

## Perfil de disolución de cetirizina multifuentes e innovador

### Innovative Multi-source Cetirizine Dissolution Profile Study

Anthony Mitchell Peláez Morillas<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0003-0470-5676>

Ericson Félix Castillo Saavedra<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0002-9279-7189>

Verónica Yamilet Coronel Vega<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0003-0625-0644>

Cecilia Elizabeth Reyes Alfaro<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-3528-546X>

<sup>1</sup>Universidad Nacional de Trujillo. Trujillo, Perú.

\*Autor para la correspondencia: [ecastillos@unitru.edu.pe](mailto:ecastillos@unitru.edu.pe)

#### RESUMEN

**Introducción:** El escaso estudio entre los medicamentos y sus referentes según comportamiento durante su proceso de disolución impide a los pacientes accesibilidad a medicamentos eficaces, seguros, de bajo costo y con efecto terapéutico adecuado.

**Objetivo:** Evaluar perfiles de disolución de tabletas de cetirizina 10 mg multifuentes e innovadoras comercializadas en Perú y Brasil para establecer la intercambiabilidad del medicamento multifuente en relación con el referente.

**Métodos:** La investigación se realizó con tabletas procedentes de laboratorios que comercializan sus formulaciones en Perú (A, B, C, D) y Brasil (E, F), que fueron comparadas con un producto innovador. Se utilizaron 12 unidades de cada presentación recolectadas en establecimientos farmacéuticos certificados, se registraron su número de lote y fecha de vencimiento. Se verificó que los equipos y material volumétrico estuvieran calificados y calibrados. Luego, se preparó una curva de calibración, a partir de una solución madre. Se obtuvieron diez soluciones estándar con concentraciones crecientes, que fueron leídas en espectrofotómetro a 231nm. Las condiciones de trabajo se establecieron según la Farmacopea Americana 44 y se usó como medio agua, en volumen de 900 mL, 50 rpm,

temperatura 37 °C y tiempos de muestreo a 5, 10, 15, 20 y 30 min. Al final, se evaluaron perfiles de disolución a través del factor similitud y eficiencia de disolución porcentual.

**Resultados:** Las formulaciones A, B, D, E y F a los 30 min presentaron mayores porcentajes disueltos (80 %), pero al calcular eficiencia de disolución porcentual y factor de similitud, solamente B y E cumplieron con valores establecidos por organismos internacionales para ser considerados similares.

**Conclusiones:** Los perfiles de disolución de una formulación peruana y una brasilera son intercambiables con el innovador, representando alternativas farmacéuticas eficaces, seguras y de calidad.

**Palabras clave:** cetirizina; medicamentos genéricos; rinitis; disolución; intercambiabilidad de medicamento; precio de medicamento.

## ABSTRACT

**Introduction:** The scarce study among drugs and their referents according to behavior during their dissolution process prevents patients from accessibility to effective, safe, low-cost drugs with adequate therapeutic effect.

**Objective:** To evaluate dissolution profiles of multi-source and innovative cetirizine 10 mg tablets marketed in Peru and Brazil in order to establish the interchangeability of the multi-source drug in relation to the reference drug.

**Methods:** The research was carried out with tablets from laboratories marketing their formulations in Peru (A, B, C, D) and Brazil (E, F), which were compared with an innovator product. Twelve units of each presentation collected from certified pharmaceutical establishments were used, and their lot number and expiration date were recorded. It was verified that the equipment and volumetric material were qualified and calibrated. Then, a calibration curve was prepared from a stock solution. Ten standard solutions with increasing concentrations were obtained, which were read in a spectrophotometer at 231nm. The working conditions were established according to the American Pharmacopoeia 44 and water was used as the medium, in a volume of 900 mL, 50 rpm, temperature 37 °C and sampling times at 5, 10, 15, 20 and 30 min. At the end, dissolution

profiles were evaluated through the similarity factor and percentage dissolution efficiency.

**Results:** Formulations A, B, D, E and F at 30 min presented higher dissolved percentages (80 %), but when calculating percent dissolution efficiency and similarity factor, only B and E complied with values established by international organizations to be considered similar.

**Conclusions:** The dissolution profiles of a Peruvian and a Brazilian formulation are interchangeable with the innovator, representing effective, safe and quality pharmaceutical alternatives.

**Keywords:** generic drugs; rhinitis; dilution; drug interchangeability; drug price; cetirizine.

Aceptado 12/12/2022

Aprobado 29/07/2022

## Introducción

A nivel mundial, el elevado costo de medicamentos prescritos ha ido generando un aumento en los precios de la atención médica; por lo que se ha considerado sustituirlos por medicamentos genéricos.<sup>(1)</sup> Debido a ello, diferentes entes reguladores fomentan la inclusión de la competencia genérica implementando leyes que avalen la seguridad, eficacia y calidad en relación con el medicamento referente,<sup>(2)</sup> lo que durante las últimas décadas se ha estimado en un ahorro de \$ 2,2 billones en el sistema de salud, gracias a la utilización de los medicamentos genéricos.<sup>(3)</sup>

Existen múltiples definiciones referentes a los medicamentos genéricos, los cuales, según la Organización Mundial de la Salud (OMS), son productos farmacéuticos provenientes de múltiples fuentes o se pueden adquirir bajo diversas marcas comerciales y de diferentes proveedores, siempre que la patente del medicamento original haya expirado.<sup>(4)</sup> Mientras que, para la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), es aquel medicamento que

presenta la misma composición cualicuantitativa referente al principio activo y forma farmacéutica que el medicamento de referencia.<sup>(5)</sup> Según la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA), el medicamento genérico es un producto farmacéutico comparable con el referente en cuanto a concentración, dosificación, parámetros de calidad, rendimiento y uso para el cual que fue elaborado. Cabe resaltar que la FDA es responsable de la aprobación de los medicamentos genéricos.<sup>(6)</sup>

En muchos países para aprobar un medicamento genérico se debe cumplir con el requisito de la bioequivalencia (BE),<sup>(7)</sup> sin embargo, en el Perú no es necesario este cumplimiento, pero sí está establecido un reglamento sobre la intercambiabilidad de medicamentos genéricos a través del Decreto Supremo 024-2018-SA, siendo una de sus exigencias que debe cumplir la obtención del registro sanitario.<sup>(8)</sup>

La bioequivalencia es la comparación de las biodisponibilidades tanto del medicamento multifuente como del referente,<sup>(9,10)</sup> de esta manera, para que sean considerados bioequivalentes ambos deben ser equivalentes farmacéuticos, tener la misma cantidad del ingrediente farmacéutico activo (IFA), forma de dosificación y vía de administración y así la equivalencia terapéutica puede ser determinada por estudios *in vivo* o *in vitro* (bioexención).<sup>(11,12)</sup>

Los estudios *in vitro* se realizan bajo condiciones de laboratorio y no exponen de forma innecesaria al individuo y brindan una disminución en la carga económica y regulatoria que establecen la equivalencia terapéutica del medicamento multifuente con el referente.<sup>(9,13,14)</sup>

Debido a ello, la FDA, OMS y EMA consideran la bioexención de acuerdo al Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (BCS) y reducen los costos que trae consigo realizar estudios *in vivo*, garantizando siempre poco riesgo de bioinequivalencia y manteniendo la calidad, seguridad, eficacia y bajo costo del medicamento con la finalidad de que sea accesible a los pacientes.<sup>(4,5,6,15)</sup> Uno de los primeros países latinoamericanos que incluyó el BCS fue Brasil, con el fin de clasificar el IFA basado en su solubilidad y permeabilidad.<sup>(8)</sup> Existen cuatro clases pertenecientes al BCS, de los que solo la clase uno y tres son candidatos a bioexención.<sup>(15,16,17)</sup>

Según la FDA, un medicamento es considerado altamente soluble, si la dosis terapéutica más elevada puede disolverse hasta 250 mL en medio acuoso con un rango de pH entre 1-6,8 a una temperatura de  $37 \pm 1$  °C. De la misma manera, se considera altamente permeable, si se absorbe hasta el 85 % de la dosis administrada.<sup>(6)</sup>

En ese sentido, los estudios *in vitro* utilizan 12 unidades de formas farmacéuticas sólidas sean tabletas o cápsulas, en un medio de disolución con una agitación constante, según lo especificado en la *United States Pharmacopeia* (USP) 44 y a temperatura de 37 °C.<sup>(18)</sup>

Además, para realizar la comparación de los perfiles de disolución, se debe demostrar que el perfil del medicamento multifuente es similar al del referente.<sup>(6,14)</sup> Es por ello que, la inferencia se realiza en muestras representativas con puntos apropiados para la toma de muestra de cada perfil. Posteriormente, los resultados se evalúan a través del factor de similitud ( $f_2$ ) para que el medicamento multifuente sea intercambiable con el referente, el  $f_2$  debe estar entre 50–100.<sup>(6,19,20,21,22,23)</sup>

En el mercado peruano, la cetirizina se comercializa en su forma farmacéutica tabletas, y se prescribe como medicamento antihistamínico de segunda generación que pertenece a la clase 3 del SCB, que cuenta con alta solubilidad y baja permeabilidad, y está disponible en tabletas (5 y 10 mg), así como en solución oral (1 mg/mL).<sup>(15,16,17)</sup>

Por lo que comúnmente el fármaco se utiliza para el tratamiento de la rinitis alérgica y la urticaria al actuar bloqueando los receptores histamínicos H1 sin cruzar la barrera hematoencefálica pero de administrarse en mayor cantidad a la recomendada genera un síndrome anticolinérgico caracterizado por agitación, taquicardia, alucinación e hipertermia.<sup>(24,25)</sup>

Dada la escasa información que existe en la actualidad referente al comportamiento en el proceso de disolución de cetirizina 10 mg, se realizó esta investigación con el propósito de evaluar los perfiles de disolución de tabletas de cetirizina 10 mg multifuentes e innovadoras comercializadas en Perú y Brasil para poder establecer la intercambiabilidad del medicamento multifuente en relación con el referente.

## Métodos

Se realizó un estudio de tipo cuantitativo y aplicado en muestras de cetirizina 10 mg adquiridas en establecimientos farmacéuticos certificados por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) y la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA). A las muestras adquiridas de los cuatro productos peruanos denominados A, B, C y D y de los dos productos brasileños E y F se les registró los números de lote y fechas de vencimiento y se compararon con el producto innovador ZYRTEC (R).

En un primer momento, se estableció la confiabilidad de los resultados esperados en el ensayo de disolución como parte del aseguramiento de la calidad de los productos farmacéuticos. En este sentido, se verificó que el material volumétrico se encontrara calibrado y que la balanza analítica digital (OHAUSS), el espectrofotómetro (BECKAM COULTER DU 800), y el equipo de disolución 708-DS (AGILENT TECHNOLOGIES INC) se encuentran calificados.

En un segundo momento, se inició el ensayo de los perfiles de disolución de los medicamentos multifuentes e innovador con la preparación de la curva de calibración, para lo que se utilizó estándar primario de cetirizina diclorhidrato para preparar 10 soluciones estandarizadas a diferentes concentraciones; 3 µg/mL, 6 µg/mL, 9 µg/mL, 12 µg/mL, 15 µg/mL, 18 µg/mL, 21 µg/mL, 24 µg/mL, 27 µg/mL, 30 µg/mL.

Luego se realizó la lectura en el espectrofotómetro a 231 nm, tras lo cual se obtuvieron valores de pendiente e intercepto, con estos datos se calcularon las concentraciones en cada tiempo de muestreo para los laboratorios en estudio, así como las pruebas de disolución, las que requirieron 12 tabletas de cetirizina de 10 mg de cada producto multifuente e innovador.

Se utilizó la metodología especificada en la USP 44; aparato tipo II (paleta), el medio de disolución fue agua desgasificada en un volumen de 900 mL, a una velocidad de agitación de 50 rpm y con una temperatura de 37 °C.

Asimismo, para estimar los puntos de toma de muestra de 5, 10, 15, 20 y 30 m se realizó un piloto con una pequeña cantidad de unidades, se consideró como tiempo final, aquel valor donde el porcentaje disuelto fue constante.

Finalmente, se desarrollaron las pruebas de disolución de cada formulación multifuente e innovador a cada tiempo de muestreo y se leyeron en el espectrofotómetro a 231nm.<sup>(18)</sup>

Por último, en un tercer momento, se calculó la eficiencia de disolución porcentual (ED %) que evalúa el comportamiento de disolución entre productos farmacéuticos y se calcula a partir del área bajo la curva en función de un rango de tiempo establecido, mediante el método de los trapezoides.<sup>(26)</sup>

Otro parámetro a estimar fue la similitud entre los perfiles disueltos a través del factor de similitud ( $f_2$ )<sup>(19,20)</sup> para cuyo cálculo se requiere como condición que el valor del primer punto de tiempo muestreado no exceda el 20 % de variación y que el resto de tiempos subsiguientes presenten una variación menor al 10 %, además de ser considerado un máximo de un punto de tiempo después de alcanzar el 85 % de disolución del producto de comparación.

De esta manera y luego de cumplir estos criterios, se procedió a establecer el valor del  $f_2$ , que debe estar comprendido entre 50 a 100, para que los perfiles de disolución sean considerados similares.<sup>(4,5,6)</sup>

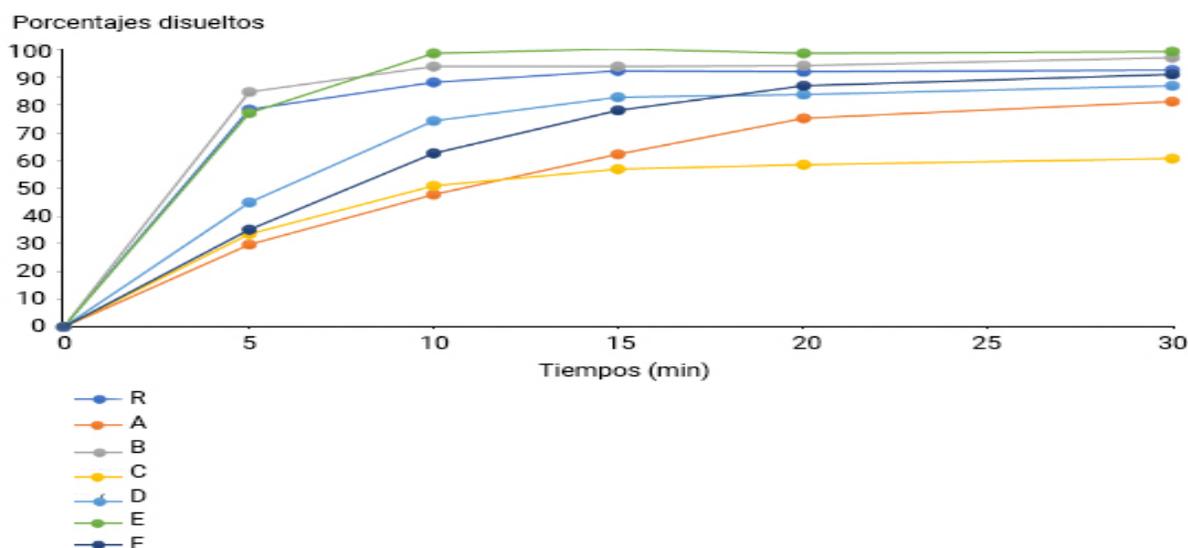
## Resultados

El estudio de perfiles de disolución fue realizado en cetirizina 10 mg procedentes de laboratorios peruanos y brasileros, que cuentan con certificaciones de Buenas Prácticas de Manufactura y Buenas Prácticas de Laboratorio, de tal forma, que aseguren la calidad del medicamento que se dispensa en oficinas farmacéuticas públicas y privadas.

La comparación de los perfiles de disolución entre los medicamentos multifuentes (A, B, C, D, E y F) e innovador (R), (fig. 1) es una metodología establecida por organismos reguladores con fines de intercambiabilidad que evalúa la cantidad de fármaco

biodisponible en su recorrido por el tracto gastrointestinal hasta llegar a la circulación sistémica que en los primeros tiempos se observa una alta variabilidad, influenciada principalmente por las propiedades fisicoquímicas del fármaco.

Por otra parte, el perfil del laboratorio C con elevada variabilidad respecto al resto de muestras analizadas atribuida a su capacidad de humectación y capacidad de penetración en el medio de disolución.



**Fig. 1** - Perfiles de disolución de cetirizina 10 mg procedentes de laboratorios peruanos (A, B, C y D) y brasileños (E y F) en comparación con ZYRTEC® (R).

La tabla 1 evidencia los porcentajes disueltos obtenidos en cada tiempo de muestreo (5, 10, 15, 20 y 30 m) establecidos previamente a través de un piloto en una muestra pequeña. Mientras que el Q % se establece como el porcentaje de la cantidad de ingrediente activo disuelto expresado como una fracción del contenido declarado.

En el presente estudio, los laboratorios (A, B, D, E y F) alcanzaron valores mayores al 80 % a los 30 m con desviaciones estándar que disminuyeron en función del tiempo de disolución.

**Tabla 1** - Media (n = 12) de porcentaje disuelto (Q%) y desviación estándar de los productos A, B, C, D, E y F

Laboratorio	Q % 5	Q % 10	Q % 15	Q % 20	Q % 30
A	29,7	47,8	62,2	75,3	81,4
B	84,6	94,0	93,8	94,1	96,9
C	33,5	50,9	56,8	58,6	60,8
D	44,8	74,3	82,9	83,8	86,9
E	77,1	98,7	100,2	98,5	99,3
F	35,1	62,6	78,1	87,1	91,1
Desviación estándar	23,9	21,5	17,1	35,5	14,0

En la tabla 2, la ED % es un parámetro biofarmacéutico que representa la proporción de fármaco en estado molecular disponible en un momento determinado. En tal sentido, los laboratorios B y E obtuvieron valores mayores que 85 %, cantidad necesaria para asegurar que una proporción suficiente de medicamento se encuentre a nivel de la biofase, y con ello se asegure un efecto terapéutico en el paciente.

**Tabla 2** - Eficiencia de disolución (ED %) de los productos A, B, C, D, E y F

Laboratorio	Eficiencia de disolución ED (%)
A	55,3
B	85,2
C	48,3
D	69,2
E	87,9
F	66,2

En la tabla 3, se determinó el factor de similitud (f2) de las formulaciones de cetirizina 10 mg que se dispensaban en oficinas farmacéuticas del sector público y privado.

Los laboratorios B y E obtuvieron un  $f_2$  de 68,8 y 57,1 respectivamente, valores que cumplen con las especificaciones establecidas por organismos internacionales (mayor que 50).

**Tabla 3** - Factor de similitud ( $f_2$ ) de formulaciones de cetirizina 10 mg

Laboratorio	$f_2$
A	26,3
B	68,8
C	23,6
D	39,9
E	57,1
F	30,4

## Discusión

Las pruebas de liberación *in vitro* tienen un papel fundamental en la evaluación de la calidad y rendimiento de un producto farmacéutico al servir como pruebas de sustitución para demostrar la bioequivalencia (BE), ya que permiten comparar los perfiles de disolución del medicamento multifuente con relación al innovador, y con ello, demostrar intercambiabilidad.<sup>(9,10,11)</sup> Así como tener en cuenta la solubilidad y permeabilidad intestinal del medicamento de acuerdo a lo establecido en el Sistema de Clasificación Biofarmacéutico (SCB),<sup>(15,16)</sup> y representa una de las alternativas más idóneas con relación al gasto requerido para la realización de estudios de equivalencia *in vivo*.<sup>(8,12)</sup>

Del mismo modo, las pruebas de disolución son ampliamente utilizadas para la evaluación de la calidad de formas farmacéuticas orales de liberación inmediata y prolongada, y desde hace algunos años son requeridas para comparar la similitud de medicamentos multifuentes en relación con el innovador. Al respecto, cuando se analizaron los perfiles de disolución de cetirizina 10 mg, las formulaciones B y E, presentaron a 30 min un porcentaje disuelto similar al medicamento innovador y reflejaría

la utilización de excipientes similares con el innovador en el proceso de manufactura, lo que facilitaría la disgregación de las tabletas.

En el mercado farmacéutico se pueden encontrar una gran diversidad de agentes disgregantes que permiten incrementar el área superficial y promueven la rápida liberación del medicamento, mediante el ingreso del agua y la posterior dispersión en su núcleo.<sup>(26)</sup> Dentro de los disgregantes que presentan mayor eficacia están la crospovidona, la croscarmelosa sódica y el glicolato sódico de almidón en concentraciones de 1-5 % p/p, 2-5 % p/p y 2-8 % p/p respectivamente.<sup>(27,28)</sup>

Además, un criterio que favorece la actividad disgregante es cuando en el proceso de manufactura se utiliza la compactación directa, porque evita el contacto con la humedad.<sup>(26,29)</sup>

Por otra parte, las formulaciones A, C, D y F evidenciaron porcentaje disuelto diferentes al innovador y esto puede, probablemente deberse a que el comprimido presenta una alta porosidad, debido a una reducción en la fuerza de hinchamiento.

Asimismo, cuando en la formulación se incrementa la cantidad de aglutinante, las fuerzas internas se hacen más fuertes e impiden la capacidad del disgregante.

Otros aspectos que afectan la disgregación de las tabletas están relacionados con el pH del medio, solubilidad de la matriz y la adición de lubricantes y surfactantes.<sup>(27,29)</sup>

De igual forma, en los estudios de perfiles de disolución se pretende alcanzar el 80 % de fármaco disuelto en un tiempo establecido, hasta que la cantidad de medicamento logre ser constante en el tiempo.<sup>(4,5,6)</sup> De esta manera, en el caso de la formulación C, el 60,8 % de fármaco disuelto a los 30 min indicaría que la incorporación de algunos excipientes estarían influenciando negativamente en la velocidad de desintegración. En algunas situaciones se utilizan surfactantes con la finalidad de disminuir la tensión superficial entre las fases, pero tienen la desventaja de que absorben menor cantidad de agua, lo que genera que el comprimido incremente el tiempo de desintegración, conservando su estado particular.<sup>(26,29)</sup>

Del mismo modo, la interacción de los lubricantes de naturaleza hidrofóbica cuando se mezclan con otros excipientes dentro de la formulación condiciona que las partículas se

adhieran a la superficie, inhibiendo la disgregación del comprimido<sup>(30)</sup> de ahí que sea necesario que el medicamento se encuentre en estado molecular para que ingrese por difusión pasiva o activa a través de la membrana plasmática y alcance la circulación sistémica.

Por otra parte, la ED % se utilizó para caracterizar los perfiles de disolución mediante el método de los trapecios a partir del área bajo la curva en un determinado tiempo.<sup>(25)</sup> La ED % permite conocer la cantidad de ingrediente farmacéutico activo que se disuelve en toda la tableta, por lo que el valor de ED no puede diferir de  $\pm 10$  % entre el medicamento multifuente e innovador para que estos sean considerados equivalentes, cumpliendo solo con este rango solo las formulaciones B y E, infiriendo de esta manera su equivalencia con el innovador.<sup>(13,25)</sup>

Adicionalmente, en el desarrollo de los perfiles de disolución, se pudo determinar el orden de reacción del proceso, mediante el criterio de información de Akaike y fue corroborado con la prueba paramétrica análisis de varianza, previa confirmación de la normalidad de los datos.<sup>(6,13)</sup>

La Food Drug and Administration establece que la similitud entre los perfiles de disolución debe ser estimada a través del cálculo de  $f_2$ ; mientras que  $f_1$  representa la diferencia que existe en la curva de liberación del ingrediente farmacéutico activo en cada tiempo. Por tanto, lo conveniente es que  $f_1$  tenga un valor cercano a 0 y  $f_2$  sea cercano al 100 %, y de esa manera se garantiza la uniformidad en los perfiles de disolución de los medicamentos multifuentes en relación al innovador.<sup>(6)</sup> En un sentido práctico, se considera similar el perfil de disolución siempre que  $f_2$  se encuentre entre 50 a 100.

Con relación a los medicamentos peruanos y brasileros, las formulaciones B y E cumplieron con las especificaciones descritas anteriormente, por tanto, ambas serían intercambiables con el innovador.<sup>(19,20,21)</sup>

El estado peruano debe promover los estudios de perfiles de disolución tanto en el sector público como privado para que de esta forma la población tenga la posibilidad de acceder a medicamentos de calidad a bajo costo y pueda cumplir con los tratamientos terapéuticos establecidos por los médicos prescriptores.

La investigación demostró que existen diferencias entre los perfiles de disolución de los medicamentos peruanos y brasileños con relación al innovador cuando las pruebas de disolución *in vitro* realizadas a las tabletas de cetirizina de 10 mg hicieron posible identificar que solamente las formulaciones B y F que se expenden en los establecimientos farmacéuticos poseen igual eficacia y seguridad respecto al innovador; motivo por el cual es muy importante realizar estos estudios para obtener alternativas farmacéuticas de calidad y a menor costo.

## Referencias bibliográficas

1. Jill M. The ongoing challenges of implementing generic drugs in the global market. Clin. Ther. 2022;7(44):927-28. DOI: [10.1016/j.clinthera.2022.06.007](https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2022.06.007)
2. Rome B, Lee C, Gagne J, Kesselheim A. Factors associated with generic drug uptake in the United States, 2012 to 2017. Value in Health. 2021;6(24):804-11. DOI: [10.1016/j.jval.2020.12.020](https://doi.org/10.1016/j.jval.2020.12.020)
3. Rome B, Sarpatwari A, Kesselheim A. State laws and generic substitution in the year after new generic competition. Value in health. 2022;10(25):1736-42. DOI: [10.1016/j.jval.2022.03.012](https://doi.org/10.1016/j.jval.2022.03.012)
4. World Health Organization. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Fortieth Report. Geneva: WHO;. WHO Technical Report Series 937. 2006. [access 11/07/2023]. Disponible en: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43443/WHO\\_TRS\\_937\\_eng.pdf](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43443/WHO_TRS_937_eng.pdf)
5. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products; Committee for Proprietary Medical Products. Note for guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence. London: EMEA; 2000 [acceso 11/07/2023]. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-note-guidance-investigation-bioavailability-bioequivalence\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-note-guidance-investigation-bioavailability-bioequivalence_en.pdf)

6. Food and Drugs Administration. Guía para la Industria: Pruebas de disolución de formas de dosificación oral sólidas de liberación inmediata. Rockville: Centro de Evaluación e Investigación de Drogas (CDER); 1997 [acceso 11/07/2023]. Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm200707.htm>
7. Castillo E, Julián F, Coronel V, Reyes C, Salas R. Medicamentos intercambiables en Perú. Un estudio de revisión. Medisur. 2023 [acceso 19/02/24];21(3):675-682. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1727-897X2023000300675&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-897X2023000300675&lng=es)
8. Ministerio de Salud del Perú. Decreto Supremo 024-2018-SA. Reglamento que regula la intercambiabilidad de medicamentos. Lima: MINSA; 2018 [acceso 11/07/2023]. Disponible en: [https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/208819/Decreto\\_Supremo\\_N%C2%BA\\_024-2018.PDF?v=1594424363](https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/208819/Decreto_Supremo_N%C2%BA_024-2018.PDF?v=1594424363)
9. Mehta M, Blume H, Beuerle G, Tampal N, Schug B, Potthast H, et al. The global bioequivalence harmonisation initiative: Report of EUFEPS/AAPS third conference. Eur J Pharm Sci. 2020;1(151):105383. DOI: [10.1016/j.ejps.2020.105383](https://doi.org/10.1016/j.ejps.2020.105383)
10. Miranda C, Aceituno A, Mendes G, Fernández M, Jung H, Cabrera M. Policy of multisource drug products in Latin America: Opportunities and challenges on the application of bioequivalence *in vitro* assays. Ther Innov Regul Sci. 2021;55:65–81. DOI: [10.1007/s43441-020-00191-7](https://doi.org/10.1007/s43441-020-00191-7)
11. Plöger G, Hofsäss M, Dressman J. Solubility determination of active pharmaceutical ingredients which have been recently added to the list of essential medicines in the context of the Biopharmaceutics Classification System-Biowaiver. J Pharm Sci. 2018;107(6):1478-88. DOI: [10.1016/j.xphs.2018.01.025](https://doi.org/10.1016/j.xphs.2018.01.025)
12. Vlachou M, Karalis V. An *in vitro-in vivo* simulation approach for the prediction of bioequivalence. Materials (Basel). 2021;14(3):555. DOI: [10.3390/ma14030555](https://doi.org/10.3390/ma14030555)
13. Hoffelder T, Leblond D, Van Alstine L, Argelia D, Suárez S, Witkowski K, et al. Dissolution profile similarity analyses—statistical principles, methods and considerations. AAPS J. 2022;24(3):54. DOI: [10.1208/s12248-022-00697-y](https://doi.org/10.1208/s12248-022-00697-y)

14. Sugano K, Okazaki A, Sugimoto S, Tavornvipas S, Omura A, Mano T. Solubility and dissolution profile assessment in drug discovery. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2007;22(4):225-54. DOI: [10.2133/dmpk.22.225](https://doi.org/10.2133/dmpk.22.225)
15. Charalabidis A, Sfouni M, Bergström C, Macheras P. The Biopharmaceutics Classification System (BCS) and the Biopharmaceutics Drug Disposition Classification System (BDDCS): Beyond guidelines. *Int. J. Pharm.* 2019;566:264–81. DOI: [10.1016/j.ijpharm.2019.05.041](https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.05.041)
16. Lindenberg M, Kopp S, Dressman JB. Classification of orally administered drugs on the World Health Organization Model list of essential medicines according to the biopharmaceutics classification system. *Eur J Pharm Biopharm.* 2004;58(2):265-78. DOI: [10.1016/j.ejpb.2004.03.001](https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2004.03.001)
17. Hofsäss M, Dressman J. The discriminatory power of the BCS-Based Biowaiver: A retrospective with focus on essential medicines. *J Pharm Sci.* 2019;108(9):2824-37. DOI: [10.1016/j.xphs.2019.04.030](https://doi.org/10.1016/j.xphs.2019.04.030)
18. The Unites States Convention. *Farmacopea de los Estados Unidos de América: Formulario Nacional, Compendios de normas oficiales. USP 44 – NF 39.* Rockville [EEUU]: U.S. Pharmacopeial Convention, Inc. 2022 [acceso 11/07/2023]. Disponible en: <https://www.uspnf.com/es>
19. Xu Z, Merino M, Mangas V, García A. Estimators and confidence intervals of f2 using bootstrap methodology for the comparison of dissolution profiles. *Comput Methods Programs Biomed.* 2021;212:106449. DOI: [10.1016/j.cmpb.2021.106449](https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2021.106449)
20. Hoffelder T. Comparison of dissolution profiles: A statistician's perspective. *Ther Innov Regul Sci.* 2018;52(4):423-29. DOI: [10.1177/2168479017749230](https://doi.org/10.1177/2168479017749230)
21. Horkovics S. Comparison of dissolution time profiles: No similarity but where is the difference? *Eur J Pharm Sci.* 2018;121:9-15. DOI: [10.1016/j.ejps.2018.05.017](https://doi.org/10.1016/j.ejps.2018.05.017)
22. Pourmohamad T, Keung H. Statistical modeling approaches for the comparison of dissolution profiles. *Pharm Stat.* 2023;22(2):328-48. DOI: [10.1002/pst.2274](https://doi.org/10.1002/pst.2274)

23. Leistner A, Haerling S, Detlef J, Becker I, Jung D, Holzgrabe U. Risk assessment report of potential impurities in cetirizine dihydrochloride. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2020;189:113425. DOI: [10.1016/j.jpba.2020.113425](https://doi.org/10.1016/j.jpba.2020.113425)
24. Renko A, Cortese T, Karagiannis P, Salzman M. Unintentional cetirizine overdose causing anticholinergic syndrome. *AJEM.* 2022;52:270.e1–270.e3. DOI: [10.1016/j.ajem.2021.08.062](https://doi.org/10.1016/j.ajem.2021.08.062)
25. Casanova LA, Castillo EF, Reynoso EM, Ayala CI. Estudio comparativo de perfiles de disolución de tabletas de prednisona 20 mg comercializados en Perú. *Mem. Inst. Investig. Cienc. Salud.* 2018;16(3):13-2. DOI: [10.18004/mem.iics/1812-9528/2018.016\(03\)13-021](https://doi.org/10.18004/mem.iics/1812-9528/2018.016(03)13-021).
26. Hernández J, Melgoza L. Principales superdisgregantes sintéticos, mecanismos y factores que influyen en su actividad. *Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm.* 2014;43(2):234-47. DOI: [10.15446/rcciquifa.v43n2.54211](https://doi.org/10.15446/rcciquifa.v43n2.54211)
27. Bhawana D, Jaybir T, Reema M, Ishwori R, Dhar R, Rahul C, *et al.* Formulation of ebastine fast-disintegrating tablet using coprocessed superdisintegrants and evaluation of quality control parameters. *Sci. World J.* 2022:9618344. DOI: [10.1155/2022/9618344](https://doi.org/10.1155/2022/9618344)
28. Yi A, Sia P, Chan L. Tablet disintegrability: sensitivity of superdisintegrants to temperature and compaction pressure. *Pharmaceutics.* 2022;14(12):2725. DOI: [10.3390/pharmaceutics14122725](https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14122725)
29. Berardi A, Bisharat L, Quodbach J, Rahim S, Perinelli D, Cespi M. Advancing the understanding of the tablet disintegration phenomenon - An update on recent studies. *Int J Pharm.* 2021;598:120390 DOI: [10.1016/j.ijpharm.2021.120390](https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.120390)
30. Bauhuber S, Warnke G, Berardi A. Disintegrant selection in hydrophobic tablet formulations. *J Pharm Sci.* 2021;110(5):2028-37. DOI: [10.1016/j.xphs.2020.11.002](https://doi.org/10.1016/j.xphs.2020.11.002)

### Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

### **Contribuciones de los autores**

*Conceptualización:* Anthony Mitchell Peláez Morillas.

*Análisis formal:* Anthony Mitchell Peláez Morillas, Ericson Félix Castillo Saavedra.

*Metodología:* Ericson Félix Castillo Saavedra, Verónica Yamilet Coronel Vega.

*Visualización:* Anthony Mitchell Peláez Morillas, Verónica Yamilet Coronel Vega.

*Redacción borrador original:* Ericson Félix Castillo Saavedra, Ericson Félix Castillo Saavedra.