

doi: 10.30827/ars.v62i3.15917

Artículos de revisión

Calidad Biofarmacéutica e Intercambiabilidad de Medicamentos

Biopharmaceutical Quality and Interchange of Drugs

Lennin Rodriguez-Saavedra^{1,2}  0000-0001-8377-6434

Luis Cruz-Aranda²  0000-0002-3293-6765

Claudia Cruz-Julca²  0000-0002-2912-7238

Pedro Alva-Plasencia²  0000-0002-0009-7143

¹Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina, Lima, Perú.

²Universidad Nacional de Trujillo, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Departamento de Farmacotecnia, Trujillo, Perú.

Correspondencia

Lennin Rodriguez-Saavedra
lennin.rodriguez@unmsm.edu.pe

Financiación

Sin financiación

Conflicto de intereses

Los autores dejan constancias que no existe ningún tipo de conflicto de intereses con la investigación realizada y los resultados expresados en el presente artículo.

Received: 15.09.2020

Accepted: 21.03.2021

Published: 21.06.2021

Resumen

Introducción: La industria farmacéutica que busca la aprobación para comercializar un medicamento genérico debe presentar datos que demuestren que la formulación genérica proporciona la misma calidad, eficacia y seguridad que el medicamento innovador. Por lo tanto, la mayoría de los medicamentos genéricos administrados por vía oral están aprobados en función de los resultados de uno o más estudios fisicoquímicos y biofarmacéuticos para demostrar bioequivalencia y posterior intercambiabilidad.

Objetivo: Identificar en los artículos de investigación las posibles diferencias entre las pruebas fisicoquímicas y biofarmacéuticas de bioequivalencia de medicamentos genéricos con la de sus homólogos ya comercializados.

Método: Se realizó la revisión de estudios de investigación originales, publicados desde enero del año 2003 hasta diciembre del 2019. Se consultaron 4 bases de datos Pubmed, ScienceDirect, Lilacs, Scielo. En inglés y español. Los descriptores utilizados fueron medicamento genérico, bioequivalencia, equivalencia terapéutica e intercambiabilidad, así mismo solo se seleccionaron aquellos artículos donde su forma farmacéutica de estudio fuese comprimidos.

Resultados: Se seleccionaron en total 40 artículos para su evaluación, de los cuales 19 llegaron a la conclusión de bioequivalencia, otros 19 determinaron no bioequivalencia, para 1 no existía una conclusión definitiva, mientras que en 1 estudio que evaluaba a 3 medicamentos, la conclusión fue no bioequivalencia para 2 de ellos y para el tercero sí la había.

Conclusión: La revisión revela que los estudios son insuficientes para indicar bioequivalencia entre los fármacos multifuentes (genéricos) y los innovadores, por lo que se necesita ampliar los estudios de bioequivalencia.

Palabras clave: Equivalencia terapéutica; intercambiabilidad de medicamentos; medicamento genérico; medicamento de referencia.

Abstract

Introduction: The pharmaceutical industry seeking approval to market a generic drug must submit data demonstrating that the generic formulation provides the same quality, efficacy, and safety of the innovative drug. Therefore, most orally administered generic drugs are approved based on the results of one or more physicochemical and biopharmaceutical studies to demonstrate bioequivalence and subsequent interchangeability.

Objective: Identify in research articles the possible differences between the physicochemical and biopharmaceutical tests of bioequivalence of generic drugs with that of their corresponding innovative equivalents.

Method: The original research studies, published from January 2003 to December 2019, were reviewed. 4 databases were consulted Pubmed, ScienceDirect, Lilacs, Scielo. In English and Spanish. The descriptors used were generic medicine, bioequivalence, therapeutic equivalence and interchangeability, likewise only those articles where their study pharmaceutical form was tablets were selected.

Results: A total of 40 articles were selected for evaluation, of which 19 reached the conclusion of bioequivalence, another 19 determined non-bioequivalence, for 1 there was no definitive conclusion, while in a study that evaluated 3 drugs, the conclusion was no bioequivalence for 2 of them and bioequivalence for one.

Conclusions: The review reveals that the studies are insufficient to indicate bioequivalence between multi-source (generic) and innovative drugs, so that bioequivalence studies need to be expanded.

Keywords: Therapeutic equivalency; interchangeability of Drug; generic drug; reference drugs.

Puntos Clave

La bioequivalencia es un concepto fundamental para entender la intercambiabilidad farmacológica de medicamentos de síntesis química y biofármacos, por lo que es esencial que la legislación farmacéutica contemple criterios basados en la evidencia científica para garantizar la intercambiabilidad, mientras que la entidad reguladora debe tener un rol activo en la educación hacia los usuarios.

La mayoría de los medicamentos genéricos administrados por vía oral están aprobados en base a los resultados de uno o más estudios fisicoquímicos y biofarmacéuticos para evidenciar bioequivalencia y posterior intercambiabilidad. Es por ello que en el presente estudio se llevó a cabo la revisión de estudios de investigación originales, publicados desde enero del año 2003 hasta diciembre del 2019 los cuales fueron consultados en Pubmed, ScienceDirect, Lilacs, Scielo; con lo cual se sugiere acrecentar este tipo de estudios para asegurar equivalencia terapéutica y la correspondiente intercambiabilidad.

Introducción

Un medicamento es cualquier sustancia destinada a ser utilizada en el diagnóstico, cura, alivio, tratamiento y prevención de enfermedades.⁽¹⁾ Según la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE. UU. (FDA de los EE. UU.)⁽¹⁾, una especialidad farmacéutica genérica es idéntica o bioequivalente a un medicamento de marca en forma de dosificación, seguridad, concentración, vía de administración, calidad, características de rendimiento y uso previsto. Según las definiciones reguladoras, los medicamentos genéricos deben ser idénticos a su referencia con respecto al principio activo, la vía de administración y los estándares de calidad⁽¹⁾. Por lo tanto, los medicamentos genéricos son igualmente efectivos y seguros que los medicamentos de marca. Las medicinas genéricas son producidas y distribuidas sin ninguna protección de patente. Los medicamentos genéricos están disponibles una vez que las protecciones de patentes otorgadas al medicamento de marca original hayan expirado, en el caso de las leyes europeas éstas se extienden por 20 años.⁽²⁾ Midhal y McKay indican que los medicamentos innovadores tienen que demostrar su eficacia y seguridad clínica, mientras que los genéricos se consideran terapéuticamente equivalentes basados en pruebas simples de bioequivalencia.⁽³⁾ El aumento del costo de los medicamentos ha contribuido al aumento del costo de la atención médica, por lo cual las especialidades farmacéuticas genéricas son una opción de ahorro además de facilitar el acceso a los medicamentos prescritos y como resultado de la enorme carga económica sobre el costo de la prestación médica, el uso de medicamentos genéricos aumenta constantemente.⁽⁴⁾ Con la introducción de los medicamentos genéricos, la competencia en el mercado conduce a precios más bajos tanto para el medicamento innovador de marca como para los medicamentos genéricos. Por lo tanto, el medicamento genérico cuesta menos que sus equivalentes de marca originales.⁽⁵⁾ Una de las estrategias para reducir el costo de los medicamentos y, por lo tanto, reducir su contribución a los costos totales de prestación sanitaria, ha sido la introducción de equivalentes genéricos de medicamentos de marca/medicamentos innovadores. Los medicamentos genéricos, por lo tanto, brindan la oportunidad de ahorrar en costos de prestación sanitaria.⁽⁴⁾

En diversas enfermedades los medicamentos genéricos han demostrado ser más rentables que los medicamentos de marca, y al ser utilizados correctamente generan un importante ahorro en la salud pública, reduciendo los gastos sanitarios en general. Se calcula que los países podrían ahorrarse alrededor de un 60% de sus gastos farmacéuticos si en lugar de medicamentos originales adquirieran productos genéricos. Pero esto solo lo hacen unos pocos países ricos y de ingresos medianos⁽⁵⁾.

Por ejemplo, en países desarrollados queda demostrado que el uso de genéricos se traduce en un ahorro considerable para el estado. Tal es el caso de Estados Unidos que representan alrededor de 70% del número total de prescripciones y menos del 20% del coste total de los medicamentos prescritos. En Europa, la media de los genéricos está alrededor de 40%, y en 2007, el Reino Unido ahorró unos 6 000 millones de euros gracias a la prescripción de genéricos, mientras que en España el ahorro supuso únicamente unos 125 millones de euros, es por ello que consideramos la importancia de seguir realizando este tipo de estudios con el fin de permitir a la población acceder a medicamentos de calidad y de bajo costo⁽⁶⁾.

En base a todo ello, el objetivo del presente trabajo se centra en revisar y analizar cómo se han realizado los diferentes estudios de calidad fisicoquímica y biofarmacéutica en comparación de los medicamentos genéricos con sus equivalentes innovadores.

Método

Se realizó la revisión de estudios de investigación originales, publicados de 2003 a/hasta 2019. La búsqueda bibliográfica se realizó en las bases de datos Pubmed, Science Direct, Lilacs, Scielo. En los idiomas: inglés y español.

La búsqueda se realizó utilizando los términos, (“drugs, generic”[Mesh] OR “drugs, generic” [Title/Abstract]) AND (“Bioequivalence”[Mesh] OR “Bioequivalence” [Title/Abstract]) OR “Therapeutic equivalence”[Mesh] OR “Therapeutic equivalence”[Title/Abstract].

Los criterios de inclusión son los estudios originales que aportan información sobre controles de calidad fisicoquímico y biofarmacéutico de medicamentos innovadores con sus respectivos genéricos en forma de comprimidos.

Los criterios de exclusión son aquellos estudios donde la forma farmacéutica es diferente a la de comprimidos.

Definiciones.

Medicamento genérico: Medicamento similar a un producto de referencia o innovador, que pretende ser intercambiable con este, generalmente producido después de la expiración o renuncia de la protección de patente o de otros derechos de exclusividad, comprobada su eficacia, seguridad y calidad⁽⁶⁾.

Medicamento innovador: Generalmente es aquel que fue autorizado por primera vez sobre la base de documentación de calidad, seguridad y eficacia. Producto o especialidad medicinal que contiene una nueva molécula, no comercializada hasta ese momento y que ha pasado por todas las fases del desarrollo de una nueva formulación-nuevo principio activo (fases pre-clínicas y fases clínicas I, II, III). Puede ser el producto que cuente con el registro más antiguo ante la autoridad sanitaria⁽⁶⁾.

Bioequivalencia: Es la comparación de las biodisponibilidades de una forma farmacéutica tomada como referencia y una forma farmacéutica genérica en estudio. Se comparan los parámetros fisicoquímicos y biofarmacéuticos⁽⁶⁾.

Intercambiabilidad: Cualidad de ser producto equivalente farmacéutico intercambiable⁽⁶⁾.

El término “uniformidad de unidades de dosificación” se define como el grado de uniformidad en el contenido del fármaco entre las unidades de dosificación. Son aplicables a cada fármaco incluido en unidades de dosificación que contengan uno o más fármacos, a menos que se especifique algo diferente. La uniformidad de las unidades de dosificación se puede demostrar mediante uno de los siguientes métodos, Uniformidad de Contenido o Variación de Peso.⁽⁷⁾

La prueba de friabilidad consiste en colocar las tabletas a girar en un cilindro rotatorio con el fin de determinar su resistencia a las desportilladuras y la abrasión de su superficie. Generalmente, la prueba se realiza una vez. Si se encuentran tabletas claramente agrietadas, segmentadas o rotas en la muestra de tabletas después de la prueba, la muestra no ha pasado la prueba. El porcentaje de pérdida de peso después de la rotación se conoce como friabilidad de las tabletas. Durante la prueba de friabilidad se considera aceptable una pérdida de peso máxima de no más del 1% del peso de las tabletas.⁽⁸⁾

La dureza es la cantidad de fuerza o resistencia para soportar choques mecánicos. Como sabemos la dureza no es una prueba oficial, no existe tal límite de dureza, pero una fuerza de alrededor de 4 Kp se considera un requisito mínimo para obtener tabletas satisfactorias.⁽⁹⁾

El tiempo de desintegración, esta prueba sirve para determinar si las tabletas o cápsulas se desintegran dentro del tiempo establecido cuando se las coloca en un medio líquido en las condiciones experimentales que se presentan a continuación. Se requiere el cumplimiento con los límites de desintegración establecidos en las monografías individuales excepto cuando la etiqueta indica que las tabletas o cáps-

sulas están destinadas para su uso como trociscos (troches) o para ser masticadas o están diseñadas como formas farmacéuticas de liberación prolongada o formas farmacéuticas de liberación retardada. El tiempo de desintegración estándar para las tabletas recubiertas no debe ser superior a 30 minutos. A los efectos de esta prueba, la desintegración no implica la disolución completa de la unidad ni de su ingrediente activo. Se define como desintegración completa al estado en el cual los residuos de la unidad, excepto la cubierta insoluble de una cápsula o los fragmentos del recubrimiento insoluble, que permanezcan en el tamiz del aparato de prueba o se adhieran a la superficie inferior del disco, constituyen una masa blanda sin un núcleo firme y palpable.⁽¹⁰⁾

El perfil de disolución se construye analizando la cantidad de fármaco liberado en múltiples tiempos a lo largo del ensayo, de modo que al final se define una curva que representa la forma en que ocurre la disolución durante todo el proceso⁽¹¹⁾. Aunque este parámetro no sea una prueba farmacopeica oficial, la FDA recomienda su uso, debido a la información que aporta, principalmente para hacer comparaciones; resaltando los factores de diferencia f_1 y de similitud f_2 , y la eficiencia de la disolución (ED). El f_2 compara y determina numéricamente qué tan parecidos son dos perfiles de disolución entre sí, utiliza los porcentajes temporales disueltos de los medicamentos, y cuando presenta valores comprendidos entre 50 y 100 es indicativo de similitud de las curvas y la ED caracteriza la liberación del fármaco.^(12,13)

Resultados

Se seleccionaron en total 40 artículos para su evaluación, de los cuales 19 llegaron a la conclusión de bioequivalencia, otros 19 determinaron no bioequivalencia, para uno no existía una conclusión definitiva, mientras que en un estudio que evaluaba 3 medicamentos, la conclusión fue no bioequivalencia para 2 de ellos y bioequivalencia para 1, lo cual concluye como no bioequivalente.

Se encontró una mayor cantidad de estudios de bioequivalencia realizados a los medicamentos ciprofloxacino^(13,23,24,25,26) y metformina^(42,43,44,45), en número de cinco y cuatro respectivamente. Seguido de 2 estudios para cada uno de los siguientes fármacos: albendazol^(12,15), cefalexina^(21,22), diclofenaco^(29,30), ibuprofeno^(34,35), ketorolaco^(36,37) y paracetamol^(46,47) (acetaminofen). También se encontró un solo estudio de bioequivalencia para ácido acetilsalicílico⁽¹⁰⁾, alprazolam⁽¹⁶⁾, amoxicilina⁽¹⁷⁾, dexametasona⁽²⁷⁾, diazepam⁽²⁸⁾, eritromicina⁽³¹⁾, esomeprazol⁽³²⁾, gliclazida⁽³³⁾, lamotrigina⁽³⁸⁾, levofloxacino⁽⁴⁰⁾, loratadina⁽⁴¹⁾, propranolol⁽⁴⁸⁾, simvastatina⁽⁴⁹⁾ y valsartán⁽⁵⁰⁾. Por otro lado, tenemos los estudios de bioequivalencia realizados a medicamentos combinados como: amoxicilina/ácido clavulánico⁽¹⁸⁾ y levodopa/benserazida⁽³⁹⁾; así como informes que evaluaban la bioequivalencia para más de un medicamento como es el caso de los estudios en conjunto de metformina y propranolol⁽⁴⁵⁾, captopril y losartán⁽²⁰⁾ y amoxicilina, doxiciclina y fluconazol⁽¹⁹⁾.

En los artículos evaluados, en su mayoría, lograban cumplir con los ensayos farmacopeicos establecidos tales como variación de peso^(10,13,14,16,18-20,23,25,26,29,30,33,34,36,37,40,41,44,46,47,50), dureza^(10,13,14,16,18-20,23,25,26,29,30,31-33,36-38,40,41,44), desintegración^(13,14,16,18-20,23,25,26,29,30,32-34,36-41,44,46,47,49,50), velocidad de disolución^(10,13,14,16,18-20,23,25,26,29,32,35,40,41), eficiencia de la disolución^(10,13,14,16,18-20,23,25,26,29,32,35,40,41) y valoración de principio activo^(15,21,22,24,27,28,32-35,38,42,43,47,48), pero no cumplían con el ensayo de perfil de disolución^(10,12,13,16-18,20-23,26,32-39,41,42,44,45,47), debido a que presentaban valores para factor diferencia (f_1) mayores a 15 o valores menores a 50 para factor de similitud (f_2).

De los 40 estudios analizados en 24 se realizaron las pruebas de variación de peso y dosificación que representan el 60% de estudios, en 22 se realizó la prueba de friabilidad que representa el 55% del total de estudios, en 23 se analizó la dureza que representa el 57,5% del total, en 25 se analizó la desintegración que es el 62,5 % del total de estudios, en 14 se realizó la prueba de velocidad de disolución se representa en 35% de estudios, en 13 se realizó las pruebas de eficiencia de disolución y uniformidad de contenido que representan el 32,5 % del total, en 39 se hizo la prueba de perfil de disolución se representa en 97,5 % de estudios y en 19 se analizó la valoración que representa el 47,5 % del total de estudios.

Tabla 1. Estudios de bioequivalencia entre el medicamento innovador con su respectivo medicamento genérico de diferentes principios activos

Autor	Revista	Principio Activo	Variación de peso	Friabilidad	Dureza	Desintegración	Velocidad de disolución	Dosificación	Perfil de disolución	Valoración	Uniformidad del contenido	Bioequivalencia
Osorio et al., 2015(10)	Revista Cubana de Farmacia	Ácido acetilsalicílico	X	X	X		X	X	X			Sí
León et al. 2015(14)	Revista Cubana de Farmacia	Acetaminofén	X	X	X	X	X	X				No
Mayet et al. 2008(15)	Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas	Albendazol								X	X	No
Alva et al. 2015(12)	Revista Farmaciencia	Albendazol							X			Si
Ashnagar et al. 2007(16)	E-Journal of Chemistry	Alprazolam	X	X	X	X	X	X	X			Si
Daza, M. 2013(17)	REVISTA CON-CIENCIA	Amoxicilina							X			Si
Al-tabakha et al. 2017(18)	Pharmaceutics	Amoxicilina/ácido clavulánico	X	X	X	X	X	X	X			Si
Grande-Ortiz et al. 2019(19)	Rev Peru Med Exp Salud Publica	Amoxicilina, doxiciclina y fluconazol	X	X	X	X	X	X				No
Matiz y Rodriguez. 2014(20)	Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm.	Captopril y losartán	X	X	X	X	X	X	X			Si
González et al. 2006(21)	Acta Farm. Bonaerense	Cefalexina							X	X	X	Si
Cáceres y Fretes. 2017(22)	Rev. Fac. Cienc. Salud UDES	Cefalexina							X	X	X	Si
Adegbolagun et al. 2007(23)	Tropical Journal of Pharmaceutical Research	Ciprofloxacino	X	X	X	X	X	X	X			Si
Brevedan et al. 2009(24)	Latin American Journal of Pharmacy	Ciprofloxacino								X	X	No
Martínez et al. 2010(25)	Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas	Ciprofloxacino	X	X	X	X	X	X				No
Oishi et al. 2011(26)	IJPSR	Ciprofloxacino	X	X	X	X	X	X	X			Si
Franco-Ospina et al. 2012(13)	Rev. salud pública	Ciprofloxacino	X	X	X	X	X	X	X			Si
Baishya et al. 2018(27)	International Journal of Research in Pharmacy and Pharmaceutical Sciences	Dexametazona								X	X	No

Autor	Revista	Principio Activo	Variación de peso	Friabilidad	Dureza	Desintegración	Velocidad de disolución	Dosificación	Perfil de disolución	Valoración	Uniformidad del contenido	Bioequivalencia
Herrera-Calderón y Grande-Ortiz. 2012(28)	Rev Med Hered.	Diazepam								X	X	No
Al Ragib et al. 2018(29)	RJLBPCS	Diclofenaco	X	X	X	X	X	X				No
Matiz et al. 2018(30)	Biomédica	Diclofenaco	X	X	X	X		X				No
Onotse y Alich. 2016(31)	International Journal of Research in Pharmacy and Biosciences	Eritromicina		X	X			X				No
Dulla et al. 2018(32)	BMC Research Notes	Esomeprazol	X	X	X	X	X	X	X	X		Si
Karmoker et al. 2017(33)	The Pharma Innovation Journal	Glicazida	X	X	X	X		X	X	X		Si
Gupta y Gupta. 2016(34)	WORLD JOURNAL OF PHARMACY AND PHARMACEUTICAL SCIENCES	Ibuprofeno	X	X		X		X	X	X		Si
Matiz-Melo et al. 2017(35)	Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm.	Ibuprofeno					X	X	X	X	X	Si
Hasin et al. 2019(36)	European Journal of Pharmaceutical and Medical Research	Ketorolaco	X	X	X	X		X	X			Si
Jannath et al. 2018(37)	Advancements Bioequiv Availab	Ketorolaco	X	X	X	X		X	X			Si
Fretes et al. 2016(38)	Mem. Inst. Investig. Cienc. Salud.	Lamotrigina		X	X	X			X	X		Si
Gasser et al. 2013(39)	BMC Pharmacology and Toxicology	Levodopa/benserazida				X			X			Si
Hsin-Yun et al. 2016(40)	Diagnostic Microbiology and Infectious Disease	Levofloxacino	X	X	X	X	X	X				No
Adetunji y Odeniyi. 2015(41)	Afr. J. Med. med. Sci.	Loratadina	X	X	X	X	X	X	X			Si
Zakeri-Milani et al. 2012(42)	Journal of Applied Pharmaceutical Science	Metformina							X	X	X	Si
Pérez et al. 2013(43)	Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm.	Metformina								X	X	No
Sachan et al. 2016(44)	Scholars Research Library	Metformina	X	X	X	X		X	X		X	Si

Autor	Revista	Principio Activo	Variación de peso	Friabilidad	Dureza	Desintegración	Velocidad de disolución	Dosificación	Perfil de disolución	Valoración	Uniformidad del contenido	Bioequivalencia
Oyetunde et al. 2012(45)	Dissolution Technologies	Metformina y propanolol							X			Si
Kar et al. 2015(46)	International Current Pharmaceutical Journal	Paracetamol	X			X		X				No
Gupta y Gupta. 2016(47)	International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research	Paracetamol	X	X		X		X	X	X		Si
Alva et al. 2013(48)	Revista Farmaciencia	Propanolol								X	X	No
Veronin y Nguyen. 2008(49)	The Annals of Pharmacotherapy	Simvastatina				X		X				No
Mehnaz et al. 2018(50)	The Pharma Innovation Journal	Valsartán	X			X		X				No

Discusión

La bioequivalencia, según la FDA se define como la ausencia de una diferencia significativa en la tasa y el grado en que un ingrediente farmacéutico activo en equivalentes farmacéuticos o alternativas se vuelve disponible en el sitio de acción del medicamento. Los dos medicamentos también deben tener la misma dosis molar en condiciones similares para poder contrastar y admitir la bioequivalencia de los dos. La equivalencia farmacéutica debe demostrar que los dos medicamentos liberan el ingrediente farmacéutico activo en la misma cantidad, la misma velocidad y poseen la misma calidad⁽⁵¹⁾.

Un producto intercambiable es un biosimilar a un producto ya aprobado por la FDA que cumple con estándares adicionales para ser clasificado como tal. La intercambiabilidad se define como la práctica médica de cambiar un producto farmacéutico por otro y no aumenta el riesgo de seguridad ni disminuye la eficacia cuando se cambia del fármaco original, por iniciativa o, con acuerdo, del prescriptor⁽⁵²⁾.

Para garantizar la uniformidad de las unidades de dosificación, cada unidad en un lote debe tener el contenido del fármaco dentro de un intervalo estrecho alrededor de la cantidad declarada.⁽⁷⁾

La prueba de Uniformidad de Contenido para preparaciones que se presentan en unidades de dosificación se basa en la valoración individual del contenido de un fármaco o fármacos en un número de unidades de dosificación para determinar si el contenido individual se encuentra dentro de los límites fijados⁽⁵³⁾. El método de Uniformidad de Contenido se puede aplicar en varios casos. De los 13 artículos que realizaron esta prueba 12^(15,21,22,24,27,28,35,42-44,48) cumplieron y 1⁽⁴⁹⁾ estuvo fuera de la especificación. El no cumplimiento de esta prueba de calidad conduce a establecer que las unidades dosificadas no contienen la misma cantidad de ingrediente farmacéutico activo y como consecuencia a posibles fallos terapéuticos por exceso o defecto de este.

La prueba de variación de peso es buena para hallar la uniformidad de dosis si el contenido del fármaco dentro de las tabletas comprende del 50 -100% del peso de tabletas. La variación de peso se debe a problemas de granulación y problemas mecánicos. El peso de la tableta se determina por la geometría de la matriz y punzones, además de la capacidad de flujo del granulado que puede causar llenados intermitentes de las matrices. El mal mezclado del aglutinante influye también. Si el tamaño del gránulo es muy grande influye negativamente en el llenado de las matrices. Si el granulado tiene un amplio tamaño de distribución de partículas, tendrán localizadas no uniformidades y estratificación (poco mezclado o mucha vibración) en la tolva. Pequeñas diferencias en la longitud del punzón, y suciedad interior puede causar también variación de peso. Cada producto tiene una especificación de peso, según la fórmula y el porcentaje de variación de peso permitido depende precisamente de lo grande o pequeño de este peso. La exactitud en el peso, nos da la exactitud en la dosis para el paciente⁽⁵⁴⁾. Para el ensayo de variación de peso, 21^(10,13,14,16,18-20,23,25,26,29,30,32-34,36,37,40,41,44,46,47,50) de los artículos 24 cumplieron con los parámetros especificados y 3^(31,35,49) artículos no cumplieron con estos parámetros. Si bien algunos de estos artículos evaluados indicaron en este ensayo diferencias significativas en el peso de las tabletas, se debe recalcar que no existe una regla que regule el peso que deben poseer las tabletas, ya que queda a disposición de cada laboratorio estipular el peso del comprimido⁽¹⁴⁾. Si durante la realización de este ensayo se identifican grandes diferencias entre los pesos de las tabletas, dichas diferencias en las formulaciones son propias de cada laboratorio fabricante y las dimensiones físicas de los productos, explicarían estas disimilitudes, sin que esto sea un indicativo de variación en el contenido del principio activo o fallas de desempeño durante el ensayo de disolución⁽¹¹⁾.

Por otra parte, la cuantificación de principio activo nos permite saber si determinada forma farmacéutica tiene la cantidad declarada para poder tener un efecto terapéutico aceptable como también que esta no produzca toxicidad⁽⁵⁵⁾. De los 24^(10,13,14,16,18-20,23,25,26,29-37,40,41,44,46,47,49,50) artículos que evaluaron esta prueba de dosificación todos cumplieron con la especificación.

Una prueba empleada con frecuencia para medir la capacidad de las tabletas para resistir fuerzas mecánicas es la prueba de friabilidad. Durante la prueba de friabilidad se considera aceptable una pérdida de peso máxima de no más del 1% del peso de las tabletas⁽⁸⁾. De 22 artículos que realizaron esta prueba 20^(10,13,14,16,18-20,23,25,26,29,30,31-34,36-38,40,41,44,47) cumplieron con esta especificación y 2^(46,50) no cumplieron. Un

porcentaje de pérdida de peso por encima del valor especificado, podría indicar que las tabletas son menos resistentes al desgaste y a la abrasión durante los procesos de fabricación, distribución y uso⁽¹⁴⁾.

La dureza también influye en la friabilidad y la desintegración, es decir, cuanto menos dura es una tableta, más friable y menos tiempo tarda en desintegrarse⁽⁹⁾. Para este ensayo de los 23 artículos que lo evaluaron 19^(10,13,14,16,18-20,23,25,26,29,30,31-33,36-38,40,41,44) cumplen y 4^(35,46,49,50) no cumplen con la especificación. Los resultados de la oscilación de los valores de dureza pueden ser indicativos de la poca o mayor presencia de aglutinantes en la formulación o de una fuerte o débil compresión por parte de la máquina tableteadora. Si se tiene un valor de dureza elevado se puede dar un retraso en la desintegración de la tableta, y como resultado la liberación tardía del principio activo⁽¹¹⁾.

Una técnica de garantía de calidad importante para evaluar la calidad, biodisponibilidad y eficacia de las tabletas es la prueba de desintegración. Esta prueba sirve para determinar si las tabletas o cápsulas se desintegran dentro del tiempo establecido cuando se las coloca en un medio líquido en las condiciones experimentales⁽¹⁰⁾. De los 25 artículos que realizaron esta prueba 23^(13,14,16,18-20,23,25,26,29,30,32-34,36-41,44,46,47,49,50) cumplieron y 2^(10,31) no cumplieron con la especificación. Uno de los factores que podría influir negativamente sobre la velocidad de desintegración es un valor de dureza elevado, ya que al tener los gránulos que conforman las tabletas más compactados, será más difícil que está se desintegre, causando así tiempos de desintegración elevados que puede llegar a influir en una liberación tardía del principio activo en el tracto gastrointestinal⁽¹⁴⁾.

Una herramienta que permite encontrar diferencias en la formulación, calidad de excipientes, así como en el proceso de manufactura de los sólidos orales, con el fin de controlar la homogeneidad lote a lote, es el perfil de disolución⁽⁵⁾. De los 39 artículos que realizaron esta prueba 23^(10,12,13,16-18,20-23,26,32-39,41,42,44,45,47) cumplieron y 16^(14,15,19,24,25,27-31,40,43,46,48-50) no cumplieron con la especificación; pero cabe recalcar que en un artículo⁽¹⁹⁾ se evaluaron 3 principios activos de los cuales 1 cumplió y 2 no cumplieron con la prueba. En algunos artículos se indica que la disolución de los diferentes productos fue rápida con una liberación de más del 85% de la cantidad etiquetada en 15 a 20 minutos. En estos casos, los cálculos de f1 y f2 se vuelven innecesarios⁽¹⁸⁾.

Conclusiones

La revisión revela que los ensayos de calidad fisicoquímicos descritos en las farmacopeas son insuficientes para asegurar bioequivalencia entre los productos multifuentes (genéricos) y los innovadores, por lo que sugiere acrecentar este tipo de estudios para asegurar equivalencia terapéutica y la correspondiente intercambiabilidad, así como incorporar ensayos de caracterización polimórfica a los cristales de los ingredientes farmacéuticos activos.

Bibliografía

1. Meredith P. Bioequivalence and other unresolved issues in generic drug substitution. *Clin Ther*. 2003;25:2875-90.
2. Delgado C. La patente de medicamentos de uso humano y fabricación industrial como instrumento de protección de la innovación: estudio del acuerdo sobre los ADPIC y la Declaración de Doha. [Pregrado]. Universidad Complutense; 2017.
3. Midhal KK, McKay G. Bioequivalence: its history, practice, and future. *AAPS J*. 2009;11:664-70.
4. King DR, Kanavos P. Encouraging the use of generic medicines: Implications for transition economies. *Croat Med J*. 2002;43:462-9.
5. Lema S. Acceso a los medicamentos: las patentes y los medicamentos genéricos: las consecuencias de considerar al medicamento como un bien de mercado y no social. *Revista de Bioética y Derecho*. 2015;34:81-89.

6. Mendoza G, Cubas W, Mejia C, Chachaima J, Montesinos R, Arce L, Mamani J. Percepción de la población con respecto a medicamentos genéricos frente a los de marca en hospitales del Perú. *Cad Saúde Pública*. 2019; 35(10):1-13
7. Yasmine F, Hebatallah M, Eman S, Hala Z, Khadiga K. Ecofriendly Determinations of Pseudoephedrine HCl and Triprolidine HCl in Their Tablet Form: Evaluation of Dissolution Profile.[Internet]. *ChemistrySelect*. 2019; 4(31):8946-8952.
8. Meredith P. Bioequivalence and other unresolved issues in generic drug substitution. *Clin Ther*. 2003;25:2875-2890.
9. Midhal KK, McKay G. Bioequivalence: its history, practice, and future. *AAPS J*. 2009;11:664-670.
10. Farmacopea de los Estados Unidos de América, Formulario Nacional, USP, USP 42-NF 37, The Pharmacopeial Convention, United Book Press, Baltimore, 2019.
11. Osorio FMR, Mercado CJ, Matiz MGE, et al. Estudio biofarmacéutico comparativo de tabletas de ácido acetilsalicílico disponibles en el mercado colombiano. *Rev Cubana Farm*. 2015;49(4):641-650.
12. Alva Plasencia P, Caballero Aquino O, Cruzado Lescano P, Ganoza Yupanqui M, Castillo Saavedra E, Paredes Ayala A. Comparación De Perfiles De Disolución De Albendazol En Tabletas 200 Mg, Multifuente E Innovador, Comercializadas En Perú. *Rev Farmaciencia*. 2015;3(1):19-24.
13. Franco-Ospina Luis A, Matiz-Melo Germán E, Pájaro-Bolívar Indira B. Estudio biofarmacéutico comparativo de marcas comerciales de tabletas de ciprofloxacino disponibles en el mercado colombiano. *Rev. salud pública [Internet]*. 2012; 14(4):695-709.
14. León MG, Osorio FMR, Matiz MGE. Estudio biofarmacéutico comparativo de tabletas de acetaminofén 500 mg disponibles en el mercado colombiano. *Rev Cubana Farm*. 2015;49(4):630-640.
15. Mayet CL, Jung-Cook H, Mendoza AO, Rodríguez JM. Estudio comparativo de perfiles de disolución de tabletas de albendazol del mercado nacional. *Rev Mex Cienc Farm*. 2008;39(4):4-8.
16. Ashnagar A, Kouchak M, Soltani M, Salimi A. In vitro Evaluation of Some Different Brands of Alprazolam Tablets. *E-J Chem*. 2007;4(4):563-573.
17. Daza Calderón ML. Biodisponibilidad y bioequivalencia in vitro en cápsulas de amoxicilina de 500 mg comercializados en Bolivia. *Rev Cs Farm y Bioq* . 2013 ;1(1):93-104.
18. Al-Tabakha M, Fehelbom K, Obaid D, Sayed S. Quality Attributes and In Vitro Bioequivalence of Different Brands of Amoxicillin Trihydrate Tablets. *Pharmaceutics*. 2017;9(4):18.
19. Grande-Ortiz Miguel, Taípe-Cadenillas Sandra, Villodas-Saldaña Cinthia, Rodríguez-Calzado Javier, Moreno-Exebio Luis. Equivalencia terapéutica evaluada mediante estudios in vitro de medicamentos multifuentes: estudio de casos de amoxicilina, doxiciclina y fluconazol en Lima, Perú. *Rev perú med exp salud publica*. 2019;36(1):74-80. Doi:10.17843/rpmesp.2019.361.3912.
20. Matiz Melo GE, Rodríguez Cavallo E. Estudio comparativo de la calidad biofarmacéutica de marcas comerciales y multifuentes de tabletas de captopril y losartán del mercado colombiano. *Rev colombiense quim farm*. 2014; 43(2): 217-233. Doi:10.15446/rcciquifa.v43n2.54209.
21. González Vidal N, Simionato D, Zubata P, Pizzorno M. Similitud e intercambiabilidad de formulaciones de Cefalexina. *Acta Farmacéutica Bonaerense*. [Internet]. 2006; 25(1):99-103.
22. Cáceres Villalba M, Fretes López S. Comparación de Cefalexina 500mg nacional e importada en Paraguay. *Rev Fac Cienc Salud UDES*. 2017;4(2):85-89.
23. Adegbolagun O, Olalade O, Osumah S. Comparative evaluation of the biopharmaceutical and chemical equivalence of some commercially available brands of ciprofloxacin hydrochloride tablets. *Trop J Pharm Res*. 2007;6(3):737-745.
24. Bredan M, Varillas M, González Vidal N, Pizzorno M. Evaluación de la equivalencia farmacéutica de comprimidos de Ciprofloxacino del mercado argentino. *Acta Farm Bonaer*. 2009; 28(5):768-774.

25. Gracia-Vásquez T, Ma M, Ivonne VY. Evaluación in-vitro de doce marcas de comprimidos de ciprofloxacino que se comercializan en el mercado mexicano. *Rev Mex Cienc Farm.* 2010; 41:43-49.
26. Oishi TH, Haque MA, Dewan I, Islam A. Comparative In Vitro Dissolution Study Of Some Ciprofloxacin Generic Tablets Under Biowaiver Conditions By Rp-Hplc. *Int J Pharm Sci Res.* 2011;2(12):3129-3135.
27. Baishya, H.; Gogoi, B.; Bordoloi, D.; Gogoi, P. In-vitro evaluation of two marketed brands of dexamethasone tablets IP as per Indian pharmacopoeia. *Int. J Pharm Pharm Sci.* 2018; 3(1): 197-201.
28. Herrera-Calderon Oscar, Grande-Ortiz Miguel. Equivalencia terapéutica de tabletas de diazepam dispensadas en la ciudad de Ica, Perú. *Rev Med Hered.* 2012; 23(3):154-159.
29. Al Ragib A, Islam T, Sazib S, Hosain F. Comparative Study On Quality Analysis On Marketed Diclofenac Sodium Tablets Of Different Brands Available In Bangladesh. *Research Journal of Life Sciences, Bioinformatics, Pharmaceutical and Chemical Sciences.* 2018; 4:362-373. Doi: 10.26479/2018.0404.32.
30. Matiz, GE, Trujillo, M, Pérez, D. A, Baena, Y. Evaluación de la intercambiabilidad in vitro de diferentes marcas de tabletas de diclofenaco sódico disponibles en el mercado colombiano. *Biomédica.* 2018; 38(4):486-495. doi.org/10.7705/biomedica.v38i4.3988
31. Onotse OC, Alichia OC. Comparative Invitro Studies of Erythromycin Stearate Tablets Commercially Available in Lagos State, Nigeria. *International Journal of Research in Pharmacy and Biosciences.* 2016;3(1):7-13.
32. Dulla O, Sultana S, Shohag Hosen M. In vitro comparative quality evaluation of different brands of esomeprazole tablets available in selected community pharmacies in Dhaka, Bangladesh. *BMC Res Notes.* 2018;11(1):184. doi:10.1186/s13104-018-3285-x
33. Karmoker J, Rubayia P, Shuvro S, Swarnali I. Comparative in vitro equivalence evaluation of some local Glliclazide brands of Bangladesh. *The Pharma Innovation Journal.* 2017;6(3):152 - 157.
34. Gupta MM. Comparative in-vitro pharmaceutical quality control evaluations of different brands of ibuprofen tablets marketed in the trinidad & tobago, west indies. *World journal of pharmacy and pharmaceutical sciences.* 2016;5(4):2325-2334. Doi:10.20959/wjpps20164-6571.
35. Matiz-Melo Germán Eduardo, Rodríguez-Cavallo Erika, Osorio María del Rosario. Estudio comparativo de la calidad biofarmacéutica de marcas comerciales y multifuente de tabletas de ibuprofeno en el mercado colombiano. *Rev Colomb Cienc Quim Farm.* 2017; 46(1):48-70.
36. Farzana H, Rahman M, Rahman M, Akter N, Nayeema H. Formulation development of ketorolac tablets compared to innovator formulation and evaluation via in-vitro bio- equivalence study for product interchangeability. *Eur J Pharm Med Res.* 2017;4(10):450-454.
37. Jannath S, Nayeema I, Jahan N, Deepa KN. Comparative Performance Evaluation of Different Brands of Ketorolac Tromethamine (NSAID'S)Generic Tablets. *Advancements in Bioequivalence & Bioavailability.* 2018;1(2):1-5.
38. Fretes de Aquino SL, Vázquez Mesa M, Lugo Rodríguez GB. Evaluación comparativa entre los perfiles de disolución de comprimidos similares de Lamotrigina de 25mg y el fármaco innovador, comercializados en Paraguay. *Mem Inst Investig Cienc Salud.* 2016 ;14(2):53-60.
39. Gasser U, Fischer A, Timmermans J, Arnet I. Pharmaceutical quality of seven generic Levodopa/Benserazide products compared with original Madopar/Prolopa. *BMC Pharmacology and Toxicology.* 2013;14(1).
40. Sun H, Liao H, Sheng M, Tai H, Kuo C, Sheng W. Bioequivalence and in vitro antimicrobial activity between generic and brand-name levofloxacin. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease.* 2016;85(3):347-351.
41. Adetunji OA, Adigun NF, Odeniyi MA. Pharmaceutical equivalent studies of some commercially available brands of Loratadine hydrochloride tablets. *Afr J Med Med Sci.* 2015;44(3):269-276.

- 42.** Zakeri-Milani, Parvin, Saeed Ghanbarzadeh, Mahboob Nemati, Peyman Nayyeri-Maleki and Hadi Valizadeh. In-vitro bioequivalence study of 8 brands of metformin tablets in Iran market. *J Appl Pharm Sci.* 2012;2(8):194-197.
- 43.** Pérez Guzmán M, Orobio Lerma Y, Baena Aristizábal Y. Estudio comparativo de la liberación in vitro de metformina, a partir de dos productos multifuente de liberación inmediata, comercializados en Colombia. *Rev Colomb Cienc Quim Farm.* 2013;42(2):169-189.
- 44.** Sachan AK, Kumar V, Gupta A. Comparative in-vitro evaluation of four different brands of metformin HCl available in Kanpur district, India. *Sch Res J.* 2016;8(5):419-424.
- 45.** Oyetunde O, Tayo F, Akinleye M, Aina B. In Vitro Equivalence Studies of Generic Metformin Hydrochloride Tablets and Propranolol Hydrochloride Tablets Under Biowaiver Conditions in Lagos State, Nigeria. *Dissolution Technologies.* 2012;19(4):51-55.
- 46.** Kar A, Amin M, Hossain M, Mukul M, Rashed M, Ibrahim M. Quality analysis of different marketed brands of paracetamol available in Bangladesh. *Curr Pharm J.* 2015;4(9):432-435.
- 47.** Gupta Madan Mohan, Gupta Madhulika. Comparative pharmaceutical quality control testing of different brands of Paracetamol tablet available in Trinidad & Tobago, West Indies. *Int J Pharm Sci Res.* 2016;7(7):2830-2836.
- 48.** Ruidias-Romero D, Alva-Plasencia P, Quiliche J, Sánchez Y. Bioequivalencia in vitro de tabletas de propranolol 40 mg multifuente e innovador. *Pharmaciencia.* 2013;1(2):28-34.
- 49.** Veronin MA, Nguyen NT. Comparison of simvastatin tablets from the US and international markets obtained via the Internet. *Ann Pharmacother.* 2008;42(5):613-620. doi:10.1345/aph.1K560
- 50.** Mehnaz Ali, Fabiha Faizah Ali, Nazma Akhter Rita and Mohiuddin Ahmed Bhuiyan. Comparative in vitro evaluation of some commercial brands of valsartan tablets marketed in Bangladesh. *J Pharm Innov.* 2018;7(4):1068-1072.
- 51.** Kostag K, Teixeira M, Costa M, De Almeida T, El Seoud O. Assessing cellulose dissolution efficiency in solvent systems based on a robust experimental quantification protocol and enthalpy data. *Holzfor-schung.* 2019; 73(12):1103-1112.
- 52.** Manali D, PrajapataShital B, ButaniaMukesh C, Gohel B. Lquisolid: A promising technique to improve dissolution efficiency and bioavailability of poorly water soluble nimodipine. *J Drug Deliv Sci Technol.* 2019; 53:1773-2247.
- 53.** Takafumi K, Shuichi A. Integration of In Silico Pharmacokinetic Modeling Approaches Into In Vitro Dissolution Profiles to Predict Bioavailability of a Poorly Soluble Compound. *J Pharm Sci.* 2019; 108(11):3723-3728.
- 54.** Sharonia B, Steven H. Directly compressed rosuvastatin calcium tablets that offer hydrotropic and micellar solubilization for improved dissolution rate and extent of drug release. *Saudi Pharm J.* 2019; 27(5):619-628.
- 55.** Usmangani K, Nishma M, Dimal A, Shah F, Kashyap K. ScienceDirectThin-layer chromatography method for the simultaneous quantification and stability testing of alprazolam and mebeverine intheir combined pharmaceutical dosage form. *J Taibah Univ Sci.* 2017;11: 66-75.