


doi: 10.30827/ars.v63i1.22507

Artículos originales

Estudio comparativo de la calidad biofarmacéutica de Diazepam 10 mg comercializados en el mercado peruano

Comparative study of the biopharmaceutical quality of Diazepam 10 mg commercialized in the Peruvian market

Segundo Saavedra-Suárez¹  0000-0002-1554-0670

Pedro Alva-Plasencia¹  0000-0002-0009-7143

Miriam Gutiérrez-Ramos¹  0000-0002-7982-5165

Yuri Curo-Vallejos¹  0000-0002-9734-5173

Lennin Rodríguez-Saavedra^{1,2,3}  0000-0001-8377-6434

¹Universidad Nacional de Trujillo, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Trujillo, Perú.

²Universidad de Chile, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas, Santiago, Chile.

³Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina, Lima, Perú.

Correspondencia

Segundo Saavedra-Suárez
lrodriguezsa@unitru.edu.pe

Recibido: 31.10.2021

Aceptado: 16.12.2021

Publicado: 20.12.2021

Financiación

Sin financiamiento.

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.

Agradecimientos

A la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional de Trujillo, especialmente la cátedra de Tecnología Farmacéutica, Biofarmacia y Farmacocinética por el apoyo brindado con el laboratorio y los equipos.

Resumen

Introducción: el Diazepam pertenece a un grupo de medicamentos llamados benzodiazepinas. Se sabe que estos medicamentos actúan en el cerebro a través del GABA. Se utiliza para aliviar la ansiedad y control de la agitación causada por la abstinencia de alcohol.

Método: se evaluó la variación de peso, friabilidad, dureza, tiempo de desintegración, cuantificación de principio activo, velocidad y perfil de disolución entre el medicamento innovador y medicamentos multifuentes comercializados en el mercado peruano, según lo establecido en la USP 42.

Resultados: los resultados permitieron establecer que todas las tabletas multifuente de Diazepam 10 mg incluidos en esta investigación son bioequivalentes con la marca innovadora elegida y, por lo tanto, pueden ser intercambiables.

Conclusiones: se estableció que las tabletas multifuentes de Diazepam 10 mg incluidos en esta investigación son bioequivalentes con el innovador y, por lo que permite proponer a la comunidad científica la determinación de la equivalencia farmacéutica como elemento de apoyo en la toma de decisiones de compra en el servicio farmacéutico.

Palabras clave: diazepam; intercambiabilidad; bioequivalencia.

Abstract

Introduction: diazepam belongs to a group of medicines called benzodiazepines. These drugs are known to work in the brain through GABA and, it used to relieve anxiety and control the agitation caused by alcohol withdrawal.

Method: variation in weight, friability, hardness, disintegration time, quantification of active ingredient, speed and dissolution profile between the innovative and multi-source drugs marketed in the Peruvian market. The evaluation of these presentations did with the USP 42 Pharmacopeia.

Results: the results established that all Diazepam 10 mg multi-source tablets included in this research are bioequivalent with the chosen innovative brand and, therefore, can be interchangeable.

Conclusions: The results observed that the multi-source tablets of Diazepam 10 mg included in this research are bioequivalent with the innovator and, therefore, allow the determination of pharmaceutical equivalence as a support element in the decision-making process for purchasing in the service pharmacist.

Keywords: diazepam; interchangeability; bioequivalence

Puntos clave

Estudiado el sistema de patentes que protege a los medicamentos innovadores de la creación de especialidades farmacéuticas genéricas (EFG) con el mismo principio activo, abordamos en este artículo el aspecto relativo a la demostración de la equivalencia terapéutica con una especialidad de referencia, al que deben someterse las EFG como requisito indispensable para su autorización y comercialización. Los estudios de bioequivalencia se utilizan como herramienta para demostrar que un medicamento genérico (multifunte) tiene la misma eficacia terapéutica que el medicamento innovador de referencia, existiendo entonces la posibilidad del uso alternativo de uno u otro. De esta forma, se evita la realización de nuevos ensayos clínicos, que resultan muy complejos y costosos de llevar a cabo, mientras se recurre a los estudios de bioequivalencia mucho más asequibles. Estos estudios se basan en el principio de que en una misma persona, si un mismo principio activo contenido en dos medicamentos similares (la especialidad genérica y la de referencia) se absorbe en la misma cantidad y velocidad en sangre, se hallará en el lugar donde ejerce la acción en una concentración similar ejerciendo entonces un efecto terapéutico también similar. En este estudio, los datos demuestran que los comprimidos multifuentes de Diazepam 10 mg comparados con el innovador cumplen con los parámetros de bioequivalencia e intercambiabilidad.

Introducción

Se ha empleado el monitoreo de medicamentos posteriores a la comercialización para juzgar la calidad, eficacia terapéutica y seguridad del medicamento. La información obtenida de dicho monitoreo podría ser utilizada para el desarrollo de productos y la mejora de la normativa vigente. En esta investigación se estudió la comparación de la calidad biofarmacéutica de tabletas de Diazepam 10mg innovador y multifunte comercializados en el mercado peruano.

El Diazepam (DZP) es una droga derivada de la 1,4-benzodiazepina. El nombre químico de DZP es 7-cloro-1-metil-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2-ona, (Figura 1). Es un compuesto básico, con un pKa de 3,4 y se encuentra casi totalmente bajo forma no ionizada (99 %) a pH fisiológico de 7,4, pudiendo de esta manera atravesar fácilmente las membranas celulares, polvo cristalino blanquecino a amarillo, prácticamente inodoro e insípido. Es un derivado de las benzodiazepinas con propiedades ansiolíticas, sedantes, hipnóticas y anticonvulsivas. Además, potencia las actividades inhibitorias del ácido gamma-aminobutírico (GABA) al unirse al receptor GABA, ubicado en el sistema límbico y el hipotálamo. Esto aumenta la frecuencia de apertura del canal de cloruro, lo que permite el flujo de iones de cloruro en la neurona y, en última instancia, conduce a la hiperpolarización de la membrana y a una disminución de la excitabilidad neuronal. Fue sintetizado al final de los años 1950 por Leo Sternbach en Hoffmann-La Roche y se comercializa con el nombre comercial Valium®.⁽¹⁾

De acuerdo con el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (BCS) propuesto por Amidon, G. et al. (1995), las sustancias farmacológicas son clasificadas en cuatro clases según su solubilidad y permeabilidad.⁽²⁾ En diferentes investigaciones realizadas por el FDA, concluyen que el DZP está en el BCS Clase I, estas sustancias presentan buena solubilidad en agua y además se absorben con facilidad a través de la mucosa gastrointestinal. Por esto, su biodisponibilidad por vía oral es prácticamente del 100%, siempre y cuando no presente metabolismo presistémico ni se degrade a nivel gastrointestinal.^(3,4) Algunos medicamentos multifunte pueden estar exentos de presentar estudios de biodisponibilidad “in vivo” ya que, por sus características, pueden demostrar bioequivalencia a través de otros métodos. Estos medicamentos se comercializan por un procedimiento diferente, y se denominan bioexenciones.⁽⁵⁾ Una bioexención es la autorización de comercialización de una formulación oral basándose, única y estrictamente, en criterios de disolución, en sustitución de un estudio de bioequivalencia “in vivo”.⁽⁶⁾

La FDA presentó en el año 2003 las primeras guías para la exención de estudios de bioequivalencia “in vivo”, para las formas farmacéuticas orales de liberación inmediata pertenecientes a la clase I del sistema BCS (alta solubilidad y alta permeabilidad).⁽⁷⁾ Esta iniciativa permitía demostrar la bioequivalencia mediante ensayos de disolución “in vitro”.⁽⁸⁾

Al principio, las bioexenciones eran usadas por los propios fabricantes de los medicamentos de referencia cuando necesitaban realizar cambios post-registro, o cambios de escala que no afectaban a la indicación de la formulación.⁽⁹⁾

El riesgo de una discrepancia terapéutica por errores de bioequivalencia siempre existe al usar un medicamento genérico, incluso si se lleva a cabo un ensayo clínico completo. La autorización de un medicamento por bioexención se realiza basándose en estadísticas y datos científicos representativos del producto.⁽¹⁰⁾ Actualmente existe un comportamiento psicológico común de que los productos farmacéuticos de alto costo fabricados por las principales compañías farmacéuticas son mejores en comparación con los productos de bajo costo fabricados por pequeñas empresas a escala.^(11,12) Estos hechos dirigieron el interés para evaluar la calidad de algunas marcas de Diazepam disponibles comercialmente en el mercado peruano con especial énfasis en la desintegración y estudio de disolución debido a su enorme prominencia prediciendo la biodisponibilidad y la calidad del producto. Seis unidades de cada marca se utilizaron para la disolución. Otros parámetros de calidad para las tabletas se realizaron como dureza, friabilidad, variación de peso, tiempo de desintegración, cuantificación de principio activo y uniformidad de contenido también fueron determinados de acuerdo con los protocolos establecidos. Los resultados de la prueba fueron sometidos a análisis estadísticos para comparar el perfil de disolución. Modelos de enfoques independientes de factor de diferencia (f1), factor de similitud (f2) y Eficiencia de disolución (% ED) también fueron empleados.

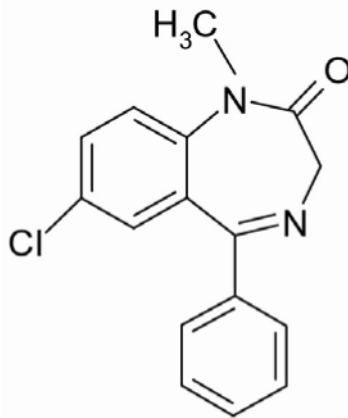


Figura 1. Fórmula estructural del Diazepam, USP 42.

Métodos

Todos los productos químicos utilizados fueron comprados de Merck Company. Las tabletas de Diazepam 10 mg (de fabricación nacional e importado) se compraron en las diferentes boticas autorizadas del mercado local. El estándar de Diazepam fue adquirido de E. Merck, Darmstadt, Alemania. Las pruebas de cromatografía de líquidos de alta resolución se realizaron en un HPLC-20 AT pump, SPD-20 A UV/visible detector (Shimadzu, Japón), friabilizador (Veego friabilator VFT-2, USA), disolutor (TDT-08L, Electrolab, USA), durómetro (8M, Dr. Schleuniger, Switzerland), desintegrador (Model: VDT-2, Veego USA), balanza analítica (Model: AY-200, SHIMADZU Corporation, Japan) y membranas Millipore (0,45 µm) fabricadas en USA.

Medición de la dureza de las tabletas de Diazepam

Sobre la base del método publicado en la USP 42, se tomaron por separado 20 tabletas de cada uno: Diazepam innovador (DZPR), Diazepam multifuente 1 (DZPM1) y Diazepam multifuente 2 (DZPM2). El grado de dureza se midió por el siguiente procedimiento: poner en funcionamiento el durómetro, seleccionar la unidad de trabajo “(kp)” de kilopondios. Colocar la tableta entre la barra estacionaria y la barra medidora (movible) y a continuación se determina la dureza.⁽¹³⁾

Medición de la friabilidad de las tabletas de Diazepam

Sobre la base de los métodos informados en la USP 42, para tabletas con un peso unitario igual o menor a 650 mg, se tomó una muestra de tabletas enteras correspondiente lo más cercano posible a 6,5 g. Para tabletas con un peso unitario mayor a 650 mg, tomar una muestra de 10 tabletas enteras. Pesar con exactitud la muestra de tabletas y colocarla en el tambor del Friability Tester, girar el tambor a 25 rpm por 4 minutos y retirar las tabletas. Se calcularon los porcentajes de friabilidad de los comprimidos y se considera aceptable una pérdida media de peso máxima de la muestra utilizada de no más de 1,0%.⁽¹³⁾

Medición del tiempo de desintegración de las tabletas de Diazepam.

Para esta prueba se empleó el desintegrador (Model: VDT-2, Veego USA) equipado con una canastilla de 6 tubos de extremo abierto con una longitud de 7,5-8 cm y un diámetro de 2,15 cm y con un tamiz de acero inoxidable de malla 10 en la base del tubo y seis discos de plástico. Adicionar 900 mL de agua destilada en un vaso de precipitado de 1.0 L. Calentar a $37 \text{ }^\circ\text{C} \pm 2 \text{ }^\circ\text{C}$, controlando la temperatura, colocar una tableta por tubo y cubriéndola con el disco plástico, accionar el equipo durante 15 minutos.⁽¹³⁾

Variación de peso

Se seleccionaron al azar 20 tabletas de cada uno de los tipos de tabletas y se pesaron en una balanza analítica. De acuerdo con la especificación farmacopeicas, el rango aceptable debe estar dentro del 92,5-107,5% del peso promedio.⁽¹³⁾

Preparación de la solución stock

Pesar con exactitud alrededor de 50 mg de ER (estándar de referencia) Diazepam, transferir a un matraz volumétrico de 100 mL, disolver con 30 mL de metanol y llevar al ultrasonido por 10 minutos. Agitar mecánicamente por 5 minutos. Diluir a volumen con metanol y homogeneizar. Medir exactamente 10 mL de esta solución, transferir a un matraz volumétrico de 50 mL y diluir a volumen con metanol y mezclar. Filtrar la solución a través de una membrana de PVDF (hidrófila) de 0,45 μm y de 25 mm de diámetro la concentración de la solución resultante es de 0,1 mg/mL Diazepam, inyectar al cromatógrafo.⁽¹³⁾

Preparación de la curva de calibración

Se elaboró una curva de calibración en el intervalo de concentraciones de 0,2; 0,4; 0,6; 0,8 y 1,0 mg/mL. De la solución stock transferir a un matraz volumétrico de 10 mL alícuotas de 2, 4, 6, 8 y 10 mL respectivamente, llevar al aforo con fase móvil (Acetonitrilo:Agua purificada:Metanol (2:2:1 v/v)) y mezclar.⁽¹³⁾

Inyectar al cromatógrafo por quintuplicado, volúmenes iguales de 20 μL de cada una de las concentraciones y registrar los pico respuesta.

Para comprobar la linealidad del método se preparó soluciones estándar de concentración conocida, tomando como referencia la cantidad nominal de principio activo. Se tomó una cantidad conocida de estándar y se preparó 5 soluciones al 80%, 90%, 100%, 110% y 120%, realizando así una curva de calibración lineal, y se inyectaron 5 veces de cada solución. Requisitos de aptitud de sistema: $R^2 > 0,9990$; DSR $\leq 1,0\%$, variación porcentual: $\pm 1\%$ del valor teórico.

Así mismo para la precisión, en este parámetro se prepararon soluciones estándar y muestra de concentraciones conocidas. Para lo cual se prepararon tres muestras de concentración similar a la del es-

tándar y se determinó la repetibilidad de los resultados. Se inyectaron 5 veces el estándar y 2 veces cada muestra y se evaluó la desviación estándar relativa de los resultados, la cual debe ser menor a 2,0

En relación con la exactitud intermedia, para cumplir con este parámetro, Se realizaron análisis en 2 equipos, con 2 analistas diferentes y en días diferentes. Se realizó un dosaje o valoración del principio activo en cuestión, cumpliendo todos los requisitos de aptitud del sistema; y la variabilidad entre ambos resultados no debe ser mayor a 1,0%

Elaboración de la curva de calibración del estándar

Para elaborar la curva estándar, se inyectaron 5 veces y cada vez de cada una de las soluciones estándar preparadas en el equipo de HPLC desde las concentraciones más bajas a las más altas. Los cromatogramas y los datos relevantes, como el área del pico, la altura del pico, el tiempo de retención, etc., se registraron y guardaron como tablas de informe de pico en el programa del software. Para garantizar la precisión del método de medición de todos los procedimientos para elaborar la curva de calibración se repitieron tres veces. Luego, se trazó la curva de calibración. Sobre la base de la curva de calibración, las muestras desconocidas se inyectaron en el instrumento de HPLC y los cromatogramas se registraron, luego se determinaron las cantidades de activo de las muestras desconocidas.⁽¹³⁾

Cuantificación del principio activo

Tomar no menos de 20 tabletas y moler a polvo fino. Pesar con exactitud alrededor de 160 mg de polvo (equivalente a 10 mg de Diazepam), transferir a un matraz volumétrico de 100 mL, adicionar 30 mL de metanol y llevar al ultrasonido por 10 minutos. Agitar mecánicamente por 5 minutos. Diluir a volumen con metanol (Verificar el enrase a temperatura ambiente). Homogeneizar, filtrar por membrana de PVDF (hidrófila) de 0,45 μm y de 25 mm de diámetro e inyectar (0,1 mg/mL Diazepam). Las tabletas de Diazepam 10 mg deben contener no menos de 90,0% y no más de 110,0% de la cantidad declarada.⁽¹³⁾

Uniformidad del contenido

Se utilizó 10 comprimidos de cada tipo. Para este ensayo se colocaron las muestras en matraces volumétricos de 100 mL separados, adicionar 5 mL de agua purificada y agitar suavemente hasta completa disgregación. Adicionar 30 mL de metanol y llevar al ultrasonido por 10 minutos. Agitar mecánicamente por 10 minutos. Diluir a volumen con metanol (Verificar el enrase a temperatura ambiente). Homogeneizar, filtrar por membrana de PVDF (hidrófila) de 0,45 μm y de 25 mm de diámetro e inyectar (0,1 mg/mL Diazepam).⁽¹³⁾

Determinación del perfil de disolución

De acuerdo con las condiciones informadas en la monografía de Diazepam en la USP 42, se preparó una solución de ácido clorhídrico 0,1N. Se usaron 900 mL de esta solución como medio de disolución. Las mediciones lo realizamos mediante un instrumento de disolución tipo cesta con 100 rpm. La temperatura del medio se ajustó a $37 \pm 0,5$ °C. Según la farmacopea de USP42, el 85% del ingrediente activo de la tableta debe disolverse en el medio después de 30 minutos. En esta investigación, se colocaron individualmente 6 comprimidos de cada tipo de comprimidos en la canasta especial del instrumento y se midió y calculó la extensión de la velocidad de disolución como porcentaje del ingrediente activo liberado en varios momentos. Después del inicio de la prueba, se extrajo una alícuota de 20 mL del medio de disolución en intervalos de tiempo de 5, 10, 15, 20, 30, 45 y 60 minutos, y se filtró individualmente por filtrar por membrana de PVDF (hidrófila) de 0,45 μm y de 25 mm. Mientras tanto, después de cada extracción de la alícuota de 20 mL, se añadieron 20 mL de la solución tampón al medio de disolución para obtener el volumen hasta 900 mL. La cuantificación del fármaco fue realizada a través de método cromatográfico de HPLC. Las condiciones utilizadas para el análisis fueron: fase móvil agua:metanol:acetonitrilo (2:1:2 V/V), 20 μL de volumen de inyección, flujo de 1 mL/min, columna C18 4 mm x 30 cm L1, y detector a 254 nm. Se determinó el grado de disolución como el porcentaje liberado del ingrediente activo. Al dividir los 10 mg del posible ingrediente activo de una tableta de Diazepam (10 mg) en el volumen total del medio de disolución (900 mL), se obtuvo una concentración de 11,1 $\mu\text{g}/\text{mL}$. Esta concentración fue considerada como 100% de liberación de fármaco. Al dividir las concentraciones

nes obtenidas a partir de los datos de HPLC para cada tableta individual en los tiempos especificados, se calculó el porcentaje de liberación para cada tableta.⁽¹³⁾

Eficiencia de disolución (%ED)

La eficiencia de disolución (ED) se empleó para comparar la liberación del fármaco de las diferentes marcas. La eficiencia de disolución es el área bajo la curva de disolución dentro de un rango de tiempo expresado como un porcentaje de la curva de disolución al máximo durante el mismo período de tiempo. Se puede decir que el medicamento innovador y el producto multifuente son equivalentes si la diferencia entre sus eficiencias de disolución está dentro de los límites apropiados ($\pm 10\%$, que a menudo se usa).⁽¹⁴⁾

Resultados

Tabla 1. Dureza promedio (KP) y Velocidad de desintegración (min) de los comprimidos innovador y multifuente de Diazepam 10 mg.

DIAZEPAM	PROMEDIO (KP)	D.S.	PROMEDIO (MIN)	D.S.
DZPR	5,5	0,28	5,3	0,10
DZPM1	5,4	0,19	5,6	0,13
DZPM2	5,4	0,29	5,6	0,06

Tabla 2. Peso promedio de los comprimidos innovador y multifuente de Diazepam 10 mg.

DIAZEPAM	PROMEDIO (mg)	C.V.	D.S.	VARIANZA
DZPR	152,1	1,18%	1,80	3,24
DZPM1	152,8	0,78%	1,19	1,43
DZPM2	152,6	0,86%	1,31	1,73

Tabla 3. Especificación establecida del porcentaje peso perdido después del ensayo de friabilidad según USP42 para los comprimidos innovador y multifuente de Diazepam 10 mg.

DIAZEPAM	PESO INICIAL (mg)	PESO FINAL (mg)	% DE PERDIDA	ESPECIFICACIÓN USP 42	CUMPLE
DZPR	6531,5	6514,4	0,26	% DE PERDIDA < 1%	SI
DZPM1	6596,4	6571,2	0,38		SI
DZPM2	6573,8	6541,5	0,49		SI

Tabla 4. Porcentaje promedio del contenido de principio activo según lo declarado (%) y Porcentaje promedio de la cantidad disuelta de 6 tabletas para establecer la velocidad de disolución (Q%) de los comprimidos innovador y multifuente de Diazepam 10 mg.

DIAZEPAM	PROMEDIO (%)	D.S.	Q% (PROMEDIO)	D.S.
DZPR	100,98	0,37	95	2,08
DZPM1	99,90	0,38	97	1,47
DZPM2	100,10	0,37	101	1,67

Tabla 5. Factor de Diferencia (f1) y Factor de similitud (f2) de DZPR con los DZPM1 y DZPM2.

f1	DZPM1	DZPM2
DZPR	4,40	2,36
f2	DZPM1	DZPM2
DZPR	69,70	79,55

Tabla 6. Perfil de disolución y Eficiencia de disolución (ED%) del DZPR, DZPM1 y DZPM2.

TIEMPO	DZPR		DZPM1		DZPM2	
	MEDIA	D.S.	MEDIA	D.S.	MEDIA	D.S.
0	0	0	0	0	0	0
5	83,53	15,11	70,77	17,36	83,05	18,20
10	91,62	10,36	89,63	7,07	89,03	15,89
15	94,31	8,27	99,17	2,17	91,60	14,20
20	96,49	6,50	100,36	1,22	92,58	11,62
30	97,90	4,82	100,10	0,77	95,04	7,61
45	100,45	3,48	99,28	0,86	97,90	3,65
60	101,46	1,86	99,05	0,84	100,92	3,14
ED%	92,71		92,23		90,43	

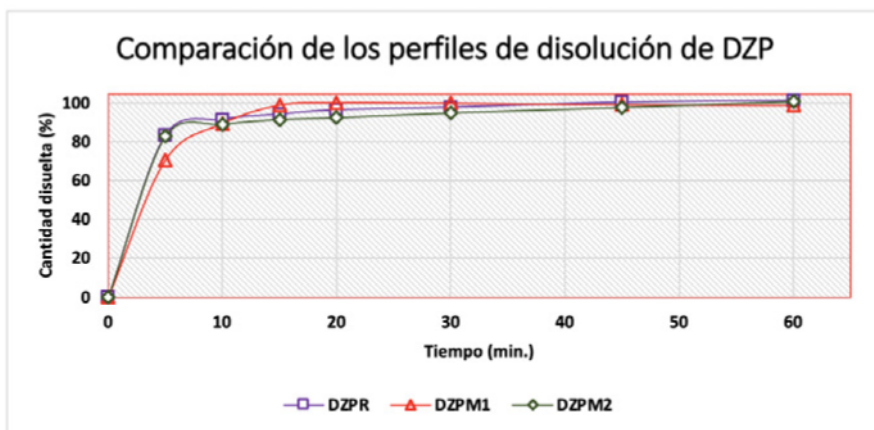


Figura 2. Perfil de disolución de tabletas de Diazepam 10 mg. innovador y multifuente. (DZPR, DZPM1 y DZPM2).

Discusión

La definición de bioequivalencia, según la FDA, es la ausencia de una diferencia significativa en la tasa y el grado en que un ingrediente farmacéutico activo en equivalentes farmacéuticos tiene contacto con el sitio de acción del medicamento. Los dos medicamentos también deben tener la misma dosis y condiciones similares para poder comparar y aprobar la bioequivalencia de los dos. La equivalencia farmacéutica debe demostrar que los dos medicamentos liberan el ingrediente activo en el en la misma cantidad, la misma velocidad y tienen la misma calidad.^(3,4) Todas las tabletas de Diazepam 10 mg utilizadas en esta investigación estaban dentro de su vida útil de 3 años a partir de la fecha de fabricación. Los comprimidos fueron sometidos a una serie de pruebas para evaluar los parámetros de calidad. No se encuentran anomalías en la apariencia física de las muestras de diferentes marcas.

La prueba de dureza del material es indicativa de su resistencia. La característica física más importante para evaluar la tableta es la dureza.⁽¹⁵⁾ El límite aceptable de dureza de una tableta es de 5 a 8 Kp. Además, una fuerza entre 4 y 10 Kp también se considera satisfactoria.⁽¹⁶⁾ Se determinó la dureza de las diferentes tabletas de Diazepam y oscilaban entre 5,4 y 5,5 Kp que cumple con la especificación USP 42 (Tabla 1).

El tiempo de desintegración de las tabletas de Diazepam 10 mg se muestra en la Tabla 1. Ninguna de las muestras excedió la especificación del tiempo de desintegración que estaba entre 5,3 a 5,6 min.

La prueba de variación de peso es un método satisfactorio para determinar la uniformidad del contenido del medicamento de las tabletas y sirve como un indicador de las buenas prácticas de manufactura (BPM) mantenidas por los fabricantes, así como la cantidad de ingrediente farmacéutico activo (IFA) contenido en la formulación.⁽¹⁷⁾ La variación de peso para todas las tabletas utilizadas en este estudio mostró cumplimiento dentro de las especificaciones oficiales, ya que ninguno de los productos se desvió de la especificación. Cuando la variación de peso está dentro de las especificaciones, se cree que las tabletas contienen un ingrediente activo uniforme para dar la respuesta terapéutica deseada, pero cuando la variación de peso está fuera de la especificación, se piensa que las tabletas contienen menos o más ingrediente activo para dar una respuesta terapéutica ineficaz o efecto tóxico respectivamente. Puede variar debido al resultado de las deficientes propiedades de flujo de granulación, lo que resulta en un relleno desigual de la matriz.⁽¹⁸⁾ Se observó que todas las marcas cumplen con la especificación USP 42 que estaba entre 152,1 mg \pm 1,18%; 152,8 mg \pm 0,78% y 152,6 mg \pm 0,86% (Tabla 2).

Los resultados de la prueba de friabilidad son inferiores al 1%, y según la farmacopea, el límite es del 1% del peso inicial de las tabletas, por lo que todas las tabletas de Diazepam 10 mg pasaron a la prueba de friabilidad, lo que significa que todas estas marcas de tabletas de Diazepam tienen buena resistencia y puede tolerar los golpes durante el transporte para su distribución (Tabla 3).

Los resultados de las pruebas de dosaje de todas las marcas estuvieron entre 99,90 y 100,10% que cumplen con la especificación USP 42 para la prueba de ensayo (Tabla 4).

Se determinó la velocidad de disolución de las diferentes tabletas de Diazepam 10 mg. La especificación USP 42 indica que debe ser mayor a 85% de la cantidad declarada en la Tabla 4 los resultados obtenidos de disolución están en el intervalo de 95 y 101% dentro de lo establecido por la farmacopea.

Para comparar los perfiles de disolución de las tabletas, se empleó un enfoque independiente del modelo de factor de diferencia f_1 y factor de similitud f_2 . El factor de diferencia f_1 es el porcentaje de diferencia entre dos curvas en cada punto y es una medida del error relativo entre las dos curvas. El factor de similitud (f_2) es una transformación de raíz cuadrada recíproca logarítmica de la suma del error al cuadrado y es una medida de la similitud en el porcentaje (%) de disolución entre dos curvas. La Tabla 5 muestra los valores f_1 , f_2 de diferentes marcas con respecto a la marca innovadora elegida. En el cálculo de f_2 , generalmente solo se considera una medición después de que el producto comparador haya alcanzado el 85% de disolución. Los valores para f_2 son más de 50 y todos los valores de f_1 son menos de 15. Por lo tanto, podemos decir que todas las marcas son equivalentes con el producto innovador.^(19,20,21)

La eficiencia de disolución (ED) también se empleó para comparar la liberación del fármaco de las diferentes marcas. La eficiencia de disolución es el área bajo la curva de disolución dentro de un rango de tiempo expresado como un porcentaje de la curva de disolución al máximo durante el mismo período de tiempo. Algunos estudios de bioequivalencia indican que cuando la diferencia de eficiencia de disolución del medicamento innovador con el multifuente no difiere de $\pm 10\%$ se consideran como equivalentes.^(18,22) La ED de todas las marcas no difirió en 10 con la marca innovadora. Entonces, podemos decir que todas las marcas son equivalentes a la marca innovadora (Tabla 6).

Los resultados del estudio del perfil de disolución muestran que las diferentes marcas liberan aproximadamente el 100% del medicamento en una hora. Todas liberan aproximadamente el 70% del principio en 5 minutos, lo que significa que el principio activo, se disuelve rápidamente en estas marcas. Los datos demuestran que el estudio de disolución de Diazepam 10 mg cumple con los estándares de farmacopea y al no existir diferencia significativa en los diferentes tiempos de muestro, nos permiten establecer que puede intercambiarse los medicamentos multifuente de Diazepam 10 mg. con el innovador (Figura 2).

Conclusión

En la práctica industrial actual, para comparar el medicamento innovador con sus multifuente, las pruebas in vitro juegan un papel importante. Esta investigación revela que no hay diferencias notables en los parámetros de calidad de los productos investigados. Los datos presentados demuestran que los multifuentes de Diazepam 10 mg comparados con el innovador cumplen con los parámetros de bioequivalencia e intercambiabilidad.

Bibliografía

1. Jiménez L, Rodríguez Y. Determinación de una técnica selectiva por cromatografía en capa fina para identificación de benzodiazepinas. 2017. [Tesis de pregrado], Universidad Norbert Wiener, Lima. Perú.
2. Amidon G, Lennernäs H, Shah V, Crison J. A Theoretical Basis for a Biopharmaceutical Drug Classification: The Correlation of in Vitro Drug Product Dissolution and in Vivo Bioavailability. *Pharmaceutical Research: An Official Journal of the American Association of Pharmaceutical Scientists*. 1995. 12(3): 413-420.
3. FDA – Food and Drug Administration U.S. Centro de Evaluación e Investigación de Drogas. Guidances (Drugs) - Guía para la Industria: Pruebas de disolución de formas de dosificación oral sólidas de liberación inmediata. [Internet]. 1997. [citado 15 Ene 2020] Disponible en: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/guia-para-la-industria-pruebas-de-disolucion-de-formas-de-dosificacion-oral-solidas-de-liberacion>.
4. FDA - Food and Drug Administration U.S. Comparability Protocols for Human Drugs and Biologics: Guidance for Industry Guidance for Industry Contains Nonbinding Recommendations. [Internet]. 2016. [citado 08 Mar 2020] Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm%0Ahttp://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>
5. Iriarte R. Desarrollo de Medios de Disolución Biorrelevantes para Fármacos con Problemas de Bioequivalencia. [Tesis de pregrado]. Universidad Miguel Hernández, Alicante. España.
6. Alfredo L, Campos S. Medicamentos genéricos: su importancia económica en los sistemas públicos de salud y la necesidad de estudios in vitro para establecer su bioequivalencia. *Rev Pensam Actual*. 2017. 17(28): 108-120. Doi: 10.15517/PA.V17I28.29549
7. Löbenberg R, Amidon G. Modern bioavailability, bioequivalence and biopharmaceutics classification system. New scientific approaches to international regulatory standards. *Eur J Pharm Biopharm*. 2000. 50(1): 3-12. Doi: 10.1016/S0939-6411(00)00091-6

8. Granero L, Polache A. Absorption of Drugs after Oral Administration. In *Preclinical Development Handbook*, S.C. [Internet]. 2017. [citado 18 Abr 2020] Gad (Ed.). Doi:10.1002/9780470249031.ch9
9. Ono A, Sugano K. Application of the BCS biowaiver approach to assessing bioequivalence of orally disintegrating tablets with immediate release formulations. *Eur J Pharm Sci.* 2014. 64: 37-43. Doi: 10.1016/j.ejps.2014.08.003
10. Shah V, Radulescu F, Miron D, Yacobi A. Commonality between BCS and TCS. *Int J Pharm.* 2016. 509: 35-40. Doi: 10.1016/j.ijpharm.2016.05.058
11. 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.
12. Domínguez V, Collares M, Ormaechea G, Tamosiunas G. Uso Racional De Benzodicepinas: Hacia Una Mejor Prescripción. *Revista Uruguaya de Medicina Interna.* 2016. 3: 14-24.
13. *Farmacopea de los EE.UU, USP XLII & NF 37.* 2019, The United States Pharmacopeial Convention Inc., Rockville, MD. 1364-1367 pp.
14. 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. Doi: 0.1016/j.xphs.2019.06.026 0
15. Karmakar P, Kibria M. In-vitro comparative evaluation of quality control parameters between paracetamol and paracetamol/caffeine tablets available in Bangladesh. *Int Curr Pharm J.* 2016. 1(5):103-9.
16. Musa H, Sule Z, Gwarzo M. Assessment of physicochemical properties of metronidazole tablets marketed in Zaria, Nigeria. *Int J Pharm Pharm Sci.* 2011. 3(suppl 3):27-29.
17. Murtha L, Julian N, Radebaugh G. Simultaneous determination of pseudoephedrine hydrochloride, chlorpheniramine maleate, and dextromethorphan hydrobromide by second- derivative photodiode array spectroscopy. *J Pharm Sci.* 1988. 77(8):715-8. Doi: 10.1002/jps.2600770815
18. Kalakuntla R, Veerlapati U, Chepuri M, Raparla R. Effect of various super disintegrants on hardness, disintegration and dissolution of medicine from dosage form. *J Adv Sci Res.* 2016. 1(1):15-9.
19. Bendari A, Al-Shehi B, Ahuja A. Comparison of pharmaceutical properties of different marked brands of metonidazole tables available in Oman. *Int J Pharm Arc.* 2015. 4:2.
20. 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. Doi: 10.1515/hf-2019-0086
21. Manali D, PrajapataShital B, ButaniaMukesh C, Gohel B. Liquisolid: A promising technique to improve dissolution efficiency and bioavailability of poorly water soluble nimodipine. *J Drug Deli Sci Tech.* 2019; 53:1773-2247. Doi: 10.1016/j.jddst.2019.101135
22. 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] .2019. 4(31):8946-8952. Doi: 10.1002/slct.201901222

