

Artículo Original / Original Article

[10.18004/mem.iics/1812-9528/2025.e23122510](https://doi.org/10.18004/mem.iics/1812-9528/2025.e23122510)**Bioequivalencia *in vitro* de psicoterapéuticos adquiridos por el Estado peruano: caso, Carbamazepina y Diazepam***Frizzi J. Ganoza-Gasco¹, Pedro M. Alva-Plasencia¹, Vanessa Saldaña-Bobadilla¹, Miriam Gutiérrez-Ramos³, Carmen Ayala-Jara¹, Sharon Velasquez-Arevalo³, Humberto Gomes-Ferraz²¹Universidad Nacional de Trujillo, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Departamento de Farmacotécnica. Trujillo, Perú²Universidad de São Paulo, Facultad de Ciencias Farmacéuticas. São Paulo, Brasil³Universidad Nacional de Trujillo, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Departamento de Bioquímica. Trujillo, Perú**Editor Responsable:** Ramona Florencia del Puerto Rodas. Universidad Nacional de Asunción, Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud, San Lorenzo Paraguay. Email: colepuerto@hotmail.com**Cómo referenciar este artículo/
How to reference this article:****Ganoza-Gasco F, Alva-Plasencia PM, Saldaña-Bobadilla V, Gutiérrez-Ramos M, Ayala-Jara C, Velasquez-Arevalo S, Gomes-Ferraz H.** Bioequivalencia *in vitro* de psicoterapéuticos adquiridos por el Estado peruano: caso, Carbamazepina y Diazepam. *Mem. Inst. Investig. Cienc. Salud.* 2025; 23(1): e23122510**RESUMEN**

La evaluación de la bioequivalencia desempeña un papel fundamental en la determinación de la calidad y eficacia de los medicamentos genéricos. En el caso específico de los psicofármacos, como la carbamazepina (CBZ) y el diazepam (DZP), la equivalencia biofarmacéutica a nivel *in vitro* es prioritaria. Estos medicamentos se emplean ampliamente en el manejo de diversas afecciones neurológicas y psiquiátricas. El objetivo fue determinar la bioequivalencia *in vitro* de carbamazepina y diazepam adquiridos por el Estado peruano. Se realizó control de calidad, validación del método y determinación de los perfiles de disolución comparados con el medicamento innovador, mediante el factor de similitud (f_2). Se encontraron diferencias significativas en los controles de calidad, el método fue validado con éxito y además existen más diferencias significativas en el perfil de disolución de carbamazepina que en diazepam. La bioequivalencia *in vitro* con el innovador solo fue demostrada por el lote multifuente de diazepam adquirido por EsSalud.

Palabras clave: Biodisponibilidad, bioexención, perfil de disolución, validación.***In vitro* bioequivalence of psychotherapeutics acquired by the Peruvian state: case, Carbamazepine and Diazepam****ABSTRACT**

Bioequivalence assessment plays a fundamental role in determining the quality and efficacy of generic drugs. In the specific case of psychotropic drugs, such as carbamazepine (CBZ) and diazepam (DZP), their *in vitro* biopharmaceutical equivalence is a priority. The objective was to determine the *in vitro* bioequivalence of carbamazepine and diazepam purchased by the Peruvian government. Quality control, method validation, and determination of dissolution profiles compared to the innovator drug were performed using the similarity factor (f_2). Significant differences were found in quality controls; the method was successfully validated; and there are more significant differences in the dissolution profile of carbamazepine than diazepam. *In vitro* bioequivalence with the innovator was only demonstrated by the multisource batch of diazepam acquired by EsSalud.

Keywords: Bioavailability, biowaiver, dissolution profile, validation.**Recepción:** 08/08/2025. **Revisión:** 03/10/2025. **Aceptación:** 30/12/2025.**Autor correspondiente:** Frizzi Judith Ganoza Gasco, Av. Juan Pablo II S/N, Urb. San Andrés, Trujillo, Perú; Email: fganoza@unitru.edu.pe

This is an open access article published under a Creative Commons License.

INTRODUCCIÓN

La bioequivalencia de medicamentos es un componente crítico en la evaluación de la calidad de productos farmacéuticos genéricos. En el caso de los psicoterapéuticos, como la carbamazepina (CBZ) y el diazepam (DZP), el aseguramiento de su bioequivalencia *in vitro* es especialmente relevante, dado que son fármacos ampliamente utilizados en el tratamiento de trastornos neurológicos y psiquiátricos. Estos medicamentos forman parte del arsenal terapéutico adquirido por el Estado peruano para su distribución en establecimientos de salud pública, por lo que garantizar su eficacia y seguridad es fundamental para la continuidad de los tratamientos y la confianza del sistema sanitario⁽¹⁾.

La CBZ, un antiepiléptico, y el DZP, un benzodiazepínico con propiedades ansiolíticas y anticonvulsivantes, son moléculas que requieren un control estricto de sus parámetros biofarmacéuticos. Su biodisponibilidad puede verse afectada por diferencias en la formulación, las técnicas de manufactura o las características del principio activo. Estudios previos han demostrado que la falta de bioequivalencia puede comprometer los resultados clínicos, incrementar el riesgo de eventos adversos y afectar la adherencia terapéutica, particularmente en países en vías de desarrollo donde se adquieren medicamentos genéricos como estrategia de optimización de recursos^(2,3).

En Perú, el decreto supremo 024-2018-SA, que aprueba el reglamento que regula la intercambiabilidad de medicamentos, establece procedimientos específicos para la evaluación de bioequivalencia *in vitro* en medicamentos multifuente (MM), pero persisten brechas en la implementación de estas regulaciones. La falta de estudios que analicen productos adquiridos directamente por el Estado limita la capacidad de evaluar la calidad real de los tratamientos administrados en la red de salud pública^(4,5).

Este trabajo tiene como objetivo abordar esta brecha mediante la evaluación de la bioequivalencia *in vitro* de carbamazepina y diazepam, medicamentos esenciales en la lista de compras estatales.

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio y muestras

El estudio fue experimental y transversal; se utilizaron dos lotes (M y E) de 200 tabletas por lote y por medicamento, adquiridas en establecimientos farmacéuticos ubicados dentro de dos hospitales peruanos, uno del Ministerio de Salud (Minsa) y otro del Seguro Social de Salud (EsSalud). La distribución fue: 50 tabletas para ensayos de control de calidad y 50 tabletas para perfiles de disolución. De innovador se utilizó: Tegretol® (adquirido en establecimientos farmacéuticos peruanos autorizados) y Valium® (adquirido en establecimientos farmacéuticos brasileños autorizados) (Tabla 1).

Tabla 1. Medicamentos psicoterapéuticos adquiridos por el Estado peruano

| Producto | País | Producto | Lote |
|----------------------------|--------|---------------|-----------|
| Carbamazepina ^a | Brasil | Innovador | 2340671 |
| | China | Multifuente-M | 929200602 |
| | China | Multifuente-E | 929210503 |
| Diazepam ^b | Brasil | Innovador | R0479R01 |
| | Perú | Multifuente-M | 2083272 |
| | Perú | Multifuente-E | 2121052 |

^a M y E corresponden al mismo fabricante con lote diferente. ^b M y E corresponden a dos fabricantes diferentes.

Reactivos

Todos los reactivos fueron de calidad ACS (American Chemical Society). Estándar secundario de CBZ y DZP (99,8%, Sigma-Aldrich, EE.UU.), fosfato de potasio monobásico, ácido acético glacial (100,0%, Alemania, Supelco), trihidrato de acetato de sodio (99,9%, Supelco); ácido clorhídrico (37,0%, J.T. Baker), hidróxido de sodio (97,0%, Macron), sodio lauril sulfato y agua destilada (18,1 MΩ) obtenida mediante un sistema purificador de agua Milli-Q (Millipore Advantage A10).

Análisis de la calidad de los medicamentos

Desviación de masa: Se registró el peso individual y el peso promedio de acuerdo con las especificaciones establecidas en el Apéndice XII C de la Farmacopea Británica (BP) 2023⁽⁶⁾.

Contenido, disolución y uniformidad de contenido: Estas pruebas se llevaron a cabo siguiendo los lineamientos de los capítulos generales <621>, <711>, <857> y <905> de la United States Pharmacopeia (USP-43)⁽⁷⁾.

Validación del método y calibración de equipos

El perfil de disolución fue validado utilizando un método espectrofotométrico, considerando las directrices de la FDA: especificidad, linealidad, precisión, exactitud, estabilidad e impacto del uso de filtros. La *especificidad* evaluó cuatro componentes: medio, diluyente y placebo; estos no deberían mostrar señal o con una interferencia no superior al 2,0%, y como última muestra estándar (St) de carbamazepina y diazepam. La *linealidad* tuvo una curva de calibración con ocho concentraciones, desde 5%-120% (CBZ_St) y del 10%-120% (DZP_St). La *precisión* analizó seis réplicas (n=6) usando muestras del perfil de disolución correspondientes al punto temporal donde se había disuelto el 100% de CBZ y DZP; se calculó el coeficiente de variación porcentual (CV%). La *exactitud* se determinó analizando el porcentaje de recuperación del análisis de soluciones de placebo cargado con CBZ_St (5%, 60% y 120%), y con DZP_St (10%, 60% y 120%). La influencia del filtro se evaluó con filtros Whatman (40, 41 y 42 - tamaño de poro de 8, 20 y 2,5 μm, respectivamente), evaluando que la diferencia absoluta entre la muestra filtrada y una centrifugada (centrifugada a 15°C a 6000 rpm durante 10 minutos), no sea mayor al 2,0%⁽⁸⁾. Para la *estabilidad*, se analizaron soluciones al 100% (CBZ_St y DZP_St) almacenadas durante 12 h y 24 h (CBZ), 6 h, 12 h y 24 h (DZP) a temperatura ambiente (máximo 30°C) y en refrigeración (2-8°C). Se determinó que 0,5% de lauril sulfato de sodio es la concentración mínima requerida para las condiciones de disolución. Todas las muestras se midieron por triplicado (medios de disolución pH 1,2-6,8) preparados de acuerdo con la Farmacopea de los Estados Unidos a una temperatura de 37°C ± 0,5°C (USP 43). Los medios de CBZ fueron validados conteniendo surfactante (lauril sulfato de sodio) en 3 concentraciones (0,1%, 0,5% y 1%) para aumentar su solubilidad, para identificar la concentración más baja requerida para lograr las condiciones de disolución, según el capítulo 1092 de la USP (USP 43)⁽⁷⁾.

Perfil de disolución

Se evaluó el porcentaje de fármaco disuelto en 12 comprimidos de cada lote MM, comparado con el innovador. Para CBZ en intervalos de 5, 10, 15, 20, 30, 60, 90, 120 minutos (75 rpm) y 135 minutos (tiempo infinito a 150 rpm). Para DZP, en intervalos de 3, 5, 10, 15, 30, 45, 60 minutos (75 rpm) y 75 minutos (tiempo infinito a 150 rpm). Los medios de disolución fueron pH 1,2-6,8; se prepararon de acuerdo con la USP, usando aparato 2 (paleta) volumen de 900 mL, sin enzimas, desgasificados al vacío y mantenidos a 37°C ± 0,5°C. Las alícuotas de los tres medios fueron filtradas con papel Whatman 41⁽⁷⁾. Se empleó disolutor automatizado AT Xtend (Sotax®, Suiza) con siete vasos y espectrofotómetro Lambda 25 UV-VIS (Perkin Elmer® y Orion Aquamate®, Estados Unidos) y una celda de cuarzo de 10 mm (longitud de trayectoria en el rango de longitud de onda (λ) de 220 a 300nm); se verificaron los máximos de absorción de 286 nm para CBZ / 241 nm para pH_1,2 y 231 nm pH_4,5 y pH_6,8 en DZP). Temperatura de trabajo, 25°C⁽⁹⁾.

Análisis estadístico

Se utilizó Microsoft Excel 2019 para las evaluaciones y determinar el factor de similitud f_2 . Según la FDA⁽¹⁰⁾, se considera que dos perfiles de disolución son similares cuando el valor de f_2 es mayor o igual a 50. Se excluyó el cálculo del f_2 cuando más del 85% del medicamento se disolvió en menos de 15 minutos.

RESULTADOS

Análisis de la calidad de los medicamentos

Los resultados mostraron que todos los medicamentos cumplieron las especificaciones técnicas de calidad. Además, la variación del contenido de los productos MM comparados con el innovador no superó el 5,0% (Tabla 2).

Tabla 2. Resultados del análisis de la calidad de los medicamentos

| Ensayo | Carbamazepina | | | Especificación ^a |
|-------------------------|---------------|--------|--------|--------------------------------------|
| | Tegretol® | Lote M | Lote E | |
| Contenido ^b | 193,5 | 198,9 | 191,1 | 184-216 mg 92-108 % CV% ≤ 2% |
| | 96,8 | 99,5 | 99,6 | |
| | 0,2 | 0,2 | 0,1 | |
| Disolución | 56,4 | 62,2 | 64,9 | 15-Min: 45-75 % 60-Min: Q ≥ 75% c |
| | 83,1 | 90,5 | 88,3 | |
| Uniformidad | 3,8 | 1,65 | 1,4 | AV ≤ 15 d |
| Desviación de masa (mg) | 294,2 | 302,7 | 301,7 | CV% ≤ 2% |
| | 290,8 | 303,6 | 290,8 | |
| | 298,6 | 298,6 | 298,6 | |
| | 1,0 | 1,0 | 1,0 | |
| CV% | | | | |

| Ensayo | Diazepam | | | Especificación ^a |
|-------------------------|----------|--------|--------|---------------------------------|
| | Valium® | Lote M | Lote E | |
| Contenido ^b | 10,4 | 10,0 | 10,2 | 9-10 mg 90%-110% CV% ≤ 2% |
| | 104,2 | 100,5 | 102,1 | |
| | 0,7 | 0,3 | 0,1 | |
| Disolución | 112,9 | 113,1 | 114,2 | 30-Min: Q ≥ 85% c |
| Uniformidad | 1,9 | 3,6 | 3,4 | AV ≤ 15 d |
| Desviación de masa (mg) | 174,3 | 161,7 | 162,6 | CV% ≤ 2% |
| | 170,8 | 157,3 | 159,4 | |
| | 179,8 | 164,4 | 164,7 | |
| | 1,7 | 1,0 | 1,0 | |
| CV% | | | | |

^a Especificaciones de la USP-43. ^b La diferencia entre los porcentajes obtenidos no debe ser mayor que 5%. ^c Q: porcentaje de fármaco disuelto a un tiempo "t" (según USP-43). ^d AV: average variation (variación promedio entre las muestras).

Validación del método y calibración de equipos

Los resultados demuestran que el método es específico, con un porcentaje de interferencia menor al 2,0%, es lineal en los tres medios de disolución, en el rango de concentración de 0,741-17,778 µg/mL (CBZ) y de 0,330-3,960 µg/mL (DZP), con un coeficiente de determinación (r^2) mayor que 0,999. La precisión y exactitud tuvieron un CV% menor al 2,0%, con un porcentaje de recuperación dentro del intervalo 95,0-105,0%, para la exactitud. Se seleccionó el filtro Whatman n° 41 y se determinó que el método de CBZ es estable hasta 24 h bajo condiciones de refrigeración (2-8°C), mientras que el método de DZP solamente 6 h en las mismas condiciones.

Perfil de disolución

Los perfiles de disolución de los MM de CBZ oscilaron entre el 15,3%-99,7% (pH_{1,2}); entre 12,1%-115,4% (pH_{4,5}); y entre 8,2%-101,3% (pH_{6,8}) (Figura

1) comparados con el producto innovador. La Tabla 3 resume los factores de similitud (f_2); ninguno mostró bioequivalencia *in vitro*.

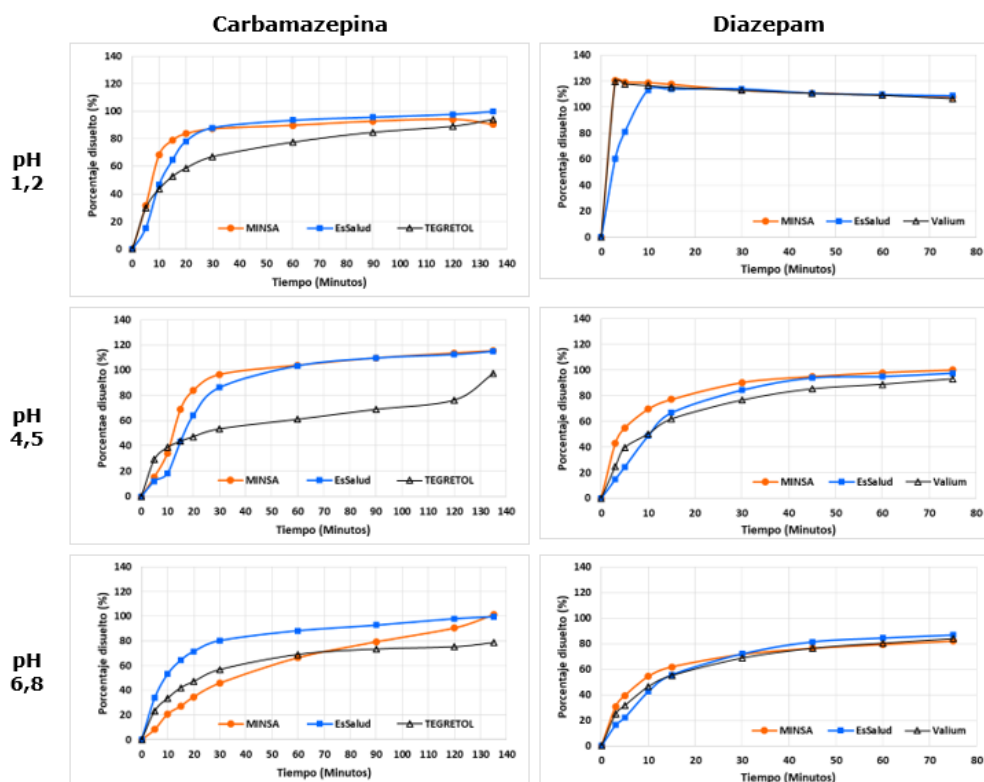


Figura 1. Perfiles de disolución del producto innovador y los medicamentos multifuente, carbamazepina y diazepam, adquiridos por el Estado peruano, en los tres medios de disolución.

Tabla 3. Determinación del factor de similitud (f_2) en las formulaciones multifuente de carbamazepina

| Medio | Multifuente-M | Multifuente-E |
|------------------|--------------------|--------------------|
| pH_1,2 | 37,6 | 42,9 |
| pH_4,5 | 23,8 | 26,7 |
| pH_6,8 | 45,8 | 34,2 |
| Resultado | No bioequivalencia | No bioequivalencia |

Para DZP, ambos lotes MM se disolvieron rápidamente en el medio pH_1,2 (menos del 85% en 15 minutos) (Figura 1), por lo tanto, no pasaron la prueba f_2 de comparación con el innovador (Tabla 4). Así mismo, el lote E se consideró bioequivalente *in vitro*.

Tabla 4. Determinación del factor de similitud (f_2) en las formulaciones multifuente de diazepam

| Medio | Multifuente-M | Multifuente-E |
|------------------|------------------------|------------------------|
| pH_1,2 | No aplica ^a | No aplica ^a |
| pH_4,5 | 41,5 | 52,9 |
| pH_6,8 | 63,7 | 62,8 |
| Resultado | No bioequivalencia | Bioequivalencia |

^a No fue calculado porque la disolución fue muy rápida (> 85% en menos de 15 minutos).

DISCUSIÓN

Control de calidad

Existen diferencias significativas en los ensayos de contenido, disolución y uniformidad entre los MM y Tegretol® (Tabla 2). Puesto que la formulación de los MM incluye almidón de maíz, a diferencia de Tegretol® que contiene celulosa microcristalina y croscarmelosa sódica que permite una liberación más controlada, aunque sigue siendo de liberación inmediata. Alarcón reportó también deficiencias en la disolución de genéricos de CBZ, lo que puede impactar negativamente su biodisponibilidad y efectividad clínica^(7,11). Además, Pringels *et al.* y Van *et al.* sugieren que la presencia de ciertos excipientes puede influir significativamente en la velocidad de disolución del principio activo^(12,13).

En DZP, todos los lotes superaron ampliamente los valores mínimos requeridos en el ensayo de disolución. Este resultado es consistente con los estudios realizados por Narro y Ramos en genéricos de DZP, los cuales han demostrado un comportamiento similar *in vitro*⁽¹⁴⁾. Cabe destacar que esta disolución eficiente es particularmente relevante en medicamentos destinados a trastornos de ansiedad, donde una respuesta rápida es clave para el manejo efectivo del paciente⁽¹⁵⁾; además, DZP es de alta solubilidad (SCB)⁽²⁾.

Perfiles de disolución

En CBZ se evidencia que los MM presentan una cinética de liberación no comparable con el innovador Tegretol®. Dado que CBZ es una molécula no ionizable y neutra, su escasa solubilidad intrínseca se mantiene incluso a pH_{1,2}⁽¹⁶⁾; por tanto, las diferencias observadas se deben principalmente al tipo de disgregante. Tegretol® (celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa sódica) busca una liberación gradual⁽¹⁷⁾, a diferencia de los MM (almidón de maíz e hidroxipropilmetilcelulosa) cuya liberación fue muy rápida, no demostrando bioequivalencia *in vitro*⁽¹⁸⁾.

En contraste, DZP presenta diferencias mínimas entre formulaciones (pH_{1,2}), sugiriendo posible bioequivalencia en absorción gástrica. A pH_{4,5}, el lote M y E muestran una velocidad de disolución más rápida que Valium en los primeros 30 minutos, aunque todas convergen a tiempo infinito. Esto se debe a que la solubilidad del diazepam es dependiente del pH, mostrando una disminución progresiva en medios menos ácidos⁽²⁰⁾. A pH_{6,8}, la disolución es más lenta en todos los medicamentos; por tal, las pequeñas variaciones pueden deberse a la composición de excipientes y procesos de fabricación de cada formulación⁽²¹⁾. La solubilidad máxima es completa en todas las formulaciones (la agitación favorece la disolución), aunque este punto no representa condiciones fisiológicas exactas, proporciona información relevante para la comparación de formulaciones y la evaluación de bioequivalencia, según el capítulo 1092 de la USP⁽⁷⁾.

Factor de similitud

Los resultados obtenidos en las formulaciones MM de CBZ no cumplen con el criterio de bioequivalencia *in vitro*, ya que los valores del factor de similitud (f_2) están por debajo de 50 en todos los medios analizados. Considerando que CBZ es de estrecho margen terapéutico, la falta de bioequivalencia *in vitro* implica un riesgo social relevante de variabilidad en la concentración plasmática, pudiendo afectar la eficacia anticonvulsivante y la seguridad terapéutica^(22,23), frente al comportamiento más controlado de Tegretol® que le da estabilidad en la concentración plasmática; así mismo, estas diferencias en la disolución dependen principalmente de factores de formulación/tecnológicos y no del pH. Resultados consistentes con lo reportado por Dávila⁽²⁴⁾.

A diferencia de DZP, solo la formulación multifuente E mostró similitud con el medicamento innovador. Podría deberse a la formulación, pues el lote E tiene un diluyente (lactosa anhidra) diferente a Valium® (lactosa monohidrato)⁽²⁵⁾, que puede favorecer ligeramente la disolución del fármaco comparada con la monohidratada,

debido a su mayor solubilidad y menor compactación, facilitando la desintegración del comprimido⁽²⁶⁾. Considerando que la formulación del lote M tiene el mismo diluyente y desintegrante que Valium® (lactosa monohidrato y almidón de maíz)⁽²⁷⁾, la diferencia en bioequivalencia *in vitro* es debida a factores tecnológicos o variaciones en el control de calidad, almacenamiento, más que al principio activo. Este resultado es congruente con los hallazgos de Alva y Lecca⁽²⁸⁾.

Estudios en Perú han evidenciado que algunos lotes estatales presentan resultados críticos en disolución y factor f_2 ⁽²⁷⁾. Esto resalta la necesidad de fortalecer la gestión pública y el control postcomercialización para asegurar la equidad terapéutica entre los pacientes. La falta de bioequivalencia *in vitro* observada en algunos lotes de CBZ y DZP podría tener implicancias clínicas relevantes, especialmente en fármacos con margen terapéutico estrecho como la CBZ, donde pequeñas variaciones en biodisponibilidad pueden comprometer el control terapéutico de los pacientes⁽²⁹⁾. Desde el punto de vista de bioequivalencia *in vitro*, las diferencias en los perfiles de disolución resaltan la importancia de realizar estudios de bioequivalencia *in vivo* para confirmar si las diferencias observadas en la disolución impactan en la absorción del fármaco y, por ende, en su efectividad clínica intercambiabilidad⁽⁴⁾ y de realizar estudios de bioequivalencia *in vivo* para confirmar si las diferencias observadas impactan en la absorción del fármaco y en su efectividad clínica⁽³⁰⁾.

CONCLUSIONES

En conclusión, ningún MM de carbamazepina mostró bioequivalencia *in vitro* con el innovador. Solo el lote E de diazepam presentó bioequivalencia *in vitro* con el innovador. Es necesario consolidar la aplicación efectiva del reglamento peruano de intercambiabilidad.

AGRADECIMIENTOS

Se agradece al programa de posgrado de la Universidad Nacional de Trujillo por el financiamiento del doctorado, al Laboratorio Deinfar de la Universidad de São Paulo por su apoyo con los reactivos, al colega químico farmacéutico Ernesto Alfonso Coz Velásquez de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos por su apoyo con algunos análisis y al grupo de investigación de Calidad Biofarmacéutica de medicamentos - UNT (CBDM_UNT) por proveer soporte de reactivos químicos y material de laboratorio.

INFORMACIÓN ADICIONAL

Contribución de autores:

- Conceptualización: Frizzi J. Ganoza-Gasco, Humberto Gomes-Ferraz, Vanessa Saldaña-Bobadilla, Sharon Velasquez-Arevalo.
- Curación de datos: Frizzi J. Ganoza-Gasco, Pedro M. Alva-Plasencia, Vanessa Saldaña-Bobadilla, Carmen Ayala-Jara, Sharon Velasquez-Arevalo.
- Análisis formal: Frizzi J. Ganoza-Gasco, Humberto Gomes-Ferraz, Vanessa Saldaña-Bobadilla, Miriam Gutiérrez-Ramos.
- Obtención de financiación: Humberto Gomes-Ferraz, Pedro M. Alva-Plasencia.
- Investigación: Frizzi J. Ganoza-Gasco, Humberto Gomes-Ferraz, Pedro M. Alva-Plasencia, Miriam Gutiérrez-Ramos, Sharon Velasquez-Arevalo
- Metodología: Humberto Gomes-Ferraz, Vanessa Saldaña-Bobadilla, Sharon Velasquez-Arevalo
- Administración del proyecto: Frizzi J. Ganoza-Gasco, Pedro M. Alva-Plasencia, Vanessa Saldaña-Bobadilla, Carmen Ayala-Jara
- Recursos: Humberto Gomes-Ferraz, Pedro M. Alva-Plasencia, Miriam Gutiérrez-Ramos, Carmen Ayala-Jara
- Software: Pedro M. Alva-Plasencia, Miriam Gutiérrez-Ramos, Carmen Ayala-Jara
- Supervisión: Frizzi J. Ganoza-Gasco, Humberto Gomes-Ferraz, Pedro M. Alva-Plasencia, Vanessa Saldaña-Bobadilla, Carmen Ayala-Jara, Sharon Velasquez-Arevalo

- Validación: Frizzi J. Ganoza-Gasco, Humberto Gomes-Ferraz, Vanessa Saldaña-Bobadilla, Sharon Velasquez-Arevalo
- Redacción del borrador original: Frizzi J. Ganoza-Gasco, Humberto Gomes-Ferraz, Pedro M. Alva-Plasencia, Vanessa Saldaña-Bobadilla, Miriam Gutiérrez-Ramos, Carmen Ayala-Jara, Sharon Velasquez-Arevalo
- Redacción, revisión y edición: Frizzi J. Ganoza-Gasco, Humberto Gomes-Ferraz, Pedro M. Alva-Plasencia, Vanessa Saldaña-Bobadilla, Miriam Gutiérrez-Ramos, Carmen Ayala-Jara, Sharon Velasquez-Arevalo

Financiamiento: Autofinanciado y apoyado con recursos por el Laboratorio de Desarrollo e Innovación Farmacotecnia (DEINFAR) de la Universidad de São Paulo, Brasil.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Declaración de preprints: Este manuscrito no ha sido publicado como preprint.

Disponibilidad de datos: Todos los datos generados o analizados durante este estudio se incluyen en este artículo publicado (y sus archivos de información suplementaria).

Asuntos éticos: Este estudio fue de tipo in vitro y no involucró la participación de seres humanos ni de animales. De acuerdo con las normativas institucionales del "Reglamento de la Dirección de Ética en Investigación de la Universidad Nacional de Trujillo", aprobado por Resolución de Consejo Universitario N° 0361-2018/UNT, los protocolos de investigación que no incluyen sujetos vivos no requieren la revisión ni aprobación por parte del Comité de Ética en Investigación.

Revisión por pares: Este artículo fue evaluado mediante un proceso de revisión por pares doble ciego, conforme a la política de transparencia editorial de la revista. Los comentarios de los evaluadores y su identidad no están disponibles para esta publicación. Las observaciones y sugerencias fueron consideradas por los autores, quienes realizaron las modificaciones necesarias hasta llegar a la versión final publicada. Este procedimiento tiene como objetivo garantizar la integridad científica del artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization (WHO). WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations: Forty-second report. Geneva: WHO; 2008. (WHO Technical Report Series; No 948).
2. Amidon GL, Lennernäs H, Shah VP, Crison JR. A Theoretical Basis for a Biopharmaceutic Drug Classification: The Correlation of in Vitro Drug Product Dissolution and in Vivo Bioavailability. *Pharm Res.* 1995;12(3):413-20.
3. Davit BM, Nwakama PE, Buehler GJ, et al. Comparing Generic and Innovator Drugs: A Review of 12 Years of Bioequivalence Data from the United States Food and Drug Administration. *Ann Pharmacother.* 2009; 43(10): 1583-97. 10.1345/aph.1M141
4. Ministerio de Salud, MINSA. Decreto Supremo N° 024-2018-SA que Aprueba el Reglamento que regula la intercambiabilidad de medicamentos. El Peruano. setiembre de 2018.
5. Organización Panamericana de la Salud, OPS. Evaluación del desempeño de los sistemas de salud: Un marco para el análisis de políticas. Washington: PAHO; 2023.
6. British Pharmacopoeia Commission. British Pharmacopoeia. London: The Stationery Office; 2023.
7. US Pharmacopeia (USP). USP 43/NF 38. The United States Pharmacopeial Convention. Baltimore: United Book Press; 2020.
8. Cytiva. Quantitative ashless filter paper. Lab filtration products - Cellulose filter papers. 2025.
9. World Health Organization (WHO). Fifty-first report of the WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Geneva: WHO; 2017. (WHO Technical Report Series; No. 1003).
10. U.S. Department of Health and Human Services, FDA, CDER. Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid

- Oral Dosage Forms Based on a BCS Guidance for Industry. 2017.
11. Alarcón A. Evaluación de los perfiles de disolución de carbamazepina en tabletas de liberación inmediata de tres productos comercializados en Guatemala. Universidad del Valle de Guatemala; 2005.
 12. Pringels E, Vervaet C, Verbeeck R, Foreman P, Remon JP. The addition of calcium ions to starch/Carbopol® mixtures enhances the nasal bioavailability of insulin. *Eur J Pharm Biopharm.* 2008; 68(2) :201-6. 10.1016/j.ejpb.2007.05.008
 13. Van Der Merwe J, Steenekamp J, Steyn D, Hamman J. The Role of Functional Excipients in Solid Oral Dosage Forms to Overcome Poor Drug Dissolution and Bioavailability. *Pharmaceutics.* 2020; 12(5): 393. 10.3390/pharmaceutics12050393
 14. Narro C, Ramos A. Características Físicoquímicas De Tabletas De Diazepam 10 mg Adquiridas Por El Estado Peruano. Universidad Nacional de Trujillo; 2020.
 15. World Health Organization (WHO). List of Essential Medicines. Geneva: WHO; 2019.
 16. Bermejo M, Meulman J, Davanço MG, et al. In Vivo Predictive Dissolution (IPD) for Carbamazepine Formulations. *Pharmaceutics.* 2020; 12(6):558. 10.3390/pharmaceutics12060558
 17. Sangnim T, Zandu SK, Kaur S, et al. Development and Evaluation of MCC-SiO₂/CMC-SiO₂ Conjugates as Tablet Super-Disintegrants. *Polymers.* 2022; 14(5):1035. 10.3390/polym14051035
 18. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha Técnica Tegretol 200 mg comprimidos. AEMPS; 2025.
 19. Fortunato D. Dissolution Method Development for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms. *Dissolution Technol.* 2005; 12(3): 12-4. 10.14227/DT120305P12
 20. Salehi N, Kuminek G, Al-Gousous J, et al. Improving Dissolution Behavior and Oral Absorption of Drugs with pH-Dependent Solubility Using pH Modifiers. *Mol Pharm.* 2021; 18(9): 3326-41. 10.1021/acs.molpharmaceut.1c00262
 21. Silva JRD, Lemes EDO, Vargem DDS. Influência dos excipientes na dissolução in vitro dos fármacos a partir de cápsulas gelatinosas duras contendo cetoprofeno 50 mg. *Rev Eletrônica Farmácia.* 2016;13(4):176.
 22. Correa T, Rodríguez I, Salas A, Milán R, Romano C, Romano S. Farmacocinética poblacional de carbamazepina en niños epilépticos. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas.* 2009;40(1):9.
 23. Johannessen S, Johannessen Landmark C. Antiepileptic Drug Interactions - Principles and Clinical Implications. *Curr Neuropharmacol.* 2010;8(3):254-67. 10.2174/157015910792246254
 24. Dávila G. Cinética y perfiles de disolución de especialidades farmacéuticas de marca y de fuentes múltiples conteniendo Carbamazepina. *Vérit J.* 2006;10(1).
 25. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha Técnica Valium 10 mg comprimidos. AEMPS; 2025.
 26. Rowe RC, Sheskey PJ, Quinn ME. Handbook of Pharmaceutical Excipients. 6^o edition. London: Pharmaceutical Press; 2009.
 27. Saavedra-Suárez S, Alva-Plasencia P, Gutiérrez-Ramos M, et al. Estudio comparativo de la calidad biofarmacéutica de Diazepam 10 mg comercializados en el mercado peruano. *Ars Pharm.* 2022;63(1):45-55. 10.30827/ars.v63i1.22507
 28. Alva R, Lecca N. Comparación de perfiles de disolución de Diazepam en tabletas genéricas 10 mg y el producto innovador. Universidad Nacional de Trujillo; 2009.
 29. Yu L, Jiang W, Zhang X, et al. Novel bioequivalence approach for narrow therapeutic index drugs. *Clin Pharmacol Ther.* 2015; 97(3):286-91. 10.1002/cpt.28
 30. Lindenberg M, Kopp S, Dressman JB. Classification of orally administered drugs on the WHO Model list of Essential Medicines according to the biopharmaceutics classification system. *Eur J Pharm Biopharm.* 2004;58(2):265-78. 10.1016/j.ejpb.2004.03.001