas comercializadas en la ciudad de La Paz en la gestión 201. Revista con Ciencia [Internet]. 2016 [citado 25 septiembre 2019];(VOL. 4):4. Disponible en: http://www.revistasbolivianas.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2310-02652016000100011&lng=es&nrm=iso
18. Ramírez G.J. Estudio de bioequivalencia in vitro de anticonvulsivantes en fármacos comerciales y genéricos con carbamazepina. [Tesis para optar el grado de bioquímico farmacéutico]. Riobamba: Escuela Superior Politécnica Chimborazo: 2014.
Disponible en:
<http://dspace.esPOCH.edu.ec/bitstream/123456789/3795/1/56T00487%20UDCTFC.pdf>
19. Alcántara. G. Equivalencia “in vitro” de dos tabletas Multifuentes de Clorhidrato de Biperideno de 2 mg. frente al comparador. [Tesis para optar el grado de Químico Farmacéutico]. Lima: Universidad Peruana Cayetano Heredia; 2019. Disponible en: http://repositorio.upch.edu.pe/bitstream/handle/upch/5968/Equivalencia_Alcantara_Guerrero_Joel.pdf?sequence=1&isAllowed=y
20. Melgar. E. Intercambiabilidad terapéutica entre atenolol genérico y el medicamento innovador Tenormin®, Lima 2017. [Internet]. CONCYTEC; [Citado el 22 de enero del 2019]. Disponible en: https://alicia.concytec.gob.pe/vufind/Record/UNSJ_4f5879d6ca78fe54571f4b0ef57ff2d8/Cite.
21. Ynca A.T. Equivalencia farmacéutica in vitro de los medicamentos multifuentes de ácido acetilsalicílico disponibles en el Perú. [Tesis para optar el grado de Químico Farmacéutico y Bioquímico]. Lima: Universidad Inca Garcilaso de la Vega; 2017. Disponible en:

http://repositorio.uigv.edu.pe/bitstream/handle/20.500.11818/1875/TESIS_ALEXIS%20TITO%20YNCA.pdf?sequence=2&isAllowed=y

22. Ruiz D. K. Estudio de Bioequivalencia "in vitro" de tres productos genéricos (tabletas) de liberación inmediata que contienen Metformina Clorhidrato 850 mg con el medicamento innovador comercializados en Perú. [Tesis para optar el grado de Químico Farmacéutico]. Lima: Universidad Peruana Cayetano Heredia; 2017. Disponible en:
http://repositorio.upch.edu.pe/bitstream/handle/upch/1023/Estudio_RuizDePaz_Katrin.pdf?sequence=1&isAllowed=y

23. Bayona C. Barrueto J. Equivalencia de perfiles de disolución de tabletas de Levofloxacino 500 mg multifuente e innovador comercializadas en Perú. [Tesis para optar el grado de bachiller en Farmacia y Bioquímica]. Trujillo: Universidad nacional de Trujillo; 2017. Disponible en:
<http://dspace.unitru.edu.pe/bitstream/handle/UNITRU/7823/Bayona%20Caballero%20Maria%20Esther.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

24. Samaniego J.W. Desarrollo y validación de una técnica analítica por HPLC para calificar la equivalencia farmacéutica in vitro de cuatro medicamentos conteniendo paracetamol, clorfenamina maleato y fenilefrina clorhidrato en tabletas [Tesis para optar el grado de Doctor]. Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2016.

25. Ramírez E. Control de calidad fisicoquímico de cápsulas de amoxicilina 500 mg + ambroxol 30 mg, realizado en el laboratorio del Centro Nacional de Control de Calidad del Instituto Nacional de Salud [Internet]. LIMA: Repositorio Institucional UNITRU; 2019 pp. 10–15. Disponible en: URI:
<http://dspace.unitru.edu.pe/handle/UNITRU/12497>

26. Marín D., Pérez L., De la Vega J., Rodríguez J., Pérez N., Ferrer D. Determinación química-analítica de Carbamazepina en un servicio antitóxico. Presentación de caso. Revista cubana de química. [Internet]. 2015. Vol. 27 N°3. (Citado el 16 de agosto del 2020). Disponible en:

http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2224-54212015000300008
27. Goodman & Gilman, Manual de farmacología y terapéutica 2ed. McGraw-Hill educación. Mecanismo de acción de la carbamazepina. México: McGraw-Hill; 2012. p. 3145-3161. pp. (1-3) (10).
28. García J, Gutiérrez V, Benavides M. Fármacos anticonvulsivantes. Uso de los Fármacos Antiepilepticos en Oncología. Málaga. p. 39. Disponible en:
<http://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/sociosyprofs/documentacion/manuales/antiepilepticos/capitulo2.pdf>
29. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. [Internet]. Ficha técnica de tegretol. [citado 13 noviembre 2018]; disponible en:
https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/56232/56232_ft.pdf
30. Farmacopea de los EE. UU. USP. XLI & NF 36. The United States Pharmacopeial Convention, Inc., Rockville, Vol. 1. MD, 2018. p .756-757.
31. ANMAT. Boletín para profesionales. 2002; Vol. X. (N°3-4). Disponible en :
http://www.anmat.gov.ar/webanmat/Publicaciones/Boletines/Profesionales/Boleprof_Agosto_2002.pdf
32. Talero Y, Medina O, Rozo W. Técnicas analíticas contemporáneas para la identificación de residuos de sulfonamidas, quinolonas y cloranfenicol. Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia. 2014, Vol. 19 (1): 11-28. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/unsc/v19n1/v19n1a01.pdf>

33. Mayorga G. Del Castillo C. Validación de una técnica de análisis por cromatografía líquida de alta eficiencia (HPLC) para cuantificar norfloxacino y fenazopiridina clorhidrato en cápsulas orales. . [Tesis para optar el grado de Químico Farmacéutico]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2010. Disponible en: https://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12672/1639/Mayorga_bg.pdf?sequence=1
34. Organización Mundial de la Salud. Acceso equitativo a los medicamentos esenciales: un marco para la acción colectiva. [Internet]. Ginebra: OMS; 2004. [citado el 13 marzo 2019]. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/es/d/Js4964s/1.html>
35. Placencia Medina, M. La bioequivalencia como requisito de calidad de los medicamentos genéricos/multifuentes: Estudio comparativo en países latinoamericanos. [Tesis para optar el título profesional de Químico farmacéutica]. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima. 2010.
36. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) Ministerio de Sanidad servicios sociales e igualdad Gobierno de España. España. [citado el 13 marzo 2019]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es>
37. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Lima 12 noviembre 2017.
38. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. (DIGEMID) Ministerio de Salud. Lima 15 de noviembre 2017. Disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe>
39. Organización mundial de la Salud (OMS) Acuerdo WHA12-40 entre la OIEA y la OMS de 28 de mayo de 1959, en [independencia.who](http://www.who.int), consultado el 26 de abril de 2019. Lima 20 de noviembre 2017.

ANEXOS

Anexo 1. Matriz de consistencia

“EQUIVALENCIA FARMACÉUTICA DE MEDICAMENTOS MULTIFUENTES DE CARBAMAZEPINA DISPONIBLES EN CERCADO DE LIMA MARZO - ABRIL 2018”

PROBLEMA GENERAL	OBJETIVO GENERAL	HIPÓTESIS GENERAL	VARIABLE INDEPENDIENTE	DIMENSIONES	INDICADORES	METODOLOGIA
¿Los medicamentos multifuentes de carbamazepina 200 mg tabletas disponibles en cercado de Lima en los meses de marzo - abril 2018 son equivalentes farmacéuticos frente al medicamento innovador Tegretol 200 mg?	Demostrar la equivalencia farmacéutica de tres medicamentos multifuentes de carbamazepina 200 mg tabletas frente al medicamento innovador Tegretol 200 mg, disponibles en cercado de Lima en los meses de marzo - abril 2018.	Los medicamentos multifuentes de carbamazepina 200mg tabletas disponibles en cercado de Lima son equivalentes farmacéuticos con el medicamento innovador Tegretol 200 mg.	Medicamentos multifuentes de carbamazepina de 200 mg	Medicamentos Genéricos multifuentes de carbamazepina Medicamento Comercial multifuente de carbamazepina	Características fisicoquímicas: -Aspecto -Peso -Determinación de la dureza -% de Friabilidad -Tiempo de Desintegración	Diseño metodológico observacional Tipo: Aplicativo, descriptivo- Nivel: Explicativo, Descriptivo
PROBLEMA ESPECIFICO	OBJETIVO ESPECIFICO	HIPOTESIS ESPECIFICA	VARIABLE DEPENDIENTE	DIMENSIONES	INDICADORES	MUESTRA:
<ul style="list-style-type: none"> ▪ ¿Los medicamentos multifuentes genéricos de carbamazepina 200 mg tabletas disponibles en cercado de Lima en los meses de marzo - abril 2018, son equivalentes farmacéuticos en los ensayos de valoración de contenido, peso, friabilidad, dureza y desintegración frente al medicamento innovador Tegretol 200 mg? ▪ ¿El medicamento multifuente comercial de carbamazepina 200 mg tableta disponible en cercado de Lima en los meses de marzo - abril 2018, son equivalentes farmacéuticos en los ensayos de valoración de contenido, peso, friabilidad, dureza y desintegración frente al medicamento innovador Tegretol 200 mg? 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Demostrar la equivalencia farmacéutica de los medicamentos multifuentes genéricos de carbamazepina 200mg tabletas disponibles en cercado de Lima con los ensayos de valoración de contenido, peso, friabilidad, dureza y desintegración frente al medicamento innovador Tegretol 200 mg. ▪ Demostrar la equivalencia farmacéutica del medicamento multifuente comercial de carbamazepina 200 mg tabletas disponibles en cercado de Lima con los ensayos de valoración de contenido, peso, friabilidad, dureza y desintegración frente al medicamento innovador Tegretol 200 mg. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Los medicamentos multifuentes genéricos de carbamazepina 200 mg tabletas disponibles en cercado de Lima son equivalentes Farmacéuticos con los ensayos de valoración de contenido, peso, friabilidad, dureza y desintegración frente al medicamento innovador Tegretol 200 mg. ▪ El medicamento multifuente comercial de carbamazepina 200 mg tabletas disponibles en cercado de Lima son equivalentes Farmacéuticos con los ensayos de valoración de contenido, peso, friabilidad, dureza y desintegración frente al medicamento innovador Tegretol 200 mg. 	Equivalencia farmacéutica	Método analítico para la cuantificación del principio activo.	Principio activo. 1. Aspectos físicos 2. peso 3. dureza 4. friabilidad 5. desintegración 6. Valoración de Principio Activo	Muestra: 100 tabletas de cada lote de tabletas multifuentes y tabletas del medicamento innovador adquiridas en Farmacias y boticas - No Cadenas Instrumentos de recolección de datos: Ficha de recolección de datos Técnica: USP-, 41 FEUM, ANMAT Instrumento: Balanza, Durómetro, Friabilizador y Desintegrador. Procesamiento y análisis de datos: Media aritmética, promedio

Anexo 2. Operacionalización de variables.

VARIABLE INDEPENDIENTE	DIMENSIONES	INDICADORES
Medicamentos multifuentes de carbamazepina 200mg tabletas	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Medicamentos Genéricos ▪ Medicamento Comercial 	Características fisicoquímicas: <ol style="list-style-type: none"> 1. Aspecto 2. Peso 3. Determinación de la dureza 4. % de Friabilidad 5. Tiempo de Desintegración 6. Valoración de principio Activo
VARIABLE DEPENDIENTE	DIMENSIONES	INDICADORES
Equivalencia Farmacéutica	Método analítico para determinación de equivalencia Farmacéutica.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Apariencia. Se evalúa la apariencia externa mediante el sentido de la vista (color, forma, tamaño). 2. Peso En (mg) miligramos mediante una balanza analítica referencia del innovador (0.320 ± 7,5%). 3. Dureza Grado de resistencia que opone las formas farmacéuticas mediante el (durómetro) referencia del innovador (2 - 2.5 kg-F o en Newton). 4. Friabilidad Grado de desgaste de forma farmacéuticas cuando es sometido a fricción en un (friabilizador) referencia del innovador (< 1.5% de peso inicial). 5. Desintegración Capacidad de desintegrarse de forma farmacéuticas en contacto con fluido a distintos niveles de pH, referencia del innovador (< de 30 min). 6.- Valoración de principio activo. Mediante el ensayo por HPLC USP-41 VER: (98-102%).

Anexo3. Recolección de datos

▪ **PRUEBA DE DUREZA**

Innovador: TREGRETOL 200 mg NOVARTIS Lote: E20882A		Multifuyente: NORMATIVE 200mg tab MKT PHARMA Lote: 1063667		Multifuyente: CARBAMAZEPINA 200mg tab FARMINDUSTRIA Lote: EE04212		Multifuyente: CARBAMAZEPINA 200mg tab MEDROCK Lote:102148	
Tabletas	Dureza (Psi)	Tabletas	Dureza (Psi)	Tabletas	Dureza (Psi)	Tabletas	Dureza (Psi)
M-01	30.6	M-01	28.9	M-01	34.0	M-01	35.0
M-02	30.4	M-02	29.5	M-02	35.0	M-02	30.8
M-03	30.6	M-03	30.1	M-03	35.0	M-03	32.5
M-04	29.6	M-04	33.5	M-04	35.0	M-04	34.2
M-05	31.4	M-05	28.5	M-05	35.0	M-05	30.5
M-06	29.8	M-06	28.8	M-06	35.0	M-06	30.5
M-07	30.2	M-07	28.4	M-07	33.5	M-07	33.5
M-08	31.0	M-08	28.9	M-08	33.0	M-08	35.0
M-09	30.0	M-09	25.9	M-09	35.0	M-09	34.5
M-10	30.1	M-10	25.8	M-10	34.0	M-10	33.5
M-11	30.0	M-11	28.9	M-11	34.5	M-11	32.5
M-12	30.0	M-12	29.9	M-12	33.5	M-12	33.5
M-13	30.0	M-13	30.8	M-13	33.5	M-13	35.5
M-14	31.0	M-14	30.9	M-14	34.0	M-14	30.5
M-15	29.8	M-15	31.0	M-15	33.5	M-15	35.0
M-16	29.7	M-16	30.8	M-16	35.0	M-16	34.2
M-17	30.6	M-17	33.0	M-17	35.0	M-17	33.0
M-18	30.1	M-18	33.2	M-18	35.0	M-18	30.5
M-19	30.7	M-19	30.4	M-19	34.0	M-19	30.5
M-20	29.8	M-20	33.2	M-20	33.0	M-20	32.0
MEDIA X	30.27 (Psi)	Dureza X	30.02 (Psi)	Dureza X	34.28 (Psi)	Dureza X	32.86 (Psi)

▪ Prueba de peso o masa

Multifuelle: TEGRETOL 200 mg NOVARTIS Lote:E20882A		Multifuelle: NORMATIVE 200mg tab MKT PHARMA Lote: 1063667		Multifuelle: CARBAMAZEPINA 200mg tab FARMINDUSTRIA Lote: EE04212		Multifuelle: CARBAMAZEPINA 200mg tab MEDROCK Lote:102148	
tabletas	peso	tabletas	peso	tabletas	peso	tabletas	peso
M-01	0.298	M-01	0.315	M-01	0.351	M-01	0.349
M-02	0.297	M-02	0.313	M-02	0.350	M-02	0.339
M-03	0.299	M-03	0.317	M-03	0.342	M-03	0.351
M-04	0.295	M-04	0.317	M-04	0.350	M-04	0.346
M-05	0.290	M-05	0.310	M-05	0.340	M-05	0.337
M-06	0.298	M-06	0.319	M-06	0.341	M-06	0.349
M-07	0.299	M-07	0.315	M-07	0.352	M-07	0.352
M-08	0.295	M-08	0.318	M-08	0.340	M-08	0.346
M-09	0.297	M-09	0.312	M-09	0.341	M-09	0.340
M-10	0.297	M-10	0.319	M-10	0.351	M-10	0.340
M-11	0.299	M-11	0.317	M-11	0.352	M-11	0.345
M-12	0.296	M-12	0.319	M-12	0.350	M-12	0.354
M-13	0.295	M-13	0.317	M-13	0.345	M-13	0.344
M-14	0.298	M-14	0.319	M-14	0.342	M-14	0.330
M-15	0.297	M-15	0.316	M-15	0.343	M-15	0.330
M-16	0.297	M-16	0.316	M-16	0.340	M-16	0.338
M-17	0.298	M-17	0.320	M-17	0.341	M-17	0.337
M-18	0.297	M-18	0.316	M-18	0.351	M-18	0.351
M-19	0.299	M-19	0.317	M-19	0.340	M-19	0.350
M-20	0.298	M-20	0.315	M-20	0.342	M-20	0.350
Peso X	0.297 (g)	Peso X	0.316 (g)	Peso X	0.345 (g)	Peso X	0.344 (g)

- Prueba de desintegración

Multifunte: TEGRETOL 200 mg NOVARTIS Lote:E20882A		Multifunte: NORMATIVE 200mg tab MKT PHARMA Lote: 1063667		Multifunte: CARBAMAZEPINA 200mg tab FARMINDUSTRIA Lote: EE04212		Multifunte: CARBAMAZEPINA 200mg tab MEDROCK Lote:102148	
tabletas	peso	tabletas	peso	tabletas	peso	tabletas	peso
M-01		M-01		M-01		M-01	
M-02		M-02		M-02		M-02	
M-03		M-03		M-03		M-03	
M-04		M-04		M-04		M-04	
M-05		M-05		M-05		M-05	
M-06		M-06		M-06		M-06	
M-07		M-07		M-07		M-07	
M-08		M-08		M-08		M-08	
M-09		M-09		M-09		M-09	
M-10		M-10		M-10		M-10	
M-11		M-11		M-11		M-11	
M-12		M-12		M-12		M-12	
M-13		M-13		M-13		M-13	
M-14		M-14		M-14		M-14	
M-15		M-15		M-15		M-15	
M-16		M-16		M-16		M-16	
M-17		M-17		M-17		M-17	
M-18		M-18		M-18		M-18	
M-19		M-19		M-19		M-19	
M-20		M-20		M-20		M-20	
PROMEDIO		PROMEDIO		PROMEDIO		PROMEDIO	

- **Prueba de friabilidad**

FRIABILIDAD	Peso inicial de (n) tab. en g	Peso final de (n) tab. en g	Friabilidad (Porcentaje de aceptación < 1%)
CBZ0	5.643	5.619	0.425
CBZ1	6.327	6.298	0.458
CBZ2	6.908	6.877	0.449
CBZ3	6.895	6.859	0.522

- **Prueba de valoración de ingrediente farmacéutico activo**

1	CBZ0	199.14487
	CBZ0	197.64156
2	CBZ1	199.16692
	CBZ1	198.10283
3	CBZ2	200.39272
	CBZ2	198.26869
4	CBZ3	195.62876
	CBZ3	197.26097

1	2	3	4
199.14487	199.16692	200.39272	195.62876
197.64156	198.10283	198.26869	197.26097

- Análisis de varianza de un factor

RESUMEN

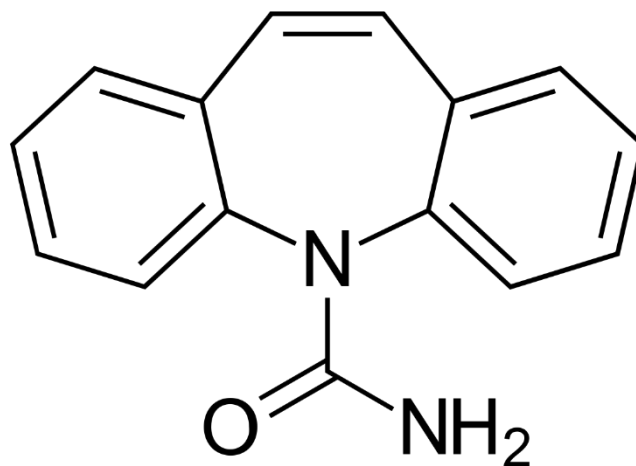
Grupos	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
		396.7864		1.1299704
1	2	3	198.393215	8
		397.2697		0.5661437
2	2	5	198.634875	6
		398.6614		2.2557517
3	2	1	199.330705	2
		392.8897		1.3320547
4	2	3	196.444865	4

ANÁLISIS DE VARIANZA

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Entre grupos	9.17087524	3	3.05695841	2.31415919	0.22	6.591382116
Dentro de los grupos	5.2839207	4	1.32098018			
Total	14.4547959	7				

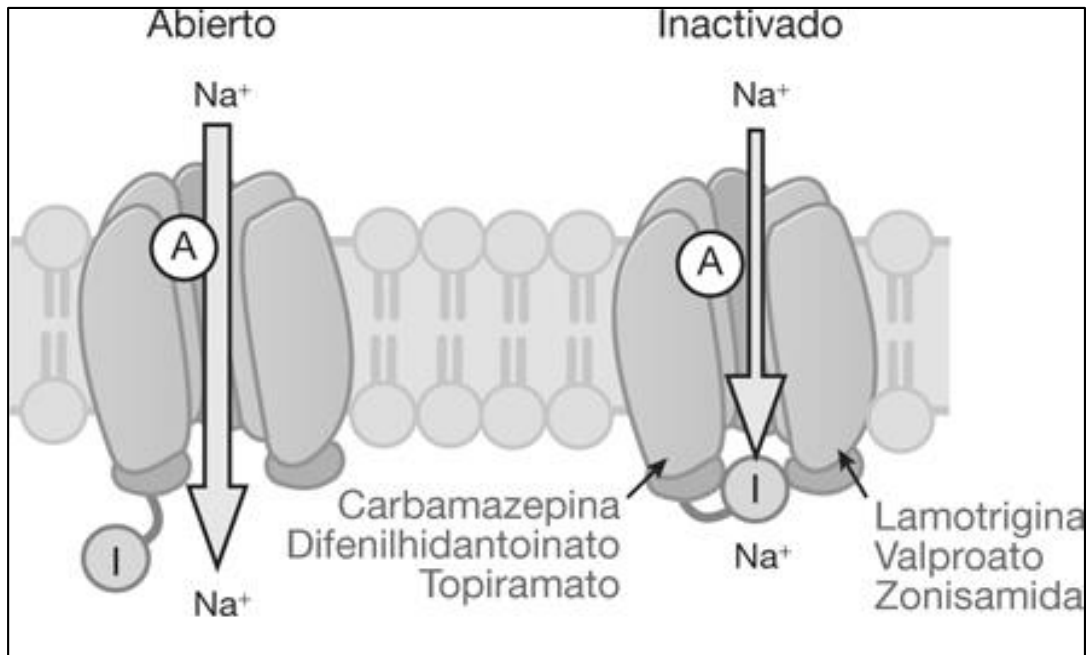
Como la probabilidad **0.22** mayor que $\alpha=0.05$, se acepta la Hipótesis nula H_0 (medias iguales)

Anexo 4. Dibujos



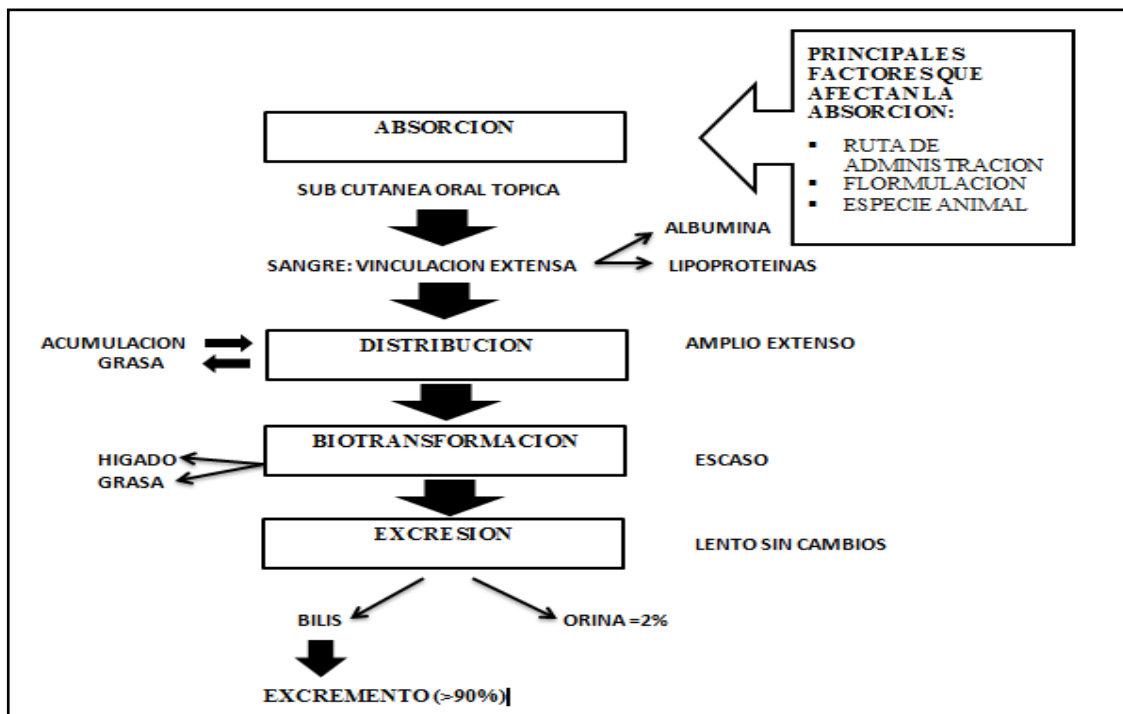
Estructura química de la carbamazepina

Fuente: Goodman & Gilman, Manual de farmacología y terapéutica 11^{va}Ed. McGraw-Hill educación. 2011



Mecanismo de acción de la carbamazepina

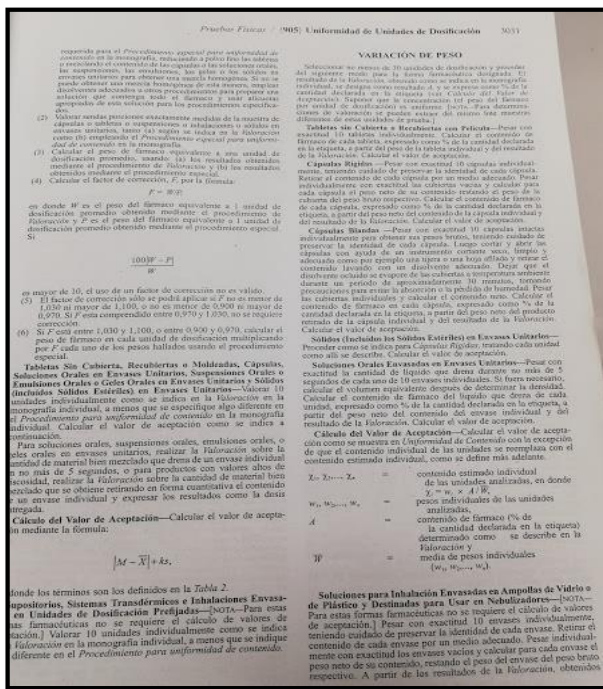
Fuente: Goodman & Gilman, Manual de farmacología y terapéutica 11^{va}Ed. McGraw-Hill educación 2011.



Farmacocinética de la carbamazepina

Fuente: Goodman & Gilman, Manual de farmacología y terapéutica 11^{va}. Ed. McGraw-Hill educación 2011

Anexo 7. Valoración USP 38



Anexo 8. Friabilidad y dureza ANMAT

1060. FRIABILIDAD Y DUREZA DE COMPRIMIDOS

Friabilidad de comprimidos

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

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

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

Interpretación de los resultados - Generalmente el ensayo se realiza una sola vez. Si la pérdida de peso es mayor a 1 %, repetir el ensayo dos veces y calcular el promedio de las tres determinaciones.

Se considera aceptable una pérdida de peso máximo de 1 %.

Para comprimidos efervescentes y masticables, pueden aceptarse especificaciones diferentes de friabilidad, ya que los mismos requieren condiciones especiales de envasado para evitar que se dañen.

Dureza de comprimidos

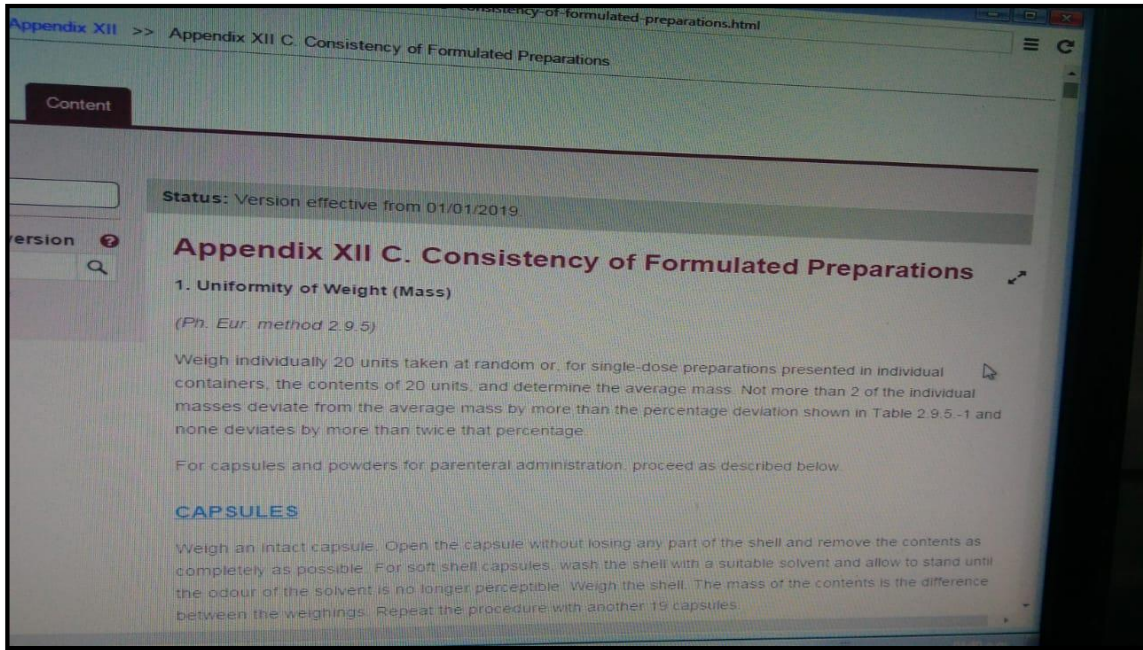
Este ensayo se emplea para determinar la dureza de los comprimidos medida por la fuerza necesaria para producir la ruptura de los mismos.

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

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

Expresar el resultado como el valor promedio, el máximo y el mínimo de las fuerzas medidas expresadas en newtons. Indicar el tipo de aparato y, cuando corresponda, la orientación del comprimido.

Anexo 9.



Anexo 10. USP 41

760 Carbamazepina / Monógrafos Oficiales USP 41

3 ml. de acetona caliente para completar la transferencia. Enjuagar el filtrado con ayuda de nitrógeno hasta 5 ml. y enfriar en un baño de hielo hasta que se formen cristales. Filtrar los cristales, lavar con 3 ml. de acetona fría y vaciar al vacío a 70° durante 30 minutos. Usar los cristales.

• B. El tiempo de retención del pico principal de la solución maestra coincide al de la solución estándar, según se muestran en la bibliografía.

VALORACIÓN

Pruebas de aceptación

Realice un análisis. Mezclar tetrahidrofurano y agua (1:2:3:83). Agregar 0,22 ml. de ácido fórmico y luego 0,5 ml. de metilamina por cada litro.

Diluyente: Metanol y agua (50:50)

Solución madre de aptitud del sistema: 0,1 mg/ml de ER Carbamazepina USP y 0,03 mg/ml de ER Compuesto Relacionado A de Carbamazepina USP en metilamina.

Solución maestra: 2 mg/ml de ER Carbamazepina USP en metanol. Se puede usar ultrasonido para facilitar la disolución.

Solución estándar: 0,2 mg/ml de ER Carbamazepina USP, a partir de solución maestra del estándar en Diluyente.

Solución muestra: Nominalmente 2 mg/ml de carbamazepina, a partir de no menos de 20 tabletas, que se prepara según se indica a continuación del polvo a un tamaño volumétrico adecuado. Agregar un volumen de metanol equivalente al 80% del volumen final de muestra, someter a ultrasonido durante 15 minutos y dejar que se enfríe a temperatura ambiente. Diluir con metanol a volumen. Pasar a través de un filtro adecuado y desechar los primeros ml. del filtrado.

Solución muestra: Nominalmente 0,2 mg/ml de carbamazepina, a partir de solución maestra de la muestra en Diluyente.

Sistema cromatográfico
(Ver Cronograma (A21), Aptitud del Sistema)

Modo: HPLC

Detector: UV 230 nm

Columna: 4,0 ó 4,6 mm x 25 cm; relleno L10 de 7 µm

Velocidad de flujo: 1,5 ml/min

Volumen de inyección: 20 µl

Tiempo de corrida: No menos de 1,6 veces el tiempo de retención de carbamazepina

Aptitud del sistema

Muestras: Solución de aptitud del sistema y Solución estándar

[Nota: Ver la Tabla 3 para los tiempos de retención relativos.]

Requisitos de aptitud

Resolución: No menos de 1,7 entre compuesto relacionado A de carbamazepina y carbamazepina, Solución de aptitud del sistema

Desviación estándar relativa: No más de 2,0%, Solución estándar

Análisis

Muestras: Solución estándar y Solución muestra

Calcular el porcentaje de la cantidad declarada de carbamazepina ($C_{17}H_{14}N_2O$) en la porción de Tabletas:

$$\text{Resultado} = (A_1/A_2) \times C_2 \times 100$$

A_1 = respuesta del pico de la Solución muestra
 A_2 = respuesta del pico de la Solución estándar

C_2 = concentración de ER Carbamazepina USP en la Solución estándar (mg/ml)

Muestras: Solución estándar y Solución muestra

Calcular la concentración (C_1) de carbamazepina ($C_{17}H_{14}N_2O$) en la muestra retirada del vaso en cada tiempo de muestreo (t):

$$\text{Resultado} = (A_1/A_2) \times C_2$$

A_1 = absorbancia de la Solución muestra
 A_2 = absorbancia de la Solución estándar
 C_2 = concentración de ER Carbamazepina USP en la Solución estándar (mg/ml)

Calcular la cantidad disuelta de carbamazepina ($C_{17}H_{14}N_2O$), como porcentaje de la cantidad declarada, en cada tiempo de muestreo (t):

$$\text{Resultado} = C_1 \times V \times (1/Q) \times 100$$

C_1 = concentración de ER Carbamazepina USP en la Solución estándar (mg/ml)
 C_2 = concentración nominal de carbamazepina en la Solución muestra (mg/ml)
Criterios de aceptación: 92,0%-108,0%

PRUEBAS DE DESEMPEÑO

• Disolución (711)

Para productos etiquetados como Tabletas masticables de 100 mg

Prueba 1: Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que cumple con la Prueba de Disolución 1 de la USP.

Medio: Agua que contenga lauril sulfato de sodio al 1% (w/v)

Aparato: 2, 75 rpm

Tiempo: 60 min

Solución estándar: ER Carbamazepina USP en Medio [Nota: Se puede usar un volumen de metanol equivalente a no más del 1% del volumen total final de Solución estándar para disolver la carbamazepina.]

Solución muestra: Porción filtrada de la solución en análisis, diluida con Medio, si fuera necesario.

Condiciones instrumentales

Modo: UV

Longitud de onda analítica: Máxima absorbancia a aproximadamente 288 nm

Análisis

Muestras: Solución estándar y Solución muestra

Calcular la cantidad disuelta de carbamazepina ($C_{17}H_{14}N_2O$) como porcentaje de la cantidad declarada:

$$\text{Resultado} = (A_1/A_2) \times C_2 \times V \times (1/Q) \times 100$$

A_1 = absorbancia de la Solución muestra
 A_2 = absorbancia de la Solución estándar
 C_2 = concentración de ER Carbamazepina USP en la Solución estándar (mg/ml)
 V = volumen de Medio, 300 ml
 Q = cantidad declarada (mg/tableta)

Tolerancias: No menos de 75% (Q) de la cantidad declarada de carbamazepina ($C_{17}H_{14}N_2O$). Usar el capítulo Disolución (711), Tabla de Aceptación 1 con las siguientes excepciones: en la etapa 5, ninguna unidad es menor que Q - 5%, en la etapa 6, ninguna unidad es menor que Q - 10%, y no más de 2 de las 24 unidades son menores que Q - 5%.

Para productos etiquetados como Tabletas de 200 mg

Prueba 2: Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que cumple con la Prueba de Disolución 2 de la USP.

Medio: Aparato 2, Solución estándar, Solución muestra y Condiciones instrumentales. Proceder según se indica en la Prueba 1

Tiempo: 15 y 60 min

Análisis

Muestras: Solución estándar y Solución muestra

Calcular la concentración (C_1) de carbamazepina ($C_{17}H_{14}N_2O$) en la muestra retirada del vaso en cada tiempo de muestreo (t):

$$\text{Resultado} = (A_1/A_2) \times C_2$$

A_1 = absorbancia de la Solución muestra
 A_2 = absorbancia de la Solución estándar
 C_2 = concentración de ER Carbamazepina USP en la Solución estándar (mg/ml)

Calcular la cantidad disuelta de carbamazepina ($C_{17}H_{14}N_2O$), como porcentaje de la cantidad declarada, en cada tiempo de muestreo (t):

$$\text{Resultado} = C_1 \times V \times (1/Q) \times 100$$

C_1 = concentración de ER Carbamazepina USP en la Solución estándar (mg/ml)
 C_2 = concentración nominal de carbamazepina en la Solución muestra (mg/ml)
Criterios de aceptación: 92,0%-108,0%

Anexo 11. Fotos

