



ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO

FACULTAD DE CIENCIAS

CARRERA BIOQUÍMICA Y FARMACIA

**EQUIVALENCIA FARMACÉUTICA *in vitro* DE CARVEDILOL
(12,5 mg) FRENTE A CARVEDILOL® DE SANDOZ**

Trabajo de Integración Curricular

Tipo: Trabajo Experimental

Presentado para optar al grado académico de:

BIOQUÍMICO FARMACÉUTICO

AUTOR:

CRISTIAN IVAN CHIMBORAZO PULLUPAXI

Riobamba – Ecuador

2023



ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO
FACULTAD DE CIENCIAS
CARRERA BIOQUÍMICA Y FARMACIA

EQUIVALENCIA FARMACÉUTICA *in vitro* DE CARVEDILOL
(12,5 mg) FRENTE A CARVEDILOL® DE SANDOZ

Trabajo de Integración Curricular

Tipo: Trabajo Experimental

Presentado para obtener al grado académico de:

BIOQUÍMICO FARMACÉUTICO

AUTOR: CRISTIAN IVAN CHIMBORAZO PULLUPAXI

DIRECTOR: BQF. DIEGO RENATO VINUEZA TAPIA M.Sc.

Riobamba – Ecuador

2023

©2023, Cristian Ivan Chimborazo Pullupaxi

Se autoriza la reproducción total o parcial, con fines académicos, por cualquier medio o procedimiento, incluyendo la cita bibliográfica del documento, siempre y cuando se reconozca el Derecho de Autor.

Yo, CRISTIAN IVAN CHIMBORAZO PULLUPAXI declaro que el presente Trabajo de Integración Curricular es de mi autoría y los resultados de este son auténticos. Los textos en el documento que provienen de otras fuentes están debidamente citados y referenciados.

Como autor asumo la responsabilidad legal y académica de los contenidos de este Trabajo de Integración Curricular; el patrimonio intelectual pertenece a la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo.

Riobamba, 16 de mayo de 2023

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Cristian Ivan Chimborazo Pullupaxi', written over a light blue grid background.

Cristian Ivan Chimborazo Pullupaxi

180461666-0

ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO
FACULTAD DE CIENCIAS
CARRERA BIOQUÍMICA Y FARMACIA

El Tribunal del Trabajo de Integración Curricular certifica que: El Trabajo de Integración Curricular; Tipo: Trabajo Experimental, **EQUIVALENCIA FARMACÉUTICA *in vitro* DE CARVEDILOL (12,5 mg) FRENTE A CARVEDILOL® DE SANDOZ**, realizado por el señor **CRISTIAN IVAN CHIMBORAZO PULLUPAXI** ha sido minuciosamente revisado por los Miembros del Trabajo de Integración Curricular, el mismo que cumple con los requisitos científicos, técnicos, legales, en tal virtud el Tribunal Autoriza su presentación.

	FIRMA	FECHA
Dra. Verónica Mercedes Cando Brito MSc. PRESIDENTE DEL TRIBUNAL		2023-05-16
BQF. Diego Renato Vinueza Tapia M.Sc. DIRECTOR DEL TRABAJO DE INTEGRACIÓN CURRICULAR		2023-05-16
BQF. Gisela Alexandra Pilco Bonilla M.Sc. ASESORA DEL TRABAJO INTEGRACIÓN CURRICULAR		2023-05-16

DEDICATORIA

El Trabajo de Integración Curricular dedico con verdadero amor a Dios, por la vida y por la dicha de tener a mi familia quienes me apoyaron en cada momento y poder cumplir esta meta, en especial dedico con profundo amor a mis padres quienes son mi guía, inspiración y superación, además son quienes cuidaron mí salud y brindaron sus consejos, por apoyarme de manera incondicional en cada paso de mi formación académica. A mis hermanos Bladimir y Sandra por ser mi mayor ejemplo por seguir, con quienes he compartido muchos momentos de alegría y me brindaron sus consejos día a día para conseguir mis logros académicos y ser mejor persona cada día.

Cristian

AGRADECIMIENTO

Agradezco a Dios, a mis padres por guiarme, apoyarme y permitirme de lograr alcanzar el objetivo y hacer feliz a mi familia, les doy gracias por todo el cariño, comprensión y consejos durante todo este camino académico, además de que me enseñaron a perseverar para lograr alcanzar lo que me proponga pese a los obstáculos que se presente, ya que con su bendición he podido llegar a salir adelante en cada momento difícil gracias a su apoyo he llegado a ser un Bioquímico Farmacéutico. A mi tutor Bqf. Diego Vinueza, por confiar en mi investigación y por compartir sus conocimientos y brindarme su apoyo en cada momento que durante el tiempo que se realizó el trabajo de Integración Curricular. A mi asesora Bqf. Gisela Pilco, por su amabilidad, gentiliza, por compartir sus conocimientos y el tiempo empleado durante el trabajo de investigación, además de sus palabras de apoyo, consejos. Al Bqf. Benjamín Román, que me ha brindado su apoyo, consejos y conocimientos durante mi formación académica, brindándome recursos necesarios para el desarrollo de destrezas académicas. A mis amigos quienes me brindaron su amistad sincera desde el día uno que iniciamos nuestra formación académica y con quien compartir habilidades, conocimientos además de buenos y malos momentos.

Cristian

ÍNDICE DE CONTENIDO

ÍNDICE DE TABLAS.....	x
ÍNDICE DE ILUSTRACIONES.....	xi
ÍNDICE DE ANEXOS.....	xii
RESUMEN.....	XIII
ABSTRACT.....	XIII
INTRODUCCIÓN.....	1

CAPÍTULO I

1. DIAGNÓSTICO DEL PROBLEMA.....	3
1.1. Planteamiento del problema.....	3
1.2. Justificación.....	4
1.3. Objetivos.....	5
1.3.1. <i>Objetivo general</i>	5
1.3.2. <i>Objetivo específico</i>	5

CAPÍTULO II

2. MARCO TEÓRICO.....	6
2.1. Referencias teóricas.....	6
2.1.1. <i>Medicamento</i>	6
2.1.2. <i>Medicamento genérico</i>	6
2.1.3. <i>Medicamento de marca</i>	7
2.1.4. <i>Comprimidos</i>	7
2.1.5. <i>Control de calidad de los medicamentos</i>	9
2.1.6. <i>Farmacocinética</i>	10
2.1.7. <i>Equivalencia terapéutica</i>	11
2.1.8. <i>Bioequivalencia</i>	12
2.1.9. <i>Insuficiencia cardíaca</i>	12
2.1.10. <i>Medicamento innovador</i>	13
2.1.11. <i>Carvedilol</i>	13
2.1.12. <i>Mecanismo de acción</i>	14
2.1.13. <i>β-bloqueantes o bloqueadores β-adrenoreceptores</i>	15
2.1.14. <i>Efectos adversos</i>	15

2.1.15.	<i>Contraindicaciones</i>	16
2.1.16.	<i>Problemas cardiovasculares</i>	16
2.1.17.	<i>Clasificación de los principales fármacos cardiovasculares</i>	16
2.1.18.	<i>Características organolépticas y geométricas</i>	17
2.1.19.	<i>Dureza o fuerza de ruptura</i>	17
2.1.20.	<i>Disolución</i>	18
2.1.21.	<i>Friabilidad</i>	18
2.1.22.	<i>Uniformidad de dosificación</i>	19
2.1.23.	<i>In vivo -in vitro correlación</i>	19
2.1.24.	<i>Perfil de disolución</i>	19
2.1.25.	<i>Modelo dependiente</i>	20
2.1.25.1.	<i>Cinética de orden cero</i>	20
2.1.25.2.	<i>Cinética de primer orden</i>	21
2.1.25.3.	<i>Cinética de Higuchi o de la raíz cuadrada</i>	21
2.1.25.4.	<i>Modelo de Hixson y Crowell o de la raíz cúbica</i>	21
2.1.25.5.	<i>Modelo de Korsmeyer – Pepas</i>	21
2.1.25.6.	<i>Modelo independiente</i>	21
2.1.25.7.	<i>Factores de diferencia</i>	22
2.1.25.8.	<i>Factores de similitud</i>	22

CAPÍTULO III

3.	MARCO METODOLÓGICO	23
3.1.	Descripción de los procesos	23
3.2.	Materiales, equipos y reactivos	24
3.2.1.	<i>Equipos</i>	24
3.2.2.	<i>Reactivos</i>	24
3.2.3.	<i>Materiales</i>	24
3.2.4.	<i>Norma y enfoque</i>	2
3.2.4.1.	<i>Norma</i>	2
3.2.4.2.	<i>Enfoque</i>	2
3.2.5.	<i>Tipo</i>	2
3.2.6.	<i>Diseño</i>	2
3.2.7.	<i>Muestra</i>	2
3.3.	Métodos, técnicas e instrumentos de investigación	25
3.3.1.	<i>Determinación de las características organolépticas</i>	25
3.3.2.	<i>Determinaciones de características geométricas</i>	25

3.3.3.	<i>Disgregación</i>	26
3.3.4.	<i>Uniformidad de dosificación</i>	26
3.3.5.	<i>Determinación de la dureza</i>	27
3.3.6.	<i>Determinación de friabilidad</i>	28
3.3.7.	<i>Ensayo de disolución</i>	28
3.4.	Construcción de perfiles de disolución	29
3.5.	Análisis estadístico	29
3.5.1.	<i>Aplicación del modelo dependiente</i>	29
3.5.2.	<i>Aplicación del modelo independiente</i>	30

CAPÍTULO IV

4.	ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS	31
4.1.	Determinaciones organolépticas	31
4.2.	Determinaciones geométricas	32
4.3.	Disgregación – tiempo de desintegración	34
4.4.	Uniformidad de dosificación	35
4.5.	Determinación de dureza	36
4.6.	Determinación friabilidad	37
4.7.	Ensayo de disolución	38
4.8.	Determinación del perfil de disolución	39
4.8.1.	<i>Porcentajes de carvedilol liberado y construcción de perfiles de disolución</i>	40
4.9.	Comparación de los perfiles de disolución	42
4.9.1.	<i>Aplicación del modelo dependiente</i>	42
4.10.	<i>Aplicación del modelo independiente</i>	45

CONCLUSIONES	47
---------------------------	----

RECOMENDACIONES	48
------------------------------	----

GLOSARIO

BIBLIOGRAFÍA

ANEXOS

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 2-1:	Clasificación de medicamentos esenciales por el grupo terapéutico.....	6
Tabla 2-2:	Parámetros de control de calidad.....	9
Tabla 2-3:	Clasificación de los efectos adversos	15
Tabla 2-4:	Clasificación de los principales fármacos cardiovasculares	17
Tabla 3-1:	Condiciones experimentales del perfil de disolución	29
Tabla 4-1:	Determinación de características organolépticas de carvedilol de 12,5 mg	31
Tabla 4-2:	Determinación características geométricas diámetro de carvedilol de 12,5mg	32
Tabla 4-3:	Determinación características geométricas espesor de carvedilol de 12,5 mg	33
Tabla 4-4:	Determinación de disgregación de carvedilol de 12,5 mg.....	34
Tabla 4-5:	Determinación de la uniformidad de dosificación de carvedilol de 12,5 mg	35
Tabla 4-6:	Determinación de dureza de carvedilol de 12,5 mg	36
Tabla 4-7:	Friabilidad de comprimidos de carvedilol de 12,5 mg	37
Tabla 4-8:	Determinación del ensayo de disolución de carvedilol de 12,5 mg.....	38
Tabla 4-9:	Curva de calibración del estándar de carvedilol USP.....	39
Tabla 4-10:	Tiempo de liberación de carvedilol de 12,5 mg de distintas casas farmacéuticas .	41
Tabla 4-11:	Perfil de disolución de carvedilol de 12,5 mg de diferentes casas farmacéuticas .	42
Tabla 4-12:	Factores de diferencia (f1) y similitud (f2) carvedilol de 12,5 mg.....	46

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES

Ilustración 1-2:	Principios básicos para un estudio de bioequivalencia	12
Ilustración 2-2:	Estructura química del carvedilol	14
Ilustración 2-3:	Concentración - tiempo.....	20
Ilustración 1-3:	Métodos y técnicas ejecutadas	23
Ilustración 2-3:	Metodología para la determinación de las características organolépticas	25
Ilustración 3-3:	Determinación de las características geométricas.....	25
Ilustración 4-3:	Determinación de disgregación.....	26
Ilustración 5-3:	Determinación de uniformidad de dosificación	26
Ilustración 6-3:	Determinación de la dureza	27
Ilustración 7-3:	Determinación de friabilidad	28
Ilustración 8-3:	Ensayo disolución	28
Ilustración 1-4:	Porcentaje de liberación del principio activo de Carvedilol	39
Ilustración 2-4:	Curva de calibración Carvedilol	40
Ilustración 3-4:	Curva de calibración del estándar Carvedilol	41
Ilustración 4-4:	Perfiles de disolución de comprimidos de Carvedilol de 12,5 mg.....	42
Ilustración 5-4:	Aplicación de la modelo dependiente Cinética de orden cero	43
Ilustración 6-4:	Aplicación del modelo dependiente - Cinética de primer orden.....	43
Ilustración 7-4:	Aplicación del modelo dependiente - Cinética Higuchi	44
Ilustración 8-4:	Aplicación del modelo dependiente - Cinética Korsmeyer -Peppas.....	44
Ilustración 9-4:	Aplicación del modelo dependiente - Cinética Hixson – Crowell.....	45

ÍNDICE DE ANEXOS

ANEXO A: CERTIFICADO DE ANÁLISIS DEL ESTANDAR DE REFERENCIA

ANEXO B: ANALISIS DE CARACTERISTICAS GENERALES DEL ESTUDIO

ANEXO C: COMPRIMIDOS DE CARVEDILOL DE 12,5 MG

ANEXO D: EQUIPOS EMPLEADOS -DUROMETRO

RESUMEN

El estudio tuvo por objetivo determinar la equivalencia farmacéutica *in vitro* de carvedilol (12,5 mg) frente a carvedilol® de Sandoz, la metodología que se aplicó fue de carácter experimental, cuantitativo, diseño analítico, comparativo y de control de calidad en formas farmacéuticas sólidas. Como resultados se obtuvo que los comprimidos fueron sometidos a ensayos organolépticos, mecánicos, geométricos, posológicos y biofarmacéuticos en base a la Farmacopea de los Estados Unidos USP 42-NF37, sin embargo, el modelo independiente para comparar los perfiles de disolución a través de los factores de diferencia (f_1) y similitud (f_2) 3 de las 4 casas farmacéuticas cumplen con los dos parámetros frente al laboratorio SZ®, por otro lado, en la casa farmacéutica M el factor diferencia (f_1) es > 15 y similitud (f_2) < 50 . De acuerdo USP 42 todos los comprimidos cumplen con los valores de referencia en los ensayos: a) características geométricas, b) tiempo de desintegración al no superando los 30 minutos, c) uniformidad de dosificación ninguna casa farmacéutica supera el 15%, d) friabilidad los valores son inferiores al 1%. Dentro del método cinético el modelo que mejor se ajustan es Korsmeyer Peppas, el estudio presenta valoraciones estadísticas significativas donde no presentan una desviación mayor al 5% según la USP 42, finalmente se concluyó que la liberación del principio activo oscila entre el 90 a 110% por lo cual el estudio permite conocer si un medicamento genérico es o no semejante al de marca en base a diferentes pruebas que garanticen la calidad de los fármacos, por lo que se recomienda realizar estudios de equivalencia farmacéutica para minimizar las fallas terapéuticas, evaluar la seguridad y eficacia de los medicamentos.

Palabras clave: <CARVEDILOL>, <USP 42>, <EQUIVALENCIA>, <MEDICAMENTO GENÉRICO>, <COMPRIMIDOS>, <INNOVADOR>, <CONTROL DE CALIDAD>, <FRIABILIDAD>.

0921-DBRA-UPT-2023



ABSTRACT

The study aimed to determine the in vitro pharmaceutical equivalence of carvedilol (12,5 mg) against Sandoz carvedilol, the methodology applied was experimental, quantitative, analytical design, comparative, and quality control in solid dosage forms. As a result, it was obtained that the tablets were subjected to organoleptic, mechanical, geometric, dosage, and biopharmaceutical tests based on the United States Pharmacopoeia USP 42-NF37, however, the independent model to compare the dissolution profiles through the factors of difference (fi) and similarity (fz) 3 of the 4 pharmaceutical houses meet the two parameters against the SZO laboratory, on the other hand, in the pharmaceutical house M the difference factor (fi) is > 1.5 and similarity (fz) < 50 . According to USP 42, all tablets meet the reference values in the tests: a) geometric characteristics, b) disintegration time not exceeding 30 minutes, c) Uniformity of dosage No pharmaceutical house exceeds 15%, d) friability values are less than 1%. Within the kinetic method, the model that best fits is Korsmeyer Peppas, the study presents significant statistical assessments where they do not present a deviation greater than 5% according to USP 42, finally, it was concluded that the release of the active ingredient ranges from 90 to 110% so the study allows knowing whether or not a generic drug is similar to the brand based on different tests that guarantee the quality of the drugs, so it is recommended to perform pharmaceutical equivalence studies to minimize therapeutic failures, evaluate the safety and efficacy of drugs.

Keywords: <CARVEDILOL>, <USP 42>, <EQUIVALENCE>, <GENERIC DRUG>, <TABLETS>, <INNOVATIVE>, <QUALITY CONTROL>, <FRIABILITY>.



Edison Renato Ruiz López

C.I.0603957044

INTRODUCCIÓN

Los medicamentos genéricos en Ecuador suponen un riesgo muy representativo, ya que cumplen una función importante en la salud. La consecuencia de una falla terapéutica se puede atribuirse a la falta de conocimiento acerca de los medicamentos, el uso irracional de los medicamentos y la ausencia de estudios biofarmacéuticos en los grupos terapéuticos, además la falta de control por parte de los organismo reguladores hacia las farmacias que dispensan los medicamentos sin prescripción médica, ya que sin estudios de equivalencia farmacéutica no pueden garantizar la intercambiabilidad de los medicamentos genéricos o medicamentos innovadores (Llerena, 2019, p. 17).

La gran variedad de medicamentos genéricos se dispensa diariamente por las farmacias para tratar las diversas enfermedades, cardiovasculares como: arritmia, insuficiencia cardiaca, enfermedades coronarias, defecto del músculo cardiaco que presenten gran incidencia dentro del sistema de salud. En Ecuador el amplio uso de los medicamentos permite considerar una línea de tratamiento adecuado de acuerdo con las patologías cardiovasculares, sin un estudio de equivalencia farmacéutica no se puede garantizar una intercambiabilidad del carvedilol de 12,5 mg, la gran variedad de medicamentos genéricos que son dispensados y comercializados para tratar las enfermedades, actualmente no presentan un control de calidad que garantice la eficacia, seguridad, además que contengan una cantidad adecuada de carvedilol como principio activo.

En ciertos países tales como México, Colombia, Brasil y Perú se han venido desarrollando estudios de bioequivalencia y equivalencia farmacéutica in vitro con resultados favorables tanto para el equipo de salud como usuarios en general ya que a través de ellos se ha optimizado recursos humanos y materiales; además han ayudado a mejorar la eficacia, minimizar costos por fallas terapéuticas y a sentar bases para futuras investigaciones, que es lo que se pretende alcanzar con este estudio (OPS, 2018).

El control de calidad de los medicamentos es un aspecto primordial por considerar, que se lo debe ejecutar, durante toda la línea de producción, por lo tanto, los resultados dan de forma inmediata información real, significativa y concreta sobre si un medicamento genérico o de marca que puede ser considerado intercambiable. Para la realización de este análisis se deberá guiar del sistema de clasificación biofarmacéutica (BSC), la cual se basa en la solubilidad del agua y la permeabilidad intestinal del medicamento, lo que permite clasificar al principio activo en cuatro categorías, siendo estas las de alta permeabilidad y solubilidad, las de baja solubilidad

y alta permeabilidad, alta solubilidad y baja permeabilidad y las de baja solubilidad y permeabilidad (ARCSA, 2018, pp. 49)

El marco teórico en el capítulo II, se expone referencias teóricas conforme al estudio para conocer acerca del carvedilol como son: propiedades físicas -químicas, mecanismos de acción, farmacocinética (ADME), equivalencia farmacéutica, principales fármacos cardiovasculares, parámetros y ensayos para el control de calidad de los comprimidos. La metodología en el capítulo III da a conocer los ensayos experimentales que se llevarán a cabo durante la evaluación de equivalencia farmacéutica *in vitro*, mencionando condiciones analíticas establecidas por la farmacopea y detallar los resultados dentro del capítulo IV, con sus respectivas discusiones con los datos obtenidos en cada ensayo.

La intención del estudio es dar el cumplimiento a los objetivos del análisis, para comparar los perfiles de los medicamentos, determinando si existe o no diferencia entre los ensayos físico -químicos realizados a los comprimidos de carvedilol. Además de tener en cuenta el estudio para aplicar a diferentes fármacos para conocer la eficacia en la farmacoterapia. Por ello el presente estudio tuvo como objetivo principal determinar la equivalencia farmacéutica *in vitro* de carvedilol (12,5 mg) frente a carvedilol® de Sandoz.

CAPÍTULO I

1. DIAGNÓSTICO DEL PROBLEMA

1.1. Planteamiento del problema

Los principales conflictos que se presentan a nivel mundial es el acceso a los medicamentos, esto se debe al elevado costo de los tratamientos farmacológicos, por lo que, la elaboración, fabricación de medicamentos genéricos es de una gran importancia dentro del sistema sanitario. De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS), medicamentos que son genéricos se elaboran en las industrias dedicadas a la elaboración de formas farmacéuticas con principios activos que fueron estudiadas para el desarrollo en base a análisis e investigación, tras haber vencido la patente (Campos, 2017, p. 12).

Al analizar el mercado de los medicamentos genéricos, se ha podido evidenciar la evolución y crecimiento de este grupo a nivel mundial, por ejemplo, según el Ministerio de Salud de España el consumo de este tipo de medicamentos con receta médica representa el 48,80% del consumo total, mientras que, en Estados Unidos, cerca del 84% de los medicamentos dispensados en las farmacias son genéricos, seguido de Chile, con el 81% (Aranda y Rosasco, 2019, p. 363).

A nivel de Ecuador, se estima que en un 13,6% (n= 1829), son medicamentos de venta libre mientras tanto un 86,4% (n= 11622) son de venta bajo prescripción médica, donde el 69,6% de los medicamentos dispensados llegan a ser de marca y el 30,4% son los genéricos. Otro aspecto relevante es que el porcentaje de las farmacias que se hallan en la zona urbana con un 90%, mientras un 10% a nivel rural. Además, se debe tomar en cuenta que sea ha aumentado el precio en los últimos cinco años en un 12,5% para los medicamentos que son marca y de 0,86% para los genéricos, lo que nos indica que la dispensación de medicamentos de marca llega a ser 2 a 3 veces mayor que la de genéricos, demostrando que existe una relación entre el poder adquisitivo y el acceso a los medicamentos y, que, aproximadamente el 60% de la población accede a medicamentos sin prescripción médica (Giatti, 2022, p. 22).

También se debe considerar que al incremento en los costos de la elaboración de los medicamentos es un aspecto trascendente que se encuentra a nivel de la política sanitaria en varios países, puesto ya que comprometen el presupuesto tanto de pacientes y de sistemas nacionales de salud, haciendo que el mercado de medicamentos sea uno de los más complejos. Por esta razón, se promueve la prescripción y administración de medicamentos genéricos, sin embargo, se debe tener en cuenta las posibles limitaciones en su producción, en la circulación y

el consumo del mismo, debido a que cualquier alteración en estos medicamentos representa un impacto negativo para la salud de la población (Laosa et al., 2009, p. 52).

1.2. Justificación

En la actualidad, debido al incremento de austeridad en el gasto farmacéutico, se ha promovido el uso de medicamentos genéricos, en lugar de medicamentos de marcas registradas. De acuerdo con la Junta Permanente de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, los medicamentos de tipo genérico son aquellos de igual forma farmacéutica y composición que un producto original de un laboratorio farmacéutico que posee la patente. Sin embargo, para realizar intercambiabilidad y sustitución entre medicamentos se deben considerar todos los factores que garanticen su uso eficaz (Delgado Sánchez et al., 2000, p. 14-16).

De acuerdo a la Organización Panamericana de la Salud (OPS), es de suma importancia garantizar la seguridad, calidad y eficacia de los medicamentos, por lo que, se recomienda realizar en todos los países, estudios de equivalencia farmacéutica y bioequivalencia, para lo cual se debe tomar en cuenta los criterios científicos, y así poder determinar los requisitos y parámetros para la aprobación de este tipo de medicamentos, mediante estudios *in vivo* e *in vitro*, con el fin de garantizar la intercambiabilidad de los productos multifuente (OPS, 2018, p. 8).

Se debe tomar en cuenta que la seguridad, calidad y eficacia de los medicamentos se basa en el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura, los estudios de equivalencia farmacéutica, por lo tanto, en varios países, los entes reguladores de calidad realizan estudios a nivel de la fabricación y distribución de los diferentes productos farmacéuticos con el fin de salvaguardar la salud pública. En el caso de los medicamentos genéricos la autorización para su uso se basa en la demostración de la bioequivalencia (Laosa et al., 2009, p. 34).

Por lo tanto, es importante realizar estos estudios en los grupos de medicamentos usados para el tratamiento de patologías que requieran de un adecuado control y tratamiento farmacológico, como es el caso de la hipertensión arterial (prevalencia del 45% y mortalidad anual del 30%) y la insuficiencia cardíaca (prevalencia poblacional del 1% y mortalidad anual del 24,5%), donde uno de los medicamentos más utilizados es el carvedilol (OMS, 2018, p. 9).

Por todo lo mencionado anteriormente, ha surgido la necesidad de realizar la equivalencia farmacéutica del carvedilol respecto al carvedilol® de 12,5 mg de Sandoz, con el fin de determinar si cumple con los parámetros de calidad a través de pruebas de equivalencia *in vitro*, tomando en cuenta las características físicas, químicas, y organolépticas de los comprimidos, el

perfil de disolución del medicamento y la cantidad de principio activo según la USP 42 NF 37, para determinar si los comprimidos de carvedilol genérico y de marca son equivalentes.

1.3. Objetivos

1.3.1. Objetivo general

- Determinar la equivalencia farmacéutica *in vitro* de carvedilol (12,5 mg) frente a carvedilol® de Sandoz.

1.3.2. Objetivos específicos

- Determinar las características físicas, químicas, y organolépticas de los comprimidos con carvedilol (12,5 mg) de carvedilol® de Sandoz.
- Analizar y comparar el perfil de disolución de los medicamentos genéricos frente a carvedilol®.
- Estandarizar la técnica de disolución para evaluación de la liberación de carvedilol descrita, según la USP 42 NF 37.

CAPÍTULO II

2. MARCO TEÓRICO

2.1. Referencias teóricas

2.1.1. Medicamento

Se puede definir como medicamento a las preparaciones o productos farmacéuticos, los cuales se utilizan con el objetivo de prevenir una patología, establecer el diagnóstico de una enfermedad y brindar tratamiento a un estado patológico, mediante la transformación del sistema fisiológico a favor de la salud de la sociedad. La seguridad y eficacia de este son determinados por principio activo y tecnología farmacéutica (Giatti, 2022, p. 11-15). De acuerdo con el grupo terapéutico los medicamentos se pueden clasificar del siguiente modo:

Tabla 2-1: Clasificación de medicamentos esenciales por el grupo terapéutico

Tipo	Grupo
A	Tracto alimentario
B	Sangre y órganos formadores de sangre
C	Sistema cardiovascular
D	Dermatológicos
G	Sistema genitourinario
H	Preparaciones hormonales
J	Antimicrobianos
L	Antineoplásicos
M	Sistema muscular
N	Sistema nervioso
P	Antiparasitario
R	Sistema respiratorio
S	Órganos de los sentidos
V	Otros

Realizado por: Chimborazo, Cristian, 2023.

2.1.2. Medicamento genérico

Un medicamento genérico es un fármaco elaborado para ser análogo a un medicamento de marca ya distribuido en el mercado en cuanto se refiere a dosis, seguridad, potencia, vía de administración, eficacia, rendimiento y uso previsto. Estas semejanzas nos ayudan a comprobar la bioequivalencia, es decir, un medicamento genérico actúa de la misma manera y ofrece el

mismo beneficio clínico que su versión de marca. Para esto, se debe demostrar que el medicamento genérico es equivalente al de marca de las siguientes maneras:

- El principio activo es el mismo que el medicamento de marca/innovador.
- Tiene la misma potencia.
- Se someten a pruebas con los mismos métodos que los medicamentos de marca y requieren la aprobación de la FDA.
- Es del mismo tipo (un comprimido o un inyectable).
- Tiene la misma vía de administración (oral o tópica).
- Posee las mismas indicaciones de uso.
- Los ingredientes inactivos del medicamento son aceptables
- Los medicamentos duran al menos la misma cantidad de tiempo.
- Se fabrican bajo los mismos estándares rigurosos que los medicamentos de marca (Yedurkar et al., 2007, p. 1-6).

2.1.3. Medicamento de marca

Este tipo de medicamento utiliza un nombre específico para su comercialización el cual es asignado por un laboratorio farmacéutico, cuya patente está vigente, permitiendo así el uso exclusivo en el mercado. Para este tipo de fármacos las empresas farmacéuticas invierten capital en actividades de promoción y difusión, este nombre es propiedad privada del fabricante o titular de registro sanitario y se utiliza para distinguir un medicamento entre los competidores del mercado, haciendo que el personal de salud promueva su uso; facilita la farmacovigilancia, que es esencial para garantizar la seguridad de los fármacos. Los profesionales sanitarios tienen obligación de notificar las sospechas de reacciones adversas de los medicamentos autorizados (Vivar et al., 2018, p. 22-25).

2.1.4. Comprimidos

Comprimidos masticables: puesto que, al no ser de un tamaño adecuado, no pueden ser administradas de forma directa, haciendo que sean difíciles de deglutir, por lo cual este tipo de presentación es utilizada en niños y adultos que poseen dificultad para tragar (González et al., 2006, p. 14)

Tabletas: Existen múltiples formas farmacéuticas, siendo una de ellas las tabletas, las cuales se utilizan para dosificar los medicamentos, se encuentran comprimidos, y puede incluir uno o varios principios activos al igual que excipientes o incluso no poseerlos, este tipo de presentación se las utiliza para dosificación unidosis, y puede o no poseer diluyentes.

Comprimidos efervescentes: son tabletas que se encuentran preparadas de ácidos orgánicos, como el ácido cítrico y tartárico, en estos casos, el bicarbonato de sodio se utiliza como complemento, ya sea como activo y/o excipiente, al no presentar ninguna clase o tipo de recubrimiento, cuando entran en contacto con agua reaccionan de inmediato, produciendo CO₂, el mismo que actúa como agente desintegrador de la tableta, ocasionando que el fármaco se libere y se disuelva (González et al., 2006, p. 14).

Fármacos líquidos: tienen diversos usos y las diversas presentaciones se encuentran dentro de este grupo, los mismos son empleados para uso parenteral, interno y/o externo, por lo cual se encuentran en diferentes formas de dosificación, las cuales pueden estar conformadas ya sea por una sola fase o por varias, en la mayoría de los casos el disolvente adecuado es el agua, en el caso de que sean presentaciones monofásicas, tipo de medicamento se absorben de una manera más rápida que las formas farmacéuticas sólidas, además de presentar características agradables al momento de consumo, es la mejor opción farmacológica, especialmente a niños y personas de edad avanzada (Formariz et al., 2005, p. 16-17).

Cápsulas: es una de las presentaciones que son muy aceptadas y comercializadas a nivel mundial; su exterior posee un recubrimiento compuesto de gelatina, obtenida del colágeno presente en la piel y/o huesos de los animales, en su interior se encuentra el medicamento en forma de polvos o granulados. Del mismo modo pueden contener tabletas esta membrana que actúa como material de acondicionamiento primario. En el mercado se encuentran en dos presentaciones, cápsulas de gelatina rígida o dura y cápsulas de gelatina blanda o suave (Lucia et al., 2012, p. 32).

Granulados: Este tipo de medicamentos son muy útiles, puesto que, pueden ser administrados de forma directa. También son de gran utilidad, debido a que son el paso previo a la obtención de medicamentos por compresión, y pueden utilizarse como relleno para las cápsulas. Este tipo de forma farmacéutica son agregaciones que están conformadas por varios componentes, entre los que podemos encontrar, principios activos y excipientes (Rendón et al., 2018, p. 10).

Polvos: estas formas farmacéuticas se encuentran pulverizadas, se las puede encontrar dentro de un contenedor que evita su degradación y la alteración de su contenido. Cada vez que se toman o administran este tipo de medicamentos, se debe tomar en cuenta la alimentación que tiene el paciente, puesto que, el medicamento podría reducir o perder su efectividad a cantidades inferiores a las requeridas, es por ello que se debe considerar, que al ingerir varios medicamentos al mismo tiempo, pueden interactuar entre sí, minimizando o incrementando su actividad, los problemas asociados a esta particularidad, pueden ser serios e incluso ocasionar

daños irreparables, debido a que al afectar su absorción, esta se producirá por un tiempo que no se encuentra establecido causando daño a órganos que cumplen funciones específicas y esenciales (Carrasco, 2020, p. 15).

2.1.5. *Control de calidad de los medicamentos*

El control de la calidad es parte de las Buenas Prácticas de Manufactura BPM y comprende el muestreo, ensayos y pruebas específicas, procedimientos de organización como la documentación, que nos aseguran que los ensayos pertinentes realmente se efectúen, y que no se autorice la venta o suministro de los productos, hasta que su calidad haya sido aprobada satisfactoriamente, las pruebas que se encuentran inmersas dentro del control de calidad, ayudan a evidenciar la efectividad de los medicamentos una vez que estos ingresan al organismo e inician su acción farmacológica (Llerena, 2019, p. 18-23). El control de calidad se ve influenciado por varios aspectos:

- Origen o lugar de procedencia de las materias primas, principios activos y excipientes.
- Características fisicoquímicas que manifiestan el principio activo.
- Proceso con el que se ejecuta la producción.
- Características del lugar y de los sistemas empleados.
- Estabilidad que manifiesta el producto con el transcurso del tiempo.
- Parámetros físicos.

El control de calidad permite garantizar la seguridad de los medicamentos al reducir la posibilidad de que entren al mercado productos defectuosos o con componentes tóxicos. Esto permite prevenir accidentes relacionados con medicamentos de mala calidad y mitigar los efectos negativos para la salud de los pacientes (Mendoza y Marcillo, 2021, p. 56-62).

Dentro de los parámetros físicos - químicos que se evalúan en las formas farmacéuticas sólidas se encuentran las siguientes:

Tabla 2-2: Parámetros de control de calidad

Característica	Parámetro
Características organolépticas	<ul style="list-style-type: none"> • Color • Olor • Forma • Aspecto general
Características geométricas	<ul style="list-style-type: none"> • Diámetro • Espesor

	<ul style="list-style-type: none"> • Altura
Características mecánicas	<ul style="list-style-type: none"> • Dureza • Friabilidad
Características posológicas	<ul style="list-style-type: none"> • Uniformidad de dosificación
Características biofarmacéuticas	<ul style="list-style-type: none"> • Tiempo de disgregación • Velocidad de disolución

Fuente: (Galato et al., 2010, p. 23-26).

Realizado por: Chimborazo, Cristian, 2023.

2.1.6. *Farmacocinética*

En cuanto a la farmacocinética presenta las siguientes características:

Absorción: La biodisponibilidad absoluta de carvedilol en humanos es del 25%. Los niveles séricos máximos se alcanzan 1 hora después de una dosis oral. Por otra parte, es importante destacar que estudios han evidenciado que la concentración plasmática máxima de R-carvedilol es alrededor dos veces mayor que la de S-carvedilol. aquellos pacientes que desarrollan insuficiencia hepática muestran niveles elevados de carvedilol entre 4 a 7 veces más que aquellos con hígado normal, motivo por el cual, las dosis deben de ser ajustadas.

Distribución: Carvedilol es altamente lipófilo, aproximadamente un 98-99% se halla fijado a proteínas plasmáticas. El volumen de distribución es de aproximadamente 2 l/kg y se halla aumentado en pacientes con cirrosis hepática. en efecto de primer paso después de la administración oral, aumenta alrededor de un 60 a 75%.

Metabolismo: Carvedilol se metaboliza principalmente en el hígado, siendo una de las principales reacciones la glucuronidación, este fármaco ejerce una amplia metabolización donde se forman diversos metabolitos, los cuales llegan a ser eliminados por vía biliar, desmetilación y la hidroxilación en el anillo fenólico de la molécula, dan origen a tres metabolitos con actividad bloqueante de los receptores adrenérgicos beta por los efectos de citocromo P450 CYP2D6.

Vida media: El promedio de la vida media de eliminación de carvedilol es de 6 a 10 horas. La semi-vida de eliminación al ingerir un comprimido del fármaco oscila entre 7 a 11 horas para el S-carvedilol y entre 5 a 9 horas para el enantiómero R-carvedilol.

Eliminación: El aclaramiento plasmático es de aproximadamente 590 mL/min. La vía biliar es la principal vía de eliminación, excretándose por las heces en forma de metabolitos, se

manifiesta que después de una administración oral de Carvedilol, cerca del 60% se excreta por la bilis, llegando a eliminarse por las heces en forma de metabolitos en un plazo aproximado de 11 días.

Sólo el 16% se elimina por la vía urinaria en forma de carvedilol o en su defecto, de sus metabolitos. aquellos pacientes que desarrollan insuficiencia hepática muestran niveles elevados de carvedilol entre 4 a 7 veces más que aquellos con hígado normal, motivo por el cual, las dosis deben de ser ajustadas (Catalán y Montejo, 2006, p. 12-15)

2.1.7. Equivalencia terapéutica

Los medicamentos a seleccionar se encuentran de acuerdo a de criterios de eficacia, seguridad, calidad y coste, y la elaboración de guías farmacoterapéuticas (GFT), estas se encuentran como una herramienta básica de prescripción para el uso racional de medicamentos, el intercambio terapéutico de los fármaco son un procedimiento donde se da el cambio de los principios activos, que se considera la existencia de medicamentos con estructuras clínicas equivalentes e intercambiables de acuerdo a la prescripción y asegurar una mejor calidad y la alterativa terapéutica con resultados satisfactorios.

Los equivalentes terapéuticos es un fármaco diferente con una estructura química al original, con efecto y perfil terapéutico similares cuando se administran a los pacientes con dosis equivalentes. Los intercambios terapéuticos sustituyen químicamente, pero son considerados equivalentes para mejorar la alternativa terapéutica previamente que fueron aceptados y establecidos para una dispensación correcta del fármaco prescrito (Sánchez et al., 2007, p. 23-25).

Según la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria (ARCSA), dos medicamentos son considerados terapéuticamente equivalentes si son farmacéuticamente equivalentes y si después de la administración de la misma dosis molar, sus efectos respecto a eficacia y seguridad son esencialmente los mismos cuando se utiliza por la misma vía de administración en las condiciones especificadas en el etiquetado.

Esta característica hace referencia cuando los medicamentos presentan similitud en su vía de administración, forma de dosificación, cantidad de activo declarada y presentación farmacéutica, dentro de un grupo seleccionado. Además, deben cumplir con exigencias que establece la Farmacopea para que puedan ser comparados con estándares y con otros medicamentos. Esto puede ser demostrado por estudios de equivalencia apropiados tales como farmacocinética, farmacodinámica, clínica comparativa y en estudios "in vitro" (ARCSA, 2023).

2.1.8. Bioequivalencia

De acuerdo con ARCSA, la bioequivalencia se refiere cuando dos productos farmacéuticos son farmacéuticamente equivalentes o alternativas farmacéuticas, y su biodisponibilidad, en términos de pico (C_{max} y T_{max}) y exposición total (área bajo la curva (AUC) después de la administración de la misma dosis molar en las mismas condiciones son similares a tal grado que se puede esperar que sus efectos sean esencialmente los mismos. Dentro de las fases para realizar un estudio de bioequivalencia se encuentran las siguientes:

- Selección de los participantes
- Cálculo del tamaño muestral
- Selección de dosis para administrar
- Análisis farmacocinético
- Análisis estadístico (Rescigno, 1992, p. 23).

La intercambiabilidad es un proceso que está enfocado al estudio de medicamentos, siendo de gran ayuda para fármacos que presentan idéntico principio activo, los cuales pueden ser comparados mediante estudios de biodisponibilidad. El cual engloba al proceso (ADME), Absorción, Distribución, Metabolismo y Eliminación, esto ayuda a tomar decisiones al momento de cambiar un medicamento por otro. Esto se da siempre y cuando se presenten cantidades similares de principio activo, en su formulación, así también que el efecto terapéutico para el que fue fabricado se cumpla de manera adecuada (Midha y McKay, 2009, p. 13).

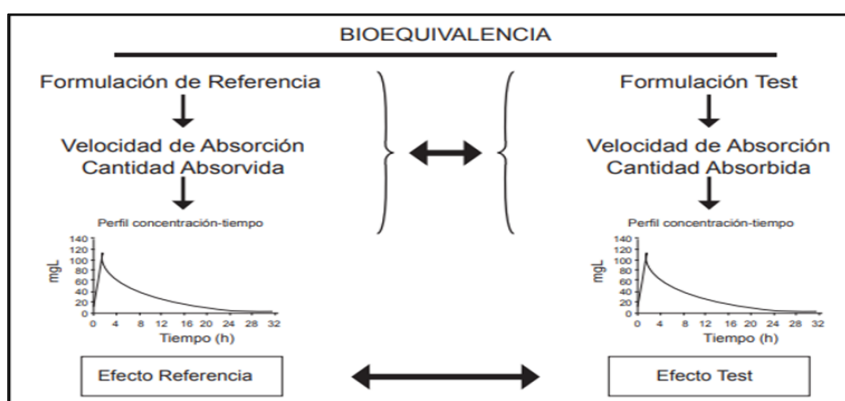


Ilustración 1-0: Principios básicos para un estudio de bioequivalencia

Fuente: (Morais y Lobato, 2010, p. 3)

2.1.9. Insuficiencia cardíaca

Se produce cuando el corazón no es capaz de bombear adecuadamente la sangre a todas las partes del organismo, la causa más frecuente es haber tenido un infarto cardiaco previo y la hipertensión arterial. Además, es un síndrome clínico que tiene como resultado la alteración cardiaca de una forma estructural o funcional. Además, (Plasencia et al., 2015, p. 16), se considera como una enfermedad potencialmente crónica o mortal por la prevalencia de mortalidad, descompensación para mejorar la calidad de vida se desarrollan esquemas terapéuticos con el fin de disminuir y prevenir el deterioro cardiaco.

La prevalencia de la insuficiencia cardiaca en el mundo ha aumentado del 1 al 2%, ya que el musculo cardiaco no genera un bombeo adecuado y provoca que la sangre retroceda acumulándose líquidos en los pulmones y piernas produciendo una hinchazón (Quesada et al., 2022, p. 18).

2.1.10. Medicamento innovador

Los medicamentos innovadores son los que se obtiene después de lagos procedimientos y procesos costosos además que la fábrica dese en una presentación farmacéutica debe tener en cuenta las leyes de los organismos reguladores que permiten la creación mediante patentes donde se mencionan las garantías y se otorgue un permiso para la elaboración, por lo tanto, cabe reiterar que medicamento innovador es el primero, en algunas ocasiones puede ser el único, que posee registros adecuados, oportunos y eficaces en cuanto a seguridad terapéutica. El medicamento innovador, es aquel que se encuentra elaborado de un principio activo nuevo, con el que se ha realizado una investigación previa, desde su síntesis química, su proceso de manufactura, hasta su empleo dentro de las diferentes áreas de salud que se lo necesitase (Plasencia et al., 2015, p. 16).

2.1.11. Carvedilol

El carvedilol es un bloqueador betaadrenérgico no selectivo que además posee actividad de bloqueo alfa-1. Se administra por vía oral y se utiliza en tratamientos como insuficiencia cardíaca, de la disfunción ventricular izquierda tras un infarto de miocardio (IM) y de la hipertensión. Se debe tomar en cuenta que puede causar hipotensión y bradicardia significativas, Por otro lado, el tratamiento es administrar con o sin comida, en caso de insuficiencia cardíaca administrar con alimentos para reducir el riesgo de hipotensión, la insuficiencia cardiaca congestiva sintomática, indicado para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca congestiva sintomática (ICC) de moderada a severa, de origen isquémico o no isquémico en pacientes sometidos a tratamiento estándar con diuréticos, inhibidores de la ECA, digoxina y/o

vasodilatadores. recientemente se ha integrado el Carvedilol de liberación controlada administrándose una vez al día, siendo aceptada por la Food and Drug Administration (FDA) con idénticas indicaciones que la formulación original, tiene un peso molecular de 406,5 g/mol, punto de fusión de 114,5°C, solubilidad de 88 mg/ml y presión de vapor de 5.9X10⁻¹⁴ mm Hg a 25 ° C (Devlin, 2008, p. 22-23).

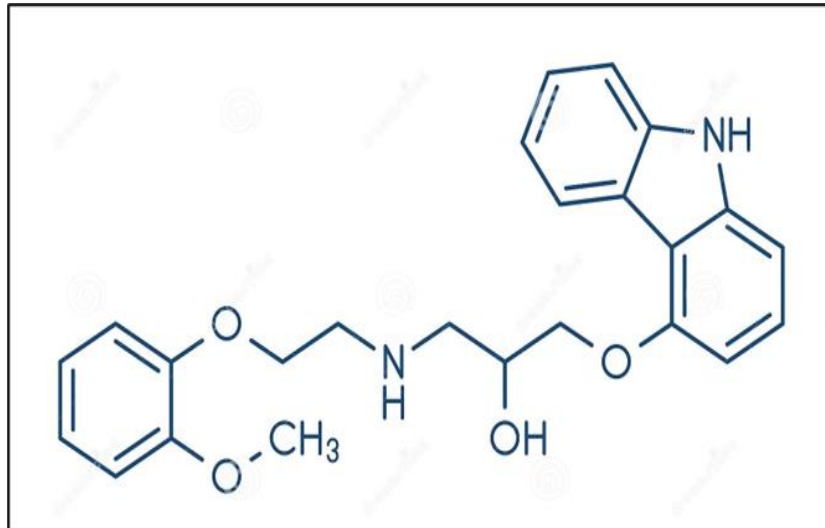


Ilustración 2-0: Estructura química del carvedilol

Fuente: (Devlin, 2008, p. 22-23).

2.1.12. Mecanismo de acción

Es un agente betabloqueante vasodilatador no selectivo que tiene propiedades antioxidantes. Se ha podido demostrar que la vasodilatación se consigue principalmente por mediación del bloqueo selectivo de adrenoreceptores alfa 1. Reduce la resistencia vascular periférica mediante vasodilatación y suprime el sistema renina angiotensina-aldosterona mediante beta-bloqueo.

La actividad de la renina plasmática se halla reducida y es raro observar retención de líquidos, de igual forma, carece de actividad simpaticomimética intrínseca y, al igual que el propanolol tiene propiedades estabilizantes de la membrana. Además, es un potente antioxidante y un eliminador de radicales libres de oxígeno. También, disminuye las resistencias vasculares periféricas mediante el bloqueo selectivo de los receptores alfa 1.

Mitiga el aumento de la tensión arterial causado por la fenilefrina (agonista alfa 1), pero no el provocado por la angiotensina II. Las propiedades antioxidantes de carvedilol y sus metabolitos se demostraron en estudios animales in vitro e in vivo y en algunos tipos de células humanas in vitro (Devlin, 2008, p. 27).

2.1.13. *β*-bloqueantes o bloqueadores *β*-adrenoreceptores

Son fármacos que van a actuar primordialmente en el corazón y en los vasos sanguíneos. Actúan inhibiendo a la noradrenalina en sitios específicos denominados adrenoreceptores los cuales se encuentran en las arterias, el miocardio y en ciertos órganos y músculos. Los *β*-bloqueantes reducen el trabajo del corazón por medio del ensanchamiento de las venas, arterias y la desaceleración de los latidos lo que facilita la disminución de la presión arterial y la fuerza de contracción. Este grupo de medicamentos no presentan un efecto en estado de reposo, pero si bloquean en cierta medida los efectos producidos por el ejercicio y la excitación en el músculo cardíaco (Pruthi, 2021).

2.1.14. *Efectos adversos*

El carvedilol como la mayoría de los medicamentos puede producir efectos adversos, aunque no en toda la población que lo consume. Estudios indican que dichos efectos son menos probables si el paciente está siendo tratado para atenuar la angina de pecho o hipertensión puede alterar los resultados de los análisis de sangre (alteración de las pruebas de función hepática y posible disminución del número de plaquetas y leucocitos), por lo que sí le van a realizar un análisis avise que está tomando este medicamento. Mientras que estudios han demostrado que 1 de cada 10.000 personas pueden llegar a evidenciar número bajo de glóbulos blancos en sangre, incontinencia, formación de ampollas en la piel, boca, ojos y genitales, entre otros.

Tabla 2-3: Clasificación de los efectos adversos

Trastornos	Efectos
Infecciones e infestaciones	Bronquitis, neumonía, infección en vías respiratorias altas.
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza, mareos, síncope, parestesias.
Trastornos psiquiátricos	Estado de ánimo, trastorno del sueño.
Trastornos cardiacos	Insuficiencia cardiaca, bradicardia, bloqueo auriculoventricular.
Trastornos vasculares	Tensión arterial baja, hipotensión postural, fenómeno de Raynaud.
Trastornos torácicos	Asma, congestión nasal.

Fuente: (Salutas & Otto 2018)

Realizado por: Chimborazo, Cristian, 2023.

2.1.15. Contraindicaciones

Se recomienda tener precaución al administrar carvedilol a pacientes con patologías hepáticas, cardíacas, renales, psiquiátricas, diabetes mellitus, hipotiroidismo, trastornos electrolíticos y enfermedades autoinmunes. de acuerdo con la Guía de Hipertensión Arterial del Ecuador las contraindicaciones que presenta el carvedilol son las siguientes: presencia de hipersensibilidad al principio activo del carvedilol o alguno de sus excipientes, producción de choque cardiogénico, aparición de angina de Prinzmetal, Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) con componente broncoespástico en pacientes que estén recibiendo tratamiento oral o inhalada, síndrome del seno enfermo, disfunción hepática, bradicardia inexorable, bloqueo AV de segundo y tercer grado que no requiera la asistencia de un marcapaso, acidosis metabólica y problemas cardíacos descompensados que necesite fármacos inotrópicos. Se recomienda que el carvedilol se administre bajo prescripción y supervisión de un profesional de la salud calificado.

2.1.16. Problemas cardiovasculares

Son una de las principales opciones terapéuticas, donde se conoce que el estilo de vida es importante para brindar un tratamiento farmacoterapéutico acerca de las hipertensiones y del hipercolesterolemia los estudios informan que la cifra ha presentado una reducción en un 21% de que se generen enfermedades cerebrovasculares, es por ello por lo que no se ha generado un aumento en las de hemorragias, asociada a la administración de las estatinas. Los tipos de enfermedades que se presentan pueden estar: Cardiopatía coronaria se produce cuando hay una acumulación de placa en las paredes de las arterias que conectan al corazón, arritmias es el mal funcionamiento de los impulsos eléctricos del corazón, haciendo a que los latidos sean demasiado rápidos, demasiado lentos o irregulares. Mediante estudios generados el 47% de las muertes en Estados Unidos son por enfermedades, lo que concluye el uso de tratamientos con antihipertensivos (Haddad et al., 2009, p. 8-9).

2.1.17. Clasificación de los principales fármacos cardiovasculares

Existen varias enfermedades que pueden afectar el sistema cardiovascular desde el corazón, arterias y venas las cuales son las que transportan la sangre, un tratamiento farmacológico correcto nos permite enlentecer, disminuir e inclusive retardar el deterioro del sistema cardiovascular (SC), para el tratamiento se tiene diferentes formas de fármacos cardiovasculares como son: oral, sublingual, aerosol, parches adhesivos, intravenosas, intramusculares (Galato et al., 2010, p. 23-26).

Tabla 2-4: Clasificación de los principales fármacos cardiovasculares

Tipo	Fármacos
Betabloqueantes	Atenolol, propranolol, carvedilol, bisoprolol, metoprolol, nebivolol.
Diuréticos	Furosemida, torasemida, hidroclorotiazida, clortalidona, amiloride, espironolactona.
Antagonistas de los receptores de angiotensina II	Losartan, candesartan, valsartan, telmisartan.
Bloqueantes de los canales de calcio o calcioantagonistas	Diltiacem, verapamilo, amlodipine, nifedipino.
Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina	Captopril, enalapril, lisinopril, ramipril, perindopril.
Fármacos antiarrítmicos	Amiodarona, flecainida, propafenona, digoxina.
Nitratos	Nitroglicerina, mononitrato de isosorbide, dinitrato de isosorbide.
Antiagregantes	Aspirina, triflusal, clopidogrel
Anticoagulantes	Heparina sódica, heparina de bajo peso molecular, acenocumarol.

Fuente: (Galato et al., 2010, p. 23-26).

Realizado por: Chimborazo, Cristian, 2023.

2.1.18. Características organolépticas y geométricas

Las formas farmacéuticas presentan diferentes características como las organolépticas y geométricas donde se encuentran algunos parámetros como el color, forma, olor, textura y aspecto que son estudios organolépticos, mientras que características geométricas tenemos dimensiones, espesor, diámetro y altura, con esto el objetivo es corroborar si el fármaco cumple las especificaciones estas se toman muestras al azar de diferentes lotes para determinar las propiedades farmacéuticas (Vizuete, 2013, p. 20).

2.1.19. Dureza o fuerza de ruptura

El termino correcto es fuerza de ruptura que se encuentra mencionado en la USP, en el ámbito farmacéutico se conoce como “dureza”, que es la capacidad que nos ayudan a determinar la resistencia de los medicamentos al ser sometidos a una rotura y/o fractura ya que se encuentran sometidos a un proceso de presión y así poder medir cual es la fuerza necesaria para provocar el quebrantamiento del comprimido, este parámetro además está condicionado o puede verse afectado por el tamaño o forma del comprimido. El ensayo de dureza es colocar la muestra en el durómetro que presenta las platinas donde se ejerce la fuerza suficiente para generar la fractura

la cual su lectura es en newton o kilopondios y permitirá tener un criterio de aceptabilidad dentro del control de calidad (Macías, 2019, p. 46).

2.1.20. Disolución

La prueba se realiza para determinar si la disolución cumple con la monografía individual, en la farmacopea europea y la farmacopea japonesa se han comprometido a no realizar cambios es la prueba física que mide la cantidad que contine un fármaco puro o el que se encuentra como forma farmacéutica y están para disolverse en un medio determinado con las condiciones controladas que hace referencia a la cantidad de principio activo que se encuentra disuelto y/o liberado, en un tiempo definido.

El ensayo es de gran importancia ya que brinda la información y se evalúa los posibles riesgos que pueden generarse en las pruebas “in vitro”, o los cambios que se ha realizado durante la fabricación de los fármacos, esto permitirá realizar ajustes a la formulación de manera correcta. La importancia es controlar los parámetros de manufactura como la presión de compresión, densidad que presenta la capa, solvente residual y el nivel de humedad, esta herramienta nos permite el aseguramiento de la calidad con la evaluación de lote a lote en las primeras formulaciones del producto, además de ser un requisito regulatorio de las formas farmacéuticas (Jung-Cook et al., 2008, p. 8-12).

2.1.21. Friabilidad

Este ensayo se enfoca en el fenómeno de determinación de friabilidad de las tabletas que son comprimidas y sin cubierta, por la cual la superficie de los medicamentos que han sido sometidos al proceso de compresión donde las tabletas dan vueltas dentro del tambor que tiene un radio interno entre 75,5 y 85,5 mm, quitar el polvo de las tabletas cuidadosamente para realizar la prueba, colocar las tabletas y girar el tambor 100 veces. Para la mayoría se considera que es aceptable la pérdida del peso de las muestras de no más del 1,0%. Existen varios métodos para determinar la friabilidad de los comprimidos, entre ellos:

Friabilizador: Este método consiste en utilizar un dispositivo mecánico, conocido como friabilizador, para someter a los comprimidos a una cantidad controlada de fuerza, normalmente haciéndolos girar, y medir la pérdida de peso de los comprimidos.

Tambor giratorio: este método consiste en someter las pastillas a un tambor giratorio donde son golpeadas por un brazo giratorio y medir la pérdida de peso. Los comprimidos efervescentes y masticables pueden presentar especificaciones distintas de friabilidad, en caso de realizar

múltiples pruebas se lo realiza el uso de tambores con dos proyecciones o un aparato que tenga más de un tambor (Velázquez, 2017, p. 17).

2.1.22. Uniformidad de dosificación

La uniformidad de unidades de dosificación que se define como homogeneidad es la cantidad de principio activo del contenido, está constituido como una forma de monodosis o fracción a administrar la uniformidad de unidades no es aplicable con las suspensiones o emulsiones, el ensayo de uniformidad de dosificación es la valoración del principio activo o principios activos, donde seleccionar no menos de 30 unidades para indicar las formas farmacéuticas y valorar el criterio del valor de aceptación empleando el ensayo analítico correcto (Villa y Bernal, 2022, p. 30).

2.1.23. In vivo -in vitro correlación

La FDA lo define como un sistema matemático predictivo que establece una conexión in vitro-in vivo que permite relacionar las propiedades fisicoquímicas (velocidad de disolución) de una forma farmacéutica sólida oral de liberación inmediata con la propiedades biológicas que incluyen AUC (área bajo la curva) y concentración plasmática máxima (Villa y Bernal, 2022, p. 30).

2.1.24. Perfil de disolución

Los perfiles de disolución nos permiten determinar de manera experimental la velocidad o la cantidad del principio activo que se disuelve en un intervalo de tiempo, mediante condiciones experimentales que se encuentran en la USP, la importancia del perfil de disolución tiene como utilidad el control de la prueba fisicoquímica para conocer calidad, además de evaluar la interferencia de los excipientes presentes durante la liberación del principio activo, que es un indicador de biodisponibilidad, las comparaciones de los perfiles de disolución *in vitro* nos proporcionan información para evaluar estabilidad, optimizar dosis, discernir las formulaciones, evaluar el efecto que se encuentra en la disolución, y además de medir la uniformidad de lotes.

Un fármaco depende de la absorción por su contenido de forma sólido oral luego de su administración esta depende de la liberación que se encuentra, su disolución o solubilización en con las condiciones fisiológicas y su permeabilidad presentes que se encuentran a través de la mucosa del tracto gastrointestinal.

Debido a estas condiciones; principalmente a las dos primeras, la disolución in vitro se considera un factor de relevancia para la predicción del comportamiento in vivo de los

fármacos. De esto el perfil de disolución es un método que permite diferenciar a qué tipo de cinética corresponde a un proceso, lo cual también nos permite identificar cuál es la constante de velocidad y en qué plazo de tiempo que debe ser considerado para que el fármaco alcance su disolución de una manera óptima.

La comparación de perfiles de disolución se puede llevar a cabo empleando métodos modelo dependiente o modelo independiente. Un método modelo independiente sencillo donde el cálculo es de factor de similitud, f_2 propuesto por Moore y Flanner, para comparar los perfiles de disolución y evaluar la cinética de liberación según las recomendaciones dadas por la FDA (Food and Drug Administration) se aplican diferentes modelos matemáticos a los comprimidos de liberación prolongada, como se mencionan a continuación (Román, 2020, p. 16).

2.1.25. Modelo dependiente

El modelo es para determinar varios métodos estadísticos que permitan observar cada perfil de disolución con los datos ajustando las ecuaciones que se pueden determinar en el acontecer de un tiempo o periodo determinado, las bibliografías nos dan que los ensayos tienen la eficacia de disolución en 30 minutos, los parámetros son muy útiles para ajustar los perfiles, de acuerdo al principio activo disuelto, en el tiempo y la velocidad de la disolución instantánea que viene en relación del área bajo la curva de disolución (Campos, 2019, p. 5-7).

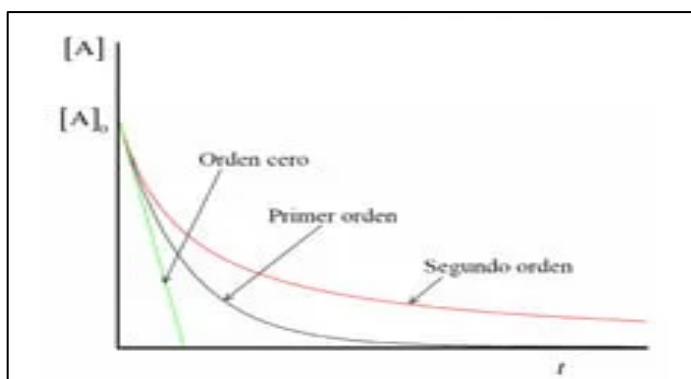


Ilustración 3-0: Concentración - tiempo

Fuente: (Seijo, 2019).

2.1.25.1. Cinética de orden cero

El modelo matemático que se utiliza para caracterizar la velocidad del proceso en el que transcurre ya que no depende la concentración, ya que al tipo es de mucha cinética Cook utilidad que es para controlar la liberación del medicamento (Pérez et al., 2022, p. 22).

$$Q_1 = Q_0 - k_0 * t$$

2.1.25.2. Cinética de primer orden

Este modelo cinético es utilizado para la descripción de la absorción o eliminación de los fármacos por lo que se caracteriza la velocidad con la que se realiza el proceso que es directamente proporcional a la concentración que proporciona el fármaco en ese momento, en el cual se debe tener en cuenta la vida media en el que no se encuentra en relación de la dependencia de la concentración (Monteiro et al., 2020, p. 17-21).

2.1.25.3. Cinética de Higuchi o de la raíz cuadrada

Este ajuste es una relación de la cantidad que se ha disuelto del fármaco mediante la raíz cuadrada del tiempo, el fármaco va difundiéndose en el medio de disolución, el modelo cinético da a conocer la liberación de fármacos, la solubilidad en agua es similar (Cabral, 2007, p. 16).

2.1.25.4. Modelo de Hixson y Crowell o de la raíz cúbica

Este modelo fue propuesto para describir cual es la liberación del fármaco teniendo en cuenta cual es la velocidad que nos permitirá reconocer el soluto que tiene presente el fármaco en cantidades, las partículas del fármaco tienen una difusión desde la matriz polimérica, donde el área de las partículas es directamente proporcional para liberación de fármacos se disuelven en el volumen adecuado donde hay un cambio en el área superficial y el diámetro (Krstić, 1976, p. 135).

2.1.25.5. Modelo de Korsmeyer – Pepas

El objetivo es estudiar la cinética de modelo matemático para tener la linealidad de los valores de $F < 0.6$, lo que permite que sea apreciable dentro de la disolución y cuanto es la liberación de los medicamentos en el interior siendo un sistema de liberación controlada de cualquier fármaco (Caizaluisa, 2018, p. 41).

2.1.25.6. Modelo independiente

Modelo donde se fundamenta el uso de los factores f_1 de diferencias, además del factor de f_2 llegado a ser un factor de similitud, además es un modelo que presenta la eficiencia de

disolución con momentos estadísticos con tiempos medios, donde se la comparación de los perfiles (Morales, 2020, p. 11).

2.1.25.7. Factores de diferencia

Este factor es el porcentaje de diferencia donde se realiza dos curvas a cada tiempo o medida del error de las curvas, un valor 0 para f_1 donde el punto de vista es imposible que el práctico sea un valor entre 0 y 15 considerando que sea aceptable (Morales, 2020, p. 15).

2.1.25.8. Factores de similitud

El factor se deduce a partir función que indica la diferencia de promedio entre el perfil de referencia y el de prueba, los coeficientes de variación se encuentran al % menor o igual a los tiempos para comparar los perfiles de disolución usando el modelo de factor de similitud. El factor f_2 , proporcionalmente inverso al promedio que se encuentra elevado al cuadrado y lo que hay la diferencia entre los perfiles y la cercanía de los dos perfiles, los productos que rápidos se disuelven más del 85% en 15 minutos o en menos tiempo además ya no es necesario compara los perfiles de disolución (Sepúlveda et al., 2021, p. 57-62).

CAPÍTULO III

3. MARCO METODOLÓGICO

3.1. Descripción de los procesos

Los procedimientos se realizaron según las condiciones que se encuentran dentro de la USP 42 NF 37 que permitieron realizar el trabajo experimental.

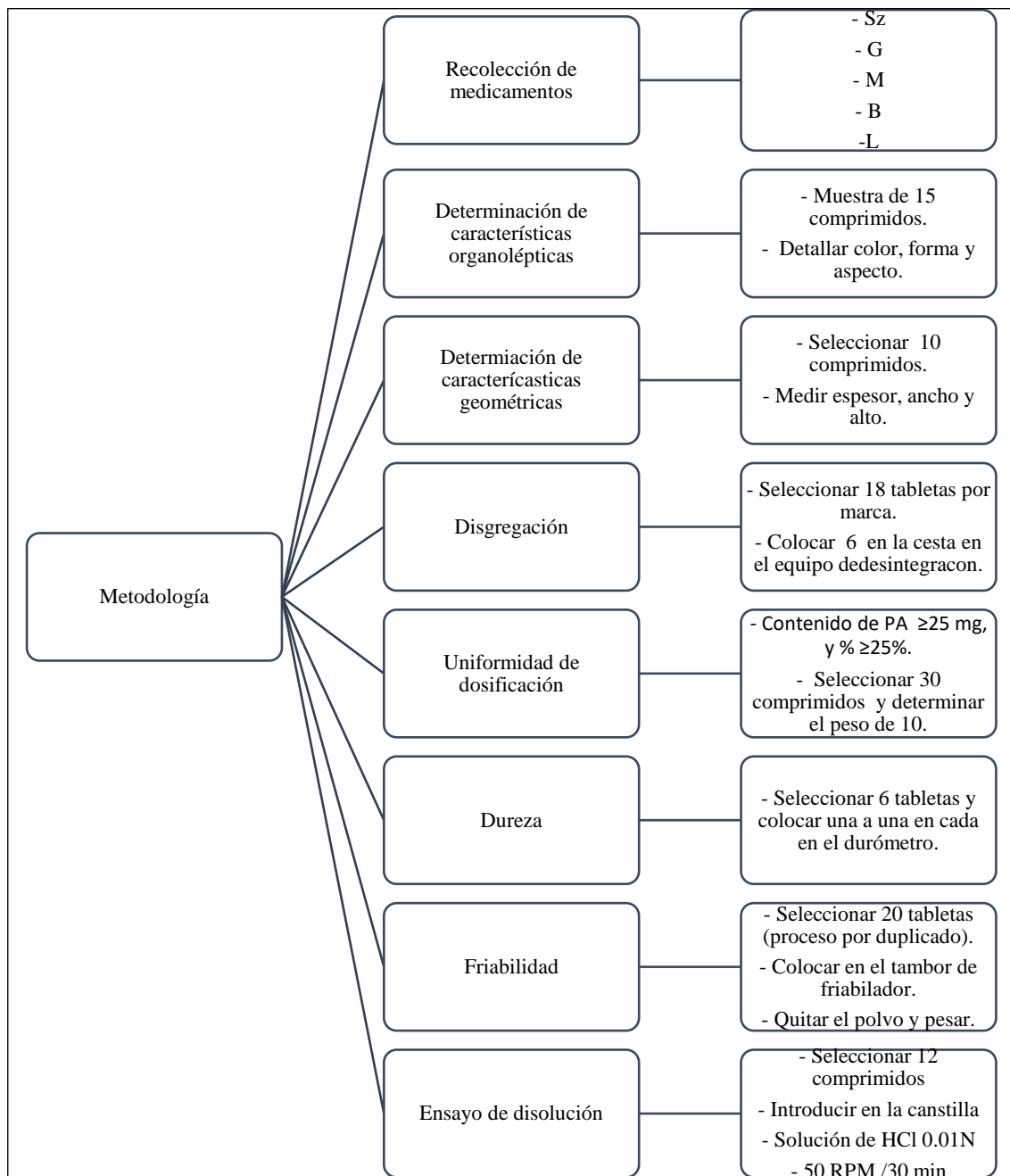


Ilustración 4-0: Métodos y técnicas ejecutadas

Realizado por: Chimborazo, Cristian, 2023.

3.2. Materiales, equipos y reactivos

3.2.1. Equipos

- Balanza Analítica
- Durómetro Pharma Test®
- Friabilador Erweka®
- Disolutor Vankel 6000
- Espectrofotómetro Coleparmer®
- pHmetro Sper Scientific®

3.2.2. Reactivos

- Carvedilol® comprimidos (SZ®)
- Carvedilol comprimidos (B)
- Carvedilol comprimidos (G)
- Carvedilol comprimidos (M)
- Carvedilol comprimidos (L)
- Estándar de Carvedilol USP con pureza de 99,8%
- Ácido clorhídrico 0,1N
- Agua destilada
- Hidróxido de sodio.

3.2.3. Materiales

- Cubetas de Cuarzo
- Pipetas de vidrio de 10mL, 1mL
- Peras de succión
- Varillas de vidrio
- Balones de aforo de 1000mL, 100mL
- Probetas de 2000 mL, 1000mL, 250mL
- Vasos de precipitación de 1000 mL, 50mL
- Embudos
- Porta- embudos
- Tubos de ensayo de 10mL
- Gradilla para tubos de ensayo

- Espátulas
- Papel filtro

3.2.4. Norma y enfoque

3.2.4.1. Norma

El estudio de la investigación tiene el fin de determinar si cumple con los parámetros de calidad mediante de pruebas detalladas en USP 42 NF 37 acerca del carvedilol. Además del uso de la información que se encuentra en el libro naranja de la FDA.

3.2.4.2. Enfoque

El enfoque de la investigación experimental tiene a cuantificar la concentración del principio activo del carvedilol (12,5 mg), y de carvedilol® de Sandoz, por lo tanto, es cuantitativo por el análisis de cantidades y dimensiones.

3.2.5. Tipo

La investigación de equivalencia farmacéutica es de tipo de campo por recolección de la información de los ensayos a realizarse en los laboratorios acerca del carvedilol de 12,5 mg.

3.2.6. Diseño

La metodología para emplearse en el estudio es de carácter analítico experimental y comparativo, además la investigación es transversal por las pruebas que se desarrollan en un tiempo y lugar determinado.

3.2.7. Muestra

La muestra es la selección de varias casas comerciales que contiene carvedilol de 12,5 mg las mismas que deben encontrarse en un mismo lote, además de la verificación de la fecha de expiración, almacenar en lugar seco y sin humedad.

3.3. Métodos, técnicas e instrumentos de investigación

3.3.1. Determinación de las características organolépticas



Ilustración 5-0: Metodología para la determinación de las características organolépticas

Fuente: (Román, 2020, p. 8)

Realizado por: Chimborazo, Cristian, 2023.

3.3.2. Determinaciones de características geométricas

Las características geométricas se proceden a determinar de la siguiente manera:

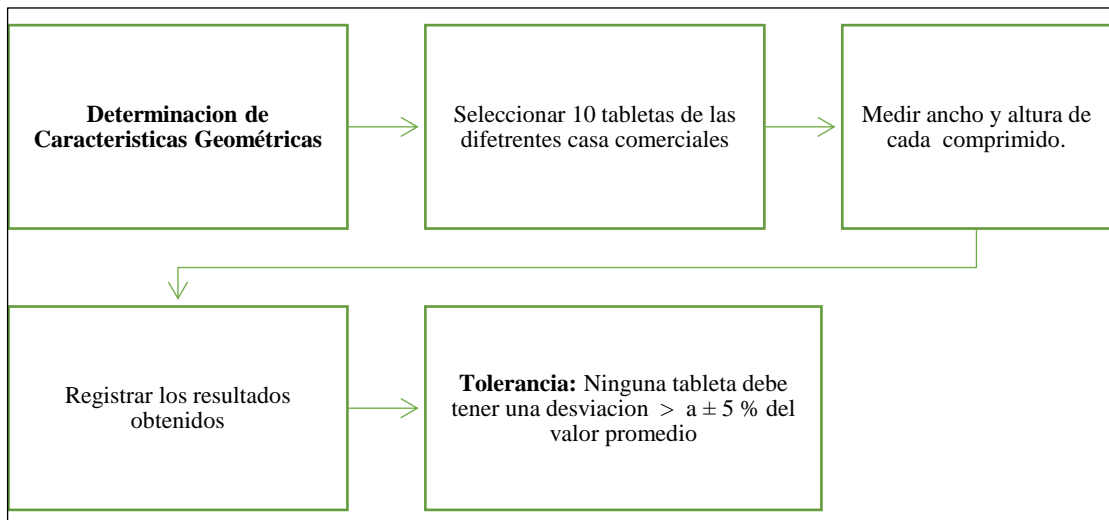


Ilustración 6-0: Determinación de las características geométricas

Fuente: (Guzmán, 2013, p. 24)

Realizado por: Chimborazo, Cristian, 2023.

3.3.3. Disgregación

Para en el ensayo de disgregación se utilizó el disgregador de la marca Hanson research®:

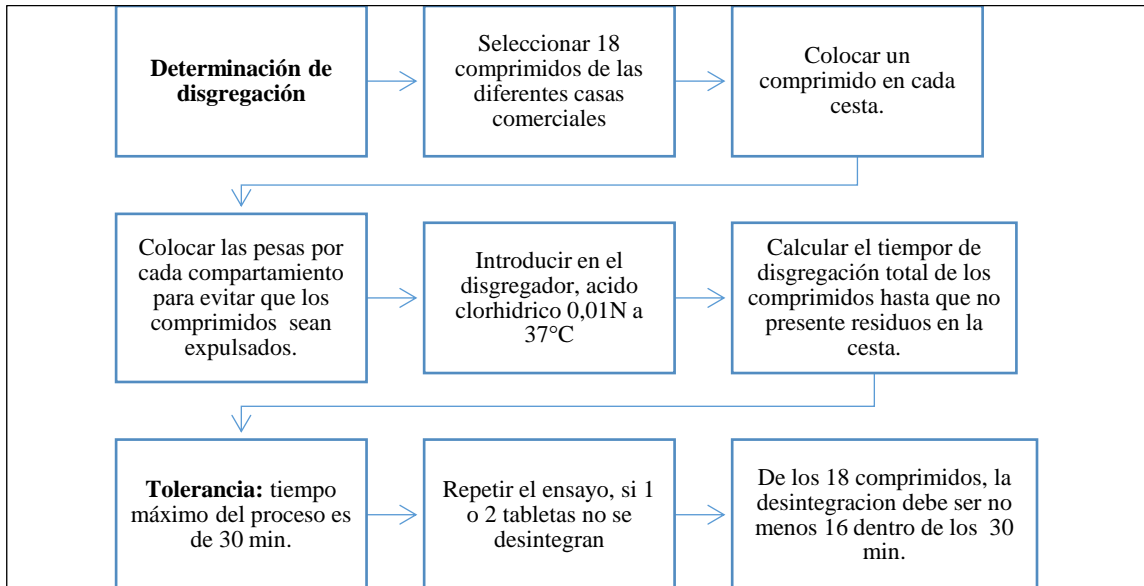


Ilustración 7-0: Determinación de disgregación

Fuente: (Guzmán, 2013, p. 24)

Realizado por: Chimborazo, Cristian, 2023.

3.3.4. Uniformidad de dosificación

Para las formas sólidas sin cubierta o con cubrimiento pelicular la uniformidad de dosificación se determina mediante la variación de peso del principio activo (P.A.) sea \geq a 25 mg, que representa un porcentaje mayor o igual al 25% total de la unidad de dosificación, el valor de aceptación de 10 tabletas es \leq 15%.

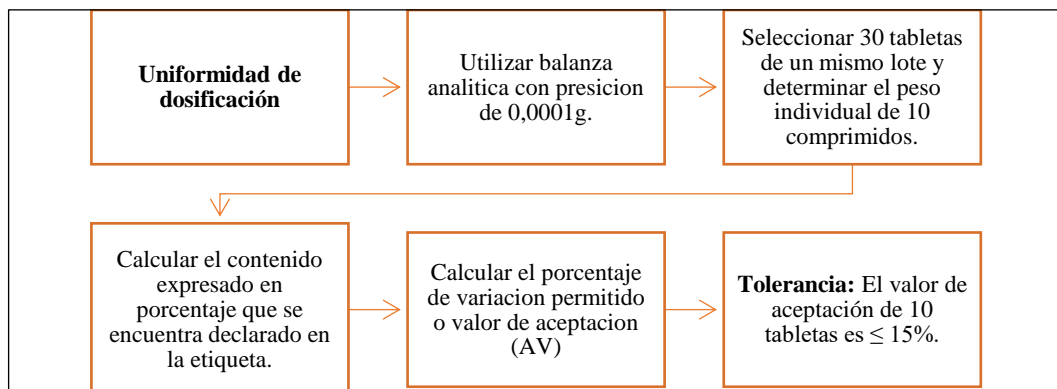


Ilustración 8-0: Determinación de uniformidad de dosificación

Fuente: (Méndez de León, 2015, p. 4-7)

Realizado por: Chimborazo, Cristian, 2023.

La fórmula para determinar el porcentaje de aceptación:

$$AV = (M - \bar{X}) + K \cdot s$$

M = valor es de referencia cuando se presenta $T \leq 101,5$

Situaciones:

- Si a el $98,5\% \leq \bar{x} \leq 101,5\%$ entonces: $M = \bar{x}$ y $AV = K \cdot s$
- Si a $\bar{x} < 98,5\%$ entonces puede presentar: $M = 98,5$ y $AV = 98,5 - \bar{x} + K \cdot s$
- Si a $\bar{x} > 101,5\%$ entonces puede ser: $M = 101,5 - \bar{x} + K \cdot s$

T: para el contenido de dosificación por unidad, es expresado en % de la cantidad que declara en la etiqueta generalmente es de 100%

K: constante de aceptación

- Si $n = 10$; $K = 2,4$
- Si $n = 30$; $K = 2$
- **s**: desviación estándar
- \bar{x} : media

3.3.5. Determinación de la dureza

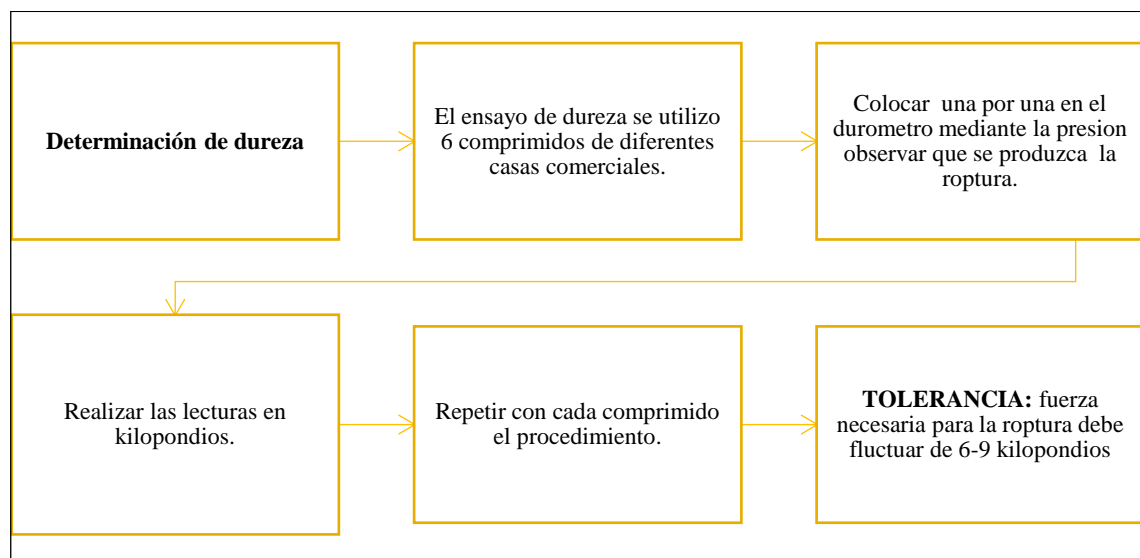


Ilustración 9-0: Determinación de la dureza

Fuente: (Velázquez, 2017, p. 11)

Realizado por: Chimborazo, Cristian, 2023.

3.3.6. Determinación de friabilidad

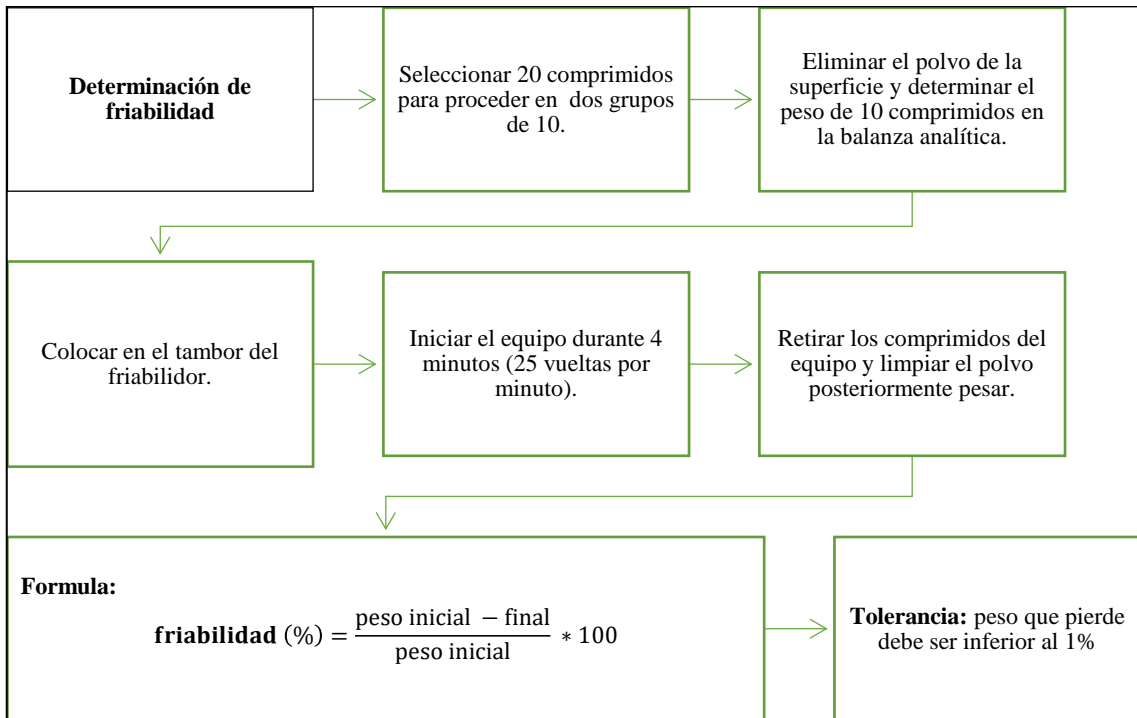


Ilustración 10-0: Determinación de friabilidad

Fuente: (Candelas, 2022, p. 13-16)

Realizado por: Chimborazo, Cristian, 2023.

3.3.7. Ensayo de disolución

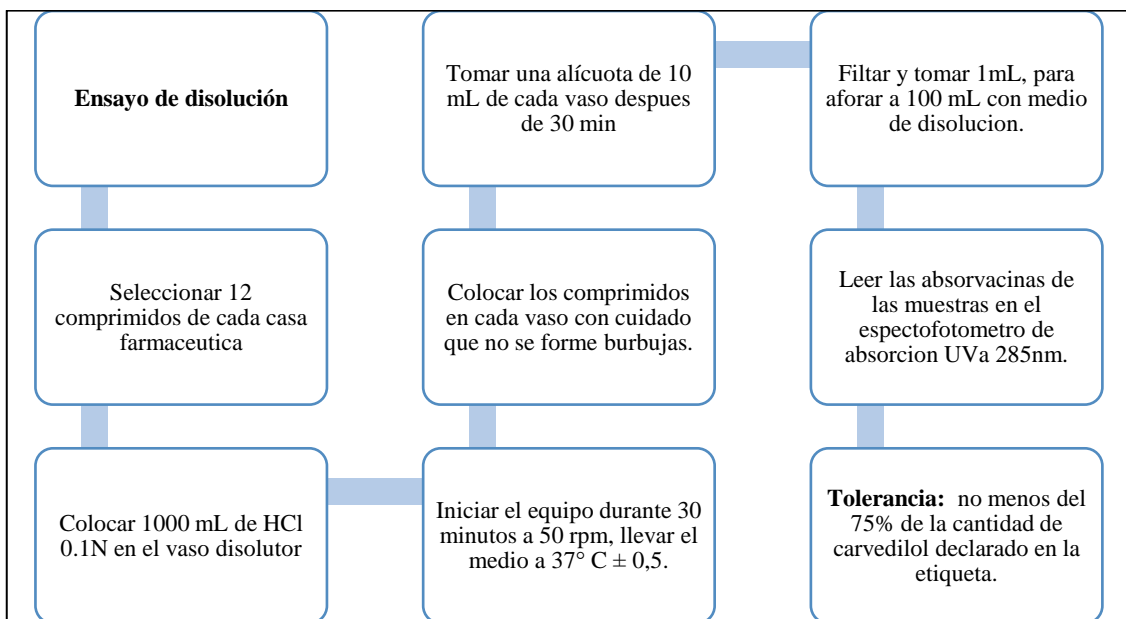


Ilustración 11-0: Ensayo disolución

Fuente: (Castañeda et al., 2020, p. 137)

Realizado por: Chimborazo, Cristian, 2023.

3.4. Construcción de perfiles de disolución

Tabla 3-1: Condiciones experimentales del perfil de disolución

Equipo para emplear en ensayo de disolución	Equipo de paletas
Velocidad para rotación del equipo	50 rpm
Medio de disolución para en ensayo	HCl 0.1N
Grados de temperatura del medio (^o C)	37 ± 0.5
Volumen del medio para la disolución (mL)	900 mL
Tiempo del ensayo de disolución (minutos)	30
Longitud de onda de lectura del espectrofotómetro	285 nm
Tiempos de muestreo	1-3-5-7-10-13-15-20-25-30
Volumen de muestra a obtener (mL)	5 mL
Dilución de la muestra (v/v) con el medio de disolución	1:100
Número de lecturas en el espectrofotómetro	3
Número de comprimidos empleados	12
Blanco del ensayo	Medio de disolución: Agua destilada

Realizado por: Chimborazo, Cristian, 2023.

- En el tiempo de muestreo tomar una alícuota de 5 mL de cada vaso del disolutor, filtrar 1 mL y aforar a 100 mL.
- Restaurar el medio retirado de cada vaso disolutor.
- Leer la muestra en el espectrofotómetro a una $\lambda = 285$ nm.
- Evaluar el carvedilol que se libera en cada muestra.
- Construir los perfiles de disolución

3.5. Análisis estadístico

3.5.1. Aplicación del modelo dependiente

Este método se lo utilizó, para reconocer la cinética de cómo se produce la liberación del fármaco, y poder apreciar a que modelo cinético se ajusta cada uno de los laboratorios empleados:

- Cinética de orden cero
- Cinética de primer orden
- Cinética de Higuchi,

- Modelo de Hixson - Crowell,
- Modelo de Korsmeyer- Pepas

3.5.2. *Aplicación del modelo independiente*

Para la determinación de los perfiles de disolución, se realizó a través del cálculo del factor de similitud (f2) y del factor de diferencia (f1) de acuerdo con las siguientes fórmulas:

$$f1 = \frac{\sum_{t=1}^n [R_t - T_t]}{\sum_{t=1}^n [R_t]} * 100$$

$$f2 = 50 * \log \left\{ \left[1 + \left(\frac{1}{n} \right) \sum_{t=1}^n n(R_t - T_t)^2 \right]^{-0,5} \right\} * 100$$

Donde:

n= número de puntos de muestreo.

Rt= porcentaje (%) de la disolución acumulado de la referencia.

Tt= porcentaje (%) de disolución acumulado de la prueba.

CAPÍTULO IV

4. ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS

Se realizó el análisis de equivalencia farmacéutica *in vitro* de carvedilol medicamento genérico (12,5 mg) en comparación con el carvedilol® de Sandoz, obteniendo los resultados que se indican a continuación.

4.1. Determinaciones organolépticas

El análisis de las características organolépticas (color, olor, aspecto general, inscripción y forma) de los comprimidos de las diferentes casas farmacéuticas, los resultados se presentan en la **Tabla 4-1**, los cuales se comparan frente a los criterios de la USP 42.

Tabla 4-1: Determinación de características organolépticas de carvedilol de 12,5 mg

CARACTERÍSTICAS ORGANOLÉPTICAS						
		B	SZ®	G	M	L
COLOR	Ho	R:100%	R:100%			R:100%
	Ir			R:100%	R:100%	
OLOR	S	100%	100%	100%		100%
	A				100%	
	D					
ASPECTO GENERAL	O	90%	90%	80%	70%	80%
	R	10%	10%	20%	20%	20%
	DE				10%	
FORMA	R	100%	100%	100%		100%
	I				100%	
INSCRIPCIÓN	P	100%	100%	100%		
	N				100%	100%

*Nota: Ho= homogéneo R= Regular; I=Irregular; S=Suigéneris; A=Agradable; D=Desagradable; O=Óptimo; DE=Deficiente; P=Presente N=Ausente

Realizado por: Chimborazo, Cristian, 2023.

En el análisis organoléptico de los comprimidos **B**, **L** y el de referencia (**SZ®**), se obtuvieron resultados similares en color siendo este homogéneo, con olor suigéneris, aspecto óptimo en su mayoría (82%), forma regular redonda y se observó una ranura en los comprimidos (80%), además, de la inscripción grabada en una cara de los siguientes comprimidos: **B**, **G** y **SZ®**.

En cuanto a los medicamentos **B** y **SZ®**, estos presentaron características organolépticas similares, lo que permitió ser aceptado para uso farmacéutico, sin embargo, los medicamentos de la casa farmacéutica **M** presentaron color irregular, ausencia de olor, el aspecto fue óptimo sólo en el 70% de los comprimidos evaluados, con forma irregular y no presentaron inscripción, por lo tanto, indica que todas las casas farmacéuticas cumplieron con los requisitos que menciona la USP 42.

De acuerdo con la Guía para la evaluación técnica-organoléptica de la calidad de los medicamentos de Perú, el análisis de los parámetros organolépticos de los medicamentos permite determinar cualquier alteración de las características físicas como el color, olor, la forma, etc., al ser estos signos de inestabilidad de la calidad de los medicamentos. El olor no característico es un indicativo de la alteración de la calidad, el cambio de coloración es signo de alteración y la modificación en la forma indica inestabilidad física (Rivera, 2013, p. 14).

4.2. Determinaciones geométricas

Se realizaron las determinaciones geométricas de los comprimidos de carvedilol, para evaluar si cumplían con las especificaciones para el estudio de diámetro y espesor según la USP 42. A continuación, en la **Tabla 4-2 y 2-3**, se indican los resultados obtenidos:

Tabla 4-2: Determinación características geométricas diámetro de carvedilol de 12,5mg

Determinaciones Geométricas Diámetro					
Características	B	SZ®	G	M	L
1	7,0	9,0	6,4	5,6	7,1
2	7,0	9,1	6,5	5,6	7,0
3	7,1	9,1	6,4	5,6	7,0
4	7,1	9,1	6,4	5,6	7,1
5	7,1	9,1	6,4	5,7	7,1
6	7,1	9,1	6,4	5,6	7,0
7	7,0	9,1	6,5	5,7	7,0
8	7,1	9,0	6,4	5,6	7,0
9	7,0	9,0	6,4	5,7	7,0
10	7,0	9,1	6,4	5,6	7,1
Σ*10	70,5	90,7	64,2	56,3	70,4
A(mm)	7,05 (± 5)	9,07(± 5)	6,42 (± 5)	5,63 (± 5)	7,04 (± 5)
Ds	0,05	0,04	0,04	0,05	0,05
%CV	0,70	0,47	0,62	0,88	0,71

*Nota: A=Ancho E=Espesor Ds= Desviación estándar CV= Coeficiente de variación

Realizado por: Chimborazo, Cristian, 2023.

Tabla 4-3: Determinación características geométricas espesor de carvedilol de 12,5 mg

Determinaciones Geométricas Espesor					
Características	B	SZ®	G	M	L
1	2,1	3,0	3,1	2,9	3,4
2	2,0	3,1	3,1	2,7	3,6
3	2,0	3,0	3,0	2,8	3,5
4	2,0	3,1	3,2	2,8	3,4
5	1,9	3,1	3,1	2,9	3,4
6	2,0	3,0	3,1	2,9	3,5
7	2,0	3,0	3,1	2,8	3,4
8	2,1	3,0	3,0	2,7	3,3
9	2,1	3,0	3,0	2,8	3,5
10	2,0	3,1	3,1	2,9	3,5
∑*10	20,2	30,4	30,8	28,20	34,5
E= mm	2,02 (± 5)	3,04 (± 5)	3,08 (± 5)	2,82 (± 5)	3,45 (± 5)
Ds	0,06	0,05	0,06	0,08	0,08
%CV	2,97	1,64	1,94	2,83	2,31

*Nota: E= Espesor; Ds= Desviación estándar; CV= Coeficiente de variación

Realizado por: Chimborazo, Cristian, 2023.

Al evaluar el diámetro de los comprimidos, se determinó que **SZ®** presentó una menor dispersión de los datos de 9,0-9,1 mm, debido a un bajo coeficiente de variación (0,47%), mientras que, los comprimidos de **M** presentaron mayor variación en su diámetro de 5,6-5,7 mm y un coeficiente de variación del 0,88%.

Respecto al espesor de los comprimidos, se observó que, los medicamentos con mayor variación en este parámetro fueron los siguientes: **B** con un coeficiente de variación del 2,97%, seguido del medicamento de marca **M** con un coeficiente de variación de 2,83%. En cambio, el medicamento de referencia **SZ®** presentó una baja variación del espesor 1,64%. Según la USP, ningún comprimido debe presentar una desviación estándar $\leq 5\%$ del valor promedio, debido a que podría indicar una gran dispersión de los datos con presunción de problemas a nivel de presión o compresión que se ejerce durante la fabricación de los medicamentos.

Un estudio realizado en Argentina sobre “Parámetros de calidad de comprimidos” menciona que, el tamaño y el diámetro del comprimido dependen de la dosis del medicamento, peso del comprimido y densidad de la granulación, mientras que, el espesor debe ser $\leq 5\%$ del estándar, debido a que una variación amplia ocasiona problemas a nivel del envasado y en la uniformidad de los comprimidos. Dentro de los principales factores que alteran el espesor se encuentran las

propiedades físicas de la granulación (volumen, densidad, tamaño de partícula), propiedades mecánicas del comprimido y la altura de la matriz y el punzón (Clemente y Cedillo, 2022, p. 34-48).

4.3. Disgregación – tiempo de desintegración

Para el análisis del tiempo de disgregación de los comprimidos, se tomó de base a la USP 42 NF 37, la cual indica que todo comprimido debe desintegrarse en un 100% en un lapso máximo de 30 minutos. A continuación, en la **Tabla 4-4**, se presentan los resultados promedio:

Tabla 4-4: Determinación de disgregación de carvedilol de 12,5 mg

LABORATORIOS FARMACÉUTICOS							
Características	B	G	SZ®	M	L	Tiempo de disgregación media	Cumple/ No cumple
Tiempo de disgregación (Minutos)	0:09':24 "	0:06':43"	0:2':37"	0:03':11"	0:07':05"	0:06':45"	Sí cumple

Realizado por: Chimborazo, Cristian, 2023.

Al evaluar el tiempo de disgregación de los comprimidos el equipo desintegrador Hanson Research, al finalizar se determinó que el 100% se disgregó en su totalidad dentro de los 2,27 minutos en el caso de **SZ®** y 9,24 minutos en el caso de **B**; y al evaluar el tiempo de disgregación promedio se obtuvo 6,45 minutos lo que indicó el cumplimiento con las especificaciones de la USP 42, además, con los resultados de esta prueba se puede apreciar de una manera más clara la absorción , la velocidad de liberación de principio activo no se ve afectada.

De acuerdo con el artículo sobre los factores que afectan la compresión de los comprimidos, se determinó que, dentro de los caracteres de biodisponibilidad, se encuentra el tiempo de disgregación y la velocidad de disolución. Existen varios factores que influyen en el tiempo de disgregación como por ejemplo el medio, la temperatura, naturaleza del fármaco, el operador, diluyentes utilizados, tipo de desintegrante, tipo de ligante y la presión por compactación (Saavedra, 2020, p. 22-29).

4.4. Uniformidad de dosificación

Para la evaluación de la uniformidad de dosificación de contenido se tomó como referencia los requisitos de la USP 42 NF 37, donde se indica que, el valor de aceptación (**VA**) para 10 comprimidos debe ser $\leq 15\%$. Los resultados se presentan a continuación:

Tabla 4-5: Determinación de la uniformidad de dosificación de carvedilol de 12,5 mg

UNIFORMIDAD DE DOSIFICACIÓN						
Características	Unidad	B	G	SZ®	M	L
	1	104	100	121	123	141
	2	101	100	121	126	145
	3	98	100	120	126	143
	4	103	100	130	125	144
	5	99	100	130	125	148
	6	98	100	133	128	145
	7	100	101	120	126	142
	8	98	101	130	127	144
	9	99	101	130	125	140
	10	100	101	130	126	146
	$\Sigma(\text{mg}) = 10$	1000	1004	1275	1257	1438
Peso (mg)	mg/10	100	100,4	127,5	125,7	143,8
	Ds	2,10	0,52	4,81	1,37	2,39
	% Cv	2,10	0,52	3,37	1,08	1,66
% de PA	% PA	99,93	98,49	99,54	99,53	99,54
	Ds	2,26	0,40	3,75	1,06	1,66
	%CV	2,26	0,40	3,76	1,07	1,67
AV		5,42	0,96	9,02	2,57	4,01

*Nota: Ds= Desviación estándar; CV= Coeficiente de variación; AV=Valor de Aceptación

Realizado por: Chimborazo, Cristian, 2023.

En la **tabla 4-5**, al analizar la uniformidad de la dosificación, se evaluó el peso y el porcentaje del principio activo. En cuanto al peso se determinó que, los comprimidos de **SZ®** presentaron mayor coeficiente de variación 3,37%, mientras que, el comprimido **G** presentó menor dispersión de los datos, con un coeficiente de variación de 0,52%.

Al evaluar el porcentaje del principio activo se determinó mayor variación en los comprimidos **SZ®** con 9,02%, por lo tanto, cumplió con el valor de aceptación de uniformidad de dosis, al no presentar un valor mayor 15%, que es el límite aceptable. La uniformidad de dosificación indica el grado de homogeneidad del medicamento en cuanto al porcentaje de principio activo.

Según la USP 42, los valores de aceptación para que los 10 comprimidos sean aceptables deben ser $\leq 15\%$, mientras que, el porcentaje de principio activo debe oscilar entre 90%-110%, que es un indicativo de la misma cantidad de fármaco dentro de un lote de medicamentos, lo cual, es esencial para la seguridad del paciente (Villa y Bernal, 2022, p. 18-20).

4.5. Determinación de dureza

Se evaluó la dureza de los comprimidos en base a la USP 42 NF 37, obteniendo los resultados presentados a continuación en la **Tabla 4-6**:

Tabla 4-6: Determinación de dureza de carvedilol de 12,5 mg

DUREZA					
Características	SZ®	B	G	M	L
1	3,36	7,67	3,02	5,81	9,75
2	3,94	6,68	3,42	5,75	9,30
3	3,46	7,98	3,34	6,12	10,72
4	3,68	6,21	3,09	6,12	9,64
5	3,49	6,67	3,49	5,66	10,33
6	3,17	6,68	2,72	5,64	9,81
ΣD (KP)	21,10	41,89	19,08	35,10	59,55
D (KP)	3,52	7,50	3,18	5,85	9,93
Ds	0,26	0,68	0,29	0,21	0,51
% Cv	7,38	9,79	9,11	3,72	5,15

*Nota: D= Dureza; Ds= Desviación estándar; CV coeficiente de variación

Realizado por: Chimborazo, Cristian, 2023.

Al analizar la dureza de los comprimidos, se determinó que, los medicamentos genéricos presentaron mayor dureza, con un valor promedio de 9,93 kp de **L** y 7,50 kp de **B**, sin embargo, se debe recalcar que no existe un límite máximo permitido para indicar el parámetro de dureza de los comprimidos, ya que depende de la fuerza que ejerce el durómetro para la rotura. Además, se determinó que los comprimidos de **B** y **G** presentaron mayor dispersión de los datos, con un coeficiente de variación de 9,79% y 9,11% respectivamente. Este parámetro de calidad es importante, porque es un indicativo de la resistencia a la manipulación, transporte, almacenamiento de los comprimidos y su capacidad para liberar el principio activo a una velocidad adecuada.

Un estudio realizado en España sobre “Determinación de la dureza de los comprimidos de acuerdo al tipo de durómetro empleado”, determinó que, la dureza es la fuerza requerida para poder romper un comprimido a través de un ensayo de compresión diametral, sin embargo, este parámetro puede variar según el tipo de durómetro que se use, por ejemplo, con el Stokes se aplica la carga de forma manual, por lo que, la velocidad de compresión no es constante (Ortega et al., 1991, p. 34).

4.6. Determinación friabilidad

Para la evaluación de friabilidad, se tomaron datos de diez comprimidos de cada casa farmacéutica y se analizaron en base a la USP 42 NF 37, que indica que el límite máximo para este parámetro es 1%. En la **Tabla 4-7** se presentan los resultados obtenidos:

Tabla 4-7: Friabilidad de comprimidos de carvedilol de 12,5 mg

LABORATORIOS FARMACEUTICOS					
	SZ®	B	G	M	L
Peso promedio	0,2011	0,1006	0,1021	0,1246	0,1436
RSD (%)	2,4356	1,3897	1,1895	0,8253	2,1059
Decisión	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
desviación +	0,0014	0,0014	0,0012	0,0010	0,0030
Max	0,1453	0,1035	0,1045	0,1275	0,1523
Min	0,0967	0,0972	0,0986	0,12.33	0,14
% F	0,0283	0,0186	0,0269	0,0821	0,0087

*Nota: F=friabilidad

Realizado por: Chimborazo, Cristian, 2023.

El porcentaje de friabilidad es un parámetro de calidad importante en la fabricación de los comprimidos, por lo tanto, el 100% de los medicamentos evaluados cumplieron con este parámetro de calidad, debido a que no superaron el límite permisible del 1%. Esto indica que los comprimidos presentan buena una resistencia mecánica para resistir daños o roturas, conservando su integridad hasta el momento de la administración del medicamento.

Una investigación realizada en Alicante sobre “Control de calidad de medicamentos genéricos”, determinó que, la friabilidad es un ensayo mecánico que permite evaluar la resistencia del comprimido para que llegue al usuario final en las mismas condiciones que fue elaborado. Esta abrasión que experimenta el medicamento afecta la integridad de este, ya que puede causar: despostilla miento, rotura o laminado, lo que altera el peso y la uniformidad del contenido del comprimido, Si el porcentaje de friabilidad es mayor que este límite, indica que el comprimido es más propenso a romperse o desintegrarse durante el transporte o manipulación, lo que puede afectar su calidad y eficacia terapéutica. (Parrales y Vélez, 2022, p. 45).

4.7. Ensayo de disolución

Se realizó el ensayo de disolución de los comprimidos de 5 casas farmacéuticas, donde se evaluó la liberación del principio activo en un 75% durante 30 minutos. En la **Tabla 4-8** se indican los resultados obtenidos:

Tabla 4-8: Determinación del ensayo de disolución de carvedilol de 12,5 mg

ENSAYO DE DISOLUCIÓN					
Características	SZ® ($\geq 75\%$)	B ($\geq 75\%$)	G ($\geq 75\%$)	M ($\geq 75\%$)	L ($\geq 75\%$)
QT %	98,77	79,26	73,89	18,61	77,55

*Nota: QT= Porcentaje de liberación de PA de carvedilol de 12,5mg

Realizado por: Chimborazo, Cristian, 2023.

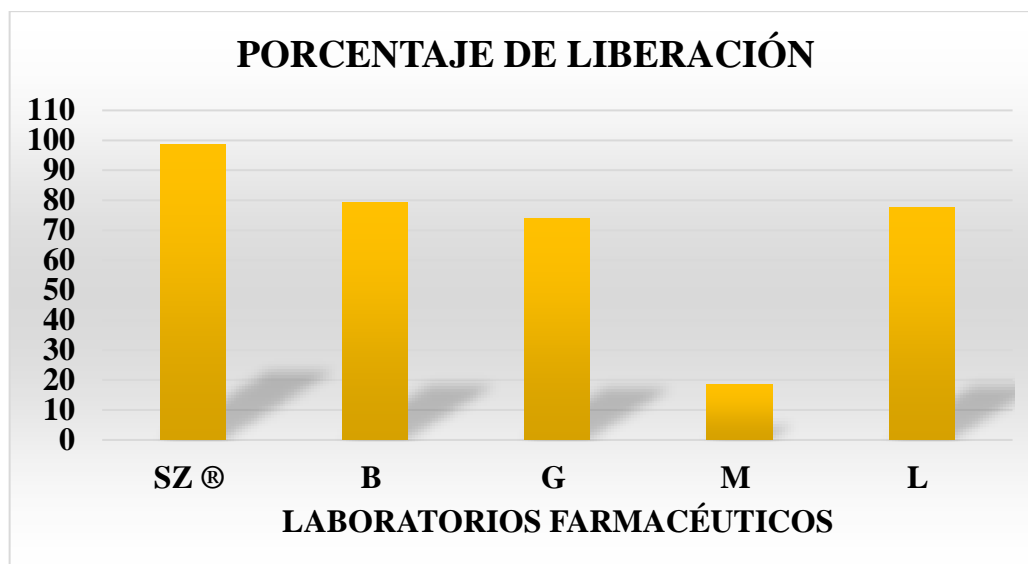


Ilustración 1-4: Porcentaje de liberación del principio activo de carvedilol

Realizado por: Chimborazo, Cristian 2023

Para evaluar la disolución de los medicamentos se dejó por 30 minutos y a una velocidad de 50 rpm en el equipo Disolutor Vankel VK 6010, al finalizar se obtuvo que se liberó el 98,77% del principio activo del medicamento de referencia **SZ®**, mientras que los comprimidos **B** y **L** tuvieron un porcentaje 79,26 % y 77,55% respectivamente, por tal motivo, se indica que tiene una alta capacidad de disolución y absorción, lo que puede certificar la calidad del medicamento, mientras que, los comprimidos de **G** y **M**, tuvieron un porcentaje de disolución menor al 75%, indicando que estos medicamentos no cumplen con la especificación de calidad. Es importante destacar que, este ensayo proporciona información sobre la cantidad liberada en un medio y la capacidad de disolución y absorción de los comprimidos.

Un artículo sobre los ensayos de disolución de los medicamentos menciona que, este análisis permite evaluar el comportamiento de la disolución de el/los principios activos de una forma farmacéutica, con el fin de establecer un criterio de evaluación tanto de las propiedades físicas como biofarmacéuticas del medicamento. El objetivo del ensayo es poder liberar lo más cercano al 100% del principio activo y que además, se observe una liberación uniforme en los medicamentos de un mismo lote, el ensayo de disolución es una herramienta valiosa para

evaluar la calidad de los medicamentos y garantizar su seguridad y efectividad terapéutica. La cantidad liberada en un medio y la capacidad de disolución y absorción de los comprimidos son aspectos críticos que deben ser evaluados para garantizar la calidad de los medicamentos. (Rodríguez y Arroyo, 2021, p. 10-17).

4.8. Determinación del perfil de disolución

Se determinó el perfil de disolución de los comprimidos tomando en consideración la velocidad y el grado de liberación del principio activo, obteniendo los resultados presentados en la **Tabla 4-9**:

Tabla 4-9: Curva de calibración del estándar de carvedilol USP

Estándar	Concentración (ppm)	Absorbancias (285 nm)
St1	2	0,076
St2	5	0,206
St3	10	0,419
St4	15	0,607
St5	20	0,821
St6	28	1,113

Realizado por: Chimborazo, Cristian, 2023.

Statistics	Value	SE			
R	0,999564				
Rsqr	0,999127				
Rsqr_adj	0,998909				
MSE	0,000164				
MSE_root	0,012818				
N	6				
Weight	1				
Intercept	0,007537	0,009453			
Slope	0,03996	0,00059			
Equation	Y = Intercept + Slope*X				
ANOVA					
Effect	SS	df	MS	F stat	P value
Regressio	0,752614	1	0,752614	4580,493	2,86E-07
Residual	0,000657	4	0,000164		
Total	0,753271	5			

Ilustración 2-4: Curva de calibración Carvedilol

Realizado por: Chimborazo, Cristian 2023.

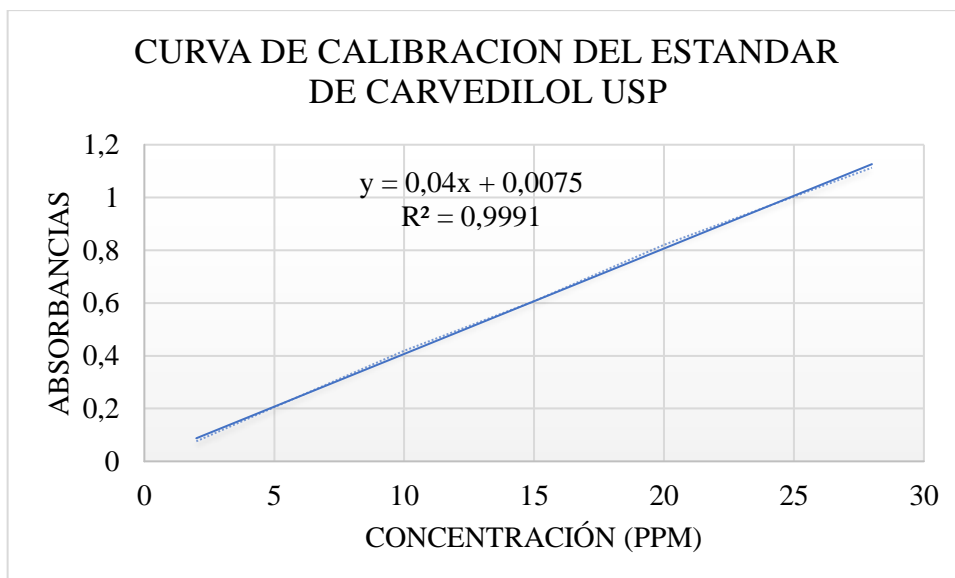


Ilustración 3-4: Curva de calibración Carvedilol

Realizado por: Chimborazo, Cristian, 2023.

En la ilustración 3-4, se observa la construcción de la curva de calibración en base a la USP 42 NF37, para lo cual se utilizó el estándar de carvedilol con una pureza del 99,54% y se midió las absorbancias ($\lambda=285$ nm y $\lambda= 380$ nm) en el espectrofotómetro. Con la ecuación obtenida, se calculó las concentraciones disueltas en un tiempo designado.

De acuerdo con un artículo publicado en México sobre “Estudio de perfiles de disolución, colorimetría diferencial de barrido y tamaño de partículas como elementos para determinar la calidad de la materia prima”, el control de la disolución de los medicamentos es un aspecto importante dentro del aseguramiento de calidad de las formas de dosificación orales. En este sentido, el perfil de disolución es una herramienta predictiva para el desarrollo *in vivo* de un medicamento, ya que permite determinar la liberación del fármaco y establecer la formulación con mayor grado de biodisponibilidad (Fuentes et al., 2006, p. 12).

4.8.1. Porcentajes de carvedilol liberado y construcción de perfiles de disolución

Se realizó la construcción del perfil de disolución del carvedilol de 12,5 mg por un lapsus de 30 minutos y se expresó en porcentaje la cantidad disuelta del medicamento, como se muestra en la

Tabla 4-10:

Tabla 4-10: Tiempo de liberación de carvedilol de 12,5 mg de diferentes casas farmacéuticas

TIEMPO DE LIBERACION (QT%) DE CARVEDILOL 12,5 mg					
Tiempo (minutos)	L	B	M	G	SZ®
0	0	0	0	0	0
1	16,51	13,81	0,47	14,80	24,73
3	32,48	18,74	1,00	31,17	37,74
5	43,73	37,23	1,70	45,35	43,31
7	55,73	51,01	2,22	55,74	51,45
10	58,19	64,71	3,45	58,63	61,39
13	59,65	64,98	5,68	59,77	65,09
15	61,76	68,70	8,08	63,69	69,18
20	67,31	71,10	11,30	65,92	82,04
25	68,89	73,91	15,28	68,91	88,83
30	79,02	75,35	16,78	69,71	96,72

*Nota: QT% = Porcentaje de liberación a los 30 minutos

Realizado por: Chimborazo, Cristian, 2023.

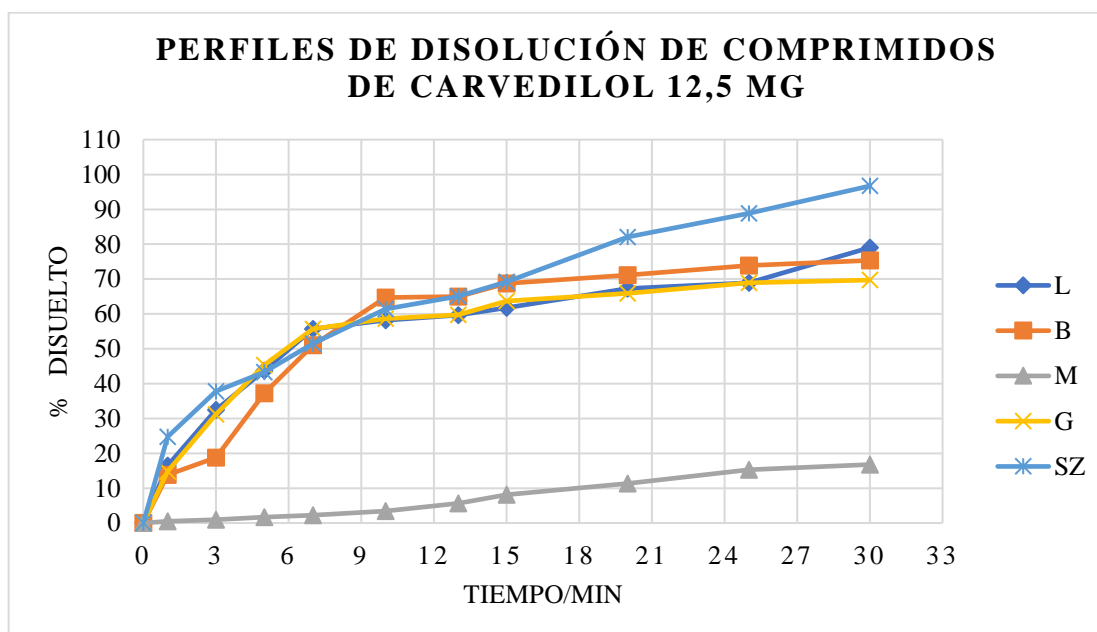


Ilustración 4-4: Perfiles de disolución de comprimidos de carvedilol de 12,5 mg

Realizado por: Chimborazo, Cristian, 2023.

En la ilustración 4-4, se puede apreciar la evaluación de los perfiles de disolución de los diferentes comprimidos evaluados, en particular los comprimidos de **B** y **L** presentaron un comportamiento adecuado del perfil de disolución con 75,35% y 79,02% de liberación del principio activo, con respecto al medicamento de referencia **SZ®** que presentó una liberación de

96,73%, lo que indica una buena calidad y eficacia terapéutica. Sin embargo, los comprimidos de los laboratorios **G** y **M** evidenciaron un porcentaje de liberación inferior al permitido en la Farmacopea USP 42 (75%), se debe recalcar que el comprimido **M** presentó la liberación del 16,78% del principio activo en 30 minutos, por lo tanto, indica que el medicamento puede tener una absorción y acción terapéutica limitada, estos resultados resalta que tiene un rendimiento bajo en comparación al resto de casas farmacéuticas, es importante destacar realizar pruebas de disolución y evaluación de perfiles de disolución para garantizar la calidad y eficacia de los medicamentos.

Un estudio sobre “Análisis comparativo y equivalencia farmacéutica de los comprimidos de carvedilol 6,25 mg presentes en el mercado farmacéutico argentino”, evaluó este medicamento por ser ampliamente usado en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares como hipertensión, infarto de miocardio e insuficiencia cardíaca congestiva. Se determinó que, es absorbido rápidamente, pero presenta una baja biodisponibilidad (25%) a causa de un elevado efecto de primer paso en el hígado. Se evaluó el perfil de disolución bajo condiciones controladas (velocidad de 50 rpm, temperatura de 37°C, pH de 1,5 y 900 mL de HCl) y se determinó que, las 18 especialidades de carvedilol presentaron una disolución mayor al 75% tras haber transcurrido los 30 minutos de ensayo (Ruiz et al., 2016, p. 10-12).

4.9. Comparación de los perfiles de disolución

4.9.1. Aplicación del modelo dependiente

La aplicación de esta técnica permitió determinar el modelo matemático que se ajusta a cada perfil de disolución de acuerdo con el criterio información de Akaike (AIC), que es un estimador de la calidad relativa del modelo que tiene en cuenta su complejidad.

Tabla 4-11: Perfil de disolución de carvedilol de 12,5 mg de diferentes casas farmacéuticas

MODELOS DEPENDIENTES	LABORATORIOS FARMACÉUTICOS				
	L	B	M	G	SZ®
Cinética de orden cero	0,085	0,085	0,028	0,086	0,084
Cinética de primer orden	0,072	0,068	0,030	0,075	0,065
Cinética Higuchi	0,065	0,067	0,047	0,069	0,051
Korsmeyer -Peppas	0,056	0,067	0,020	0,061	0,035
Hixson - Crowell	0,077	0,073	0,029	0,079	0,070

Realizado por: Chimborazo, Cristian, 2023.

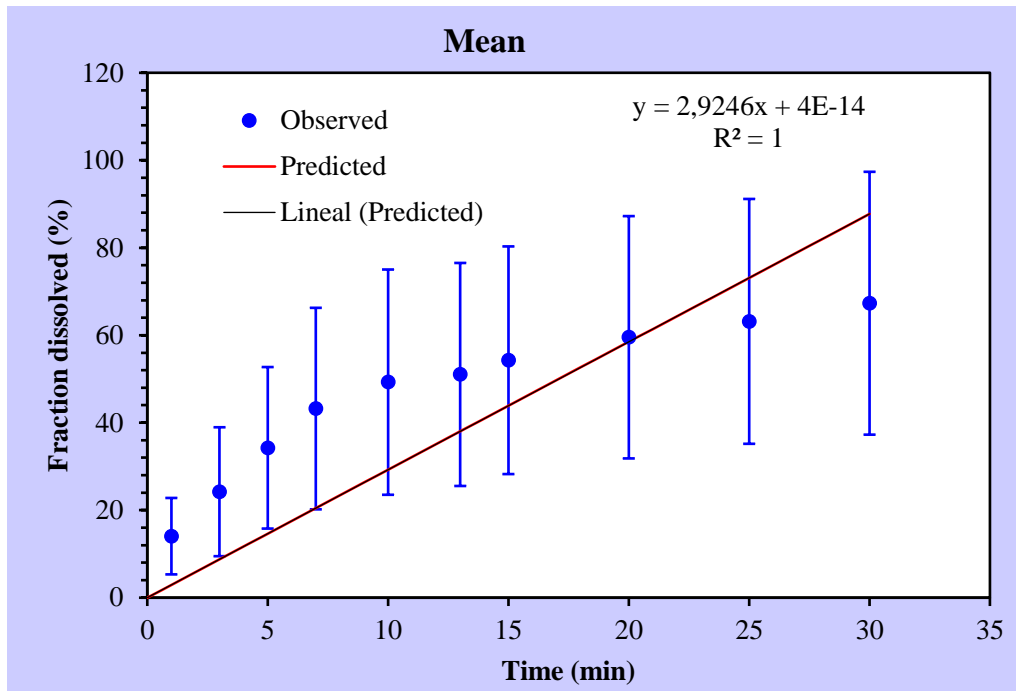


Ilustración 5-4: Aplicación de la modelo dependiente Cinética de orden cero

Realizado por: Chimborazo, Cristian, 2023.

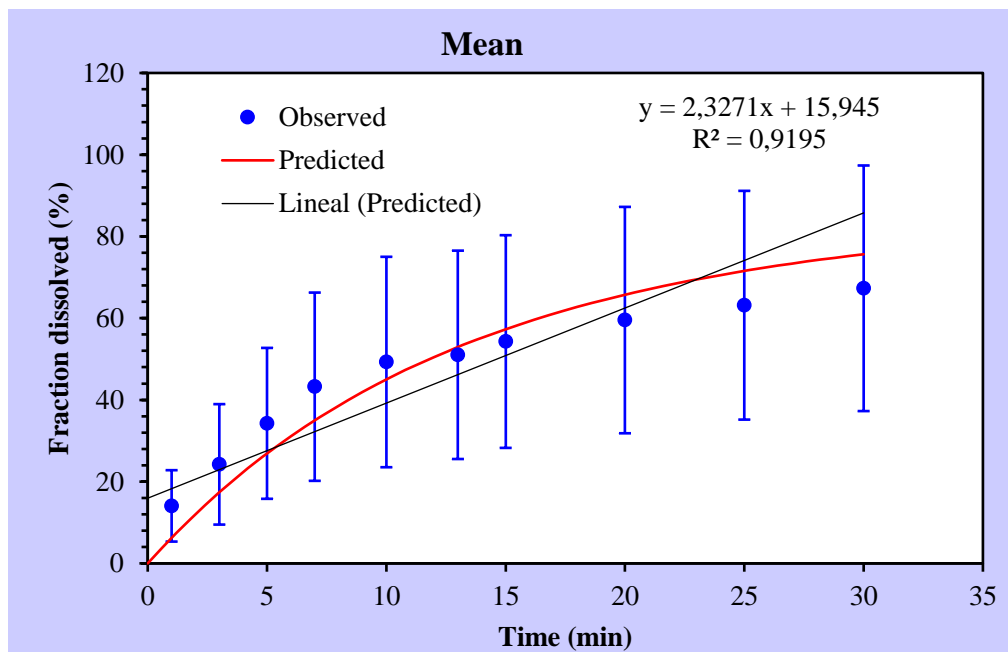


Ilustración 6-4: Aplicación del modelo dependiente - Cinética de primer orden

Realizado por: Chimborazo, Cristian, 2023.

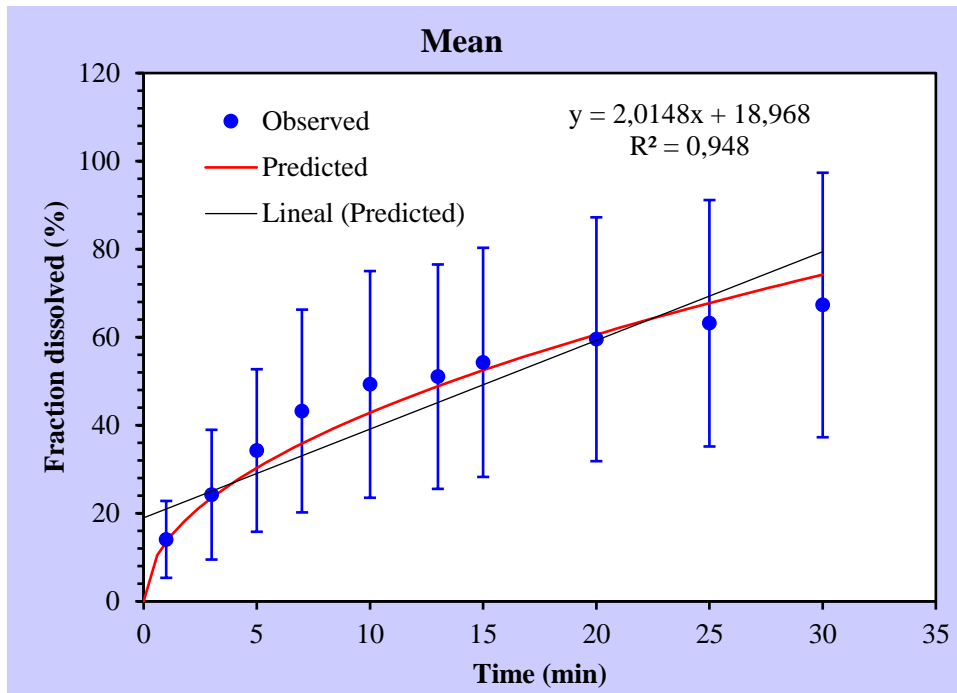


Ilustración 7-4: Aplicación del modelo dependiente - Cinética Higuchi
 Realizado por: Chimborazo, Cristian, 2023.

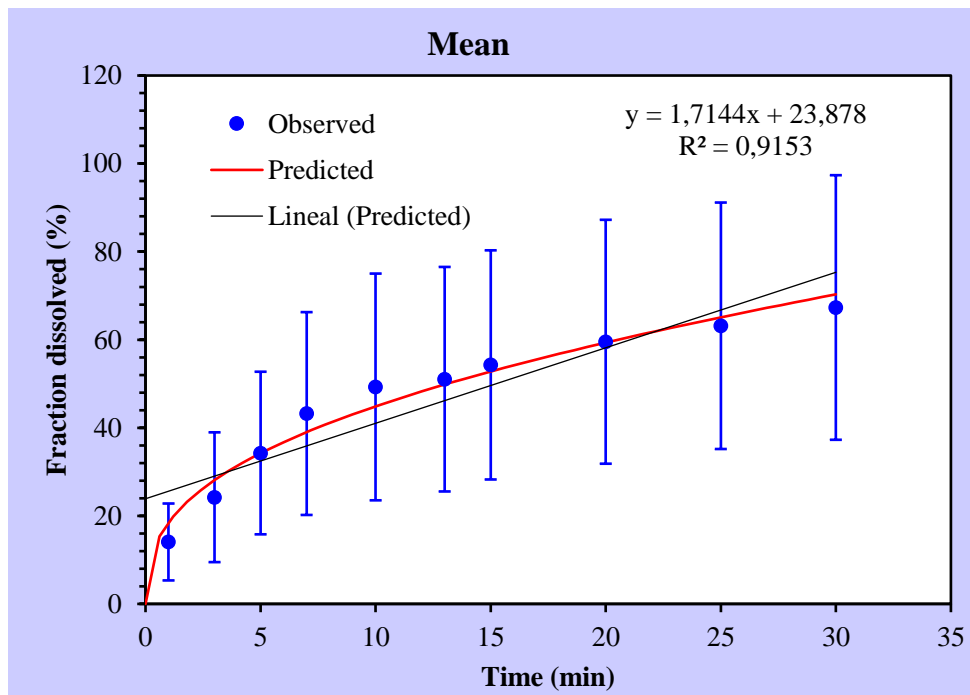


Ilustración 8-4: Aplicación del modelo dependiente-Cinética Korsmeyer -Peppas
 Realizado por: Chimborazo, Cristian, 2023.

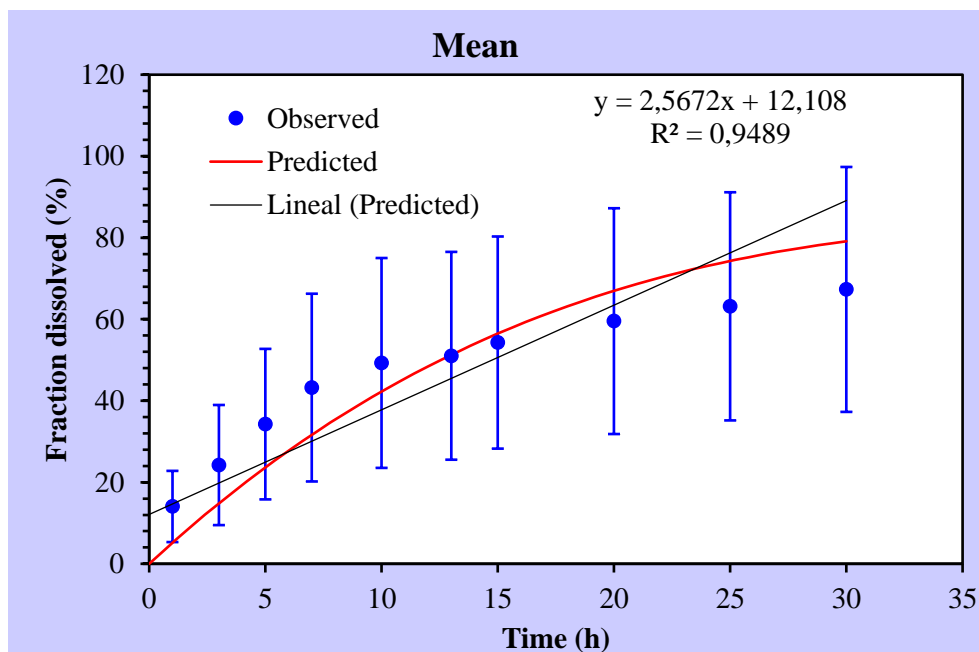


Ilustración 9-4: Aplicación del modelo dependiente - Cinética Hixson – Crowell

Realizado por: Chimborazo, Cristian, 2023.

Se aplicó el método dependiente para visualizar que modelo matemático es más apropiado para cada uno de los perfiles de disolución, este se seleccionó de acuerdo con el menor valor obtenido según el criterio de información akaike (AIC), por lo tanto, se puede concluir que la cinética de liberación del principio activo de los medicamentos evaluados se ajusta al modelo Korsmeyer-Pepas.

El análisis de los perfiles mediante modelos matemáticos es una herramienta para verificar la liberación del principio activo, para garantizar la eficacia y seguridad de los medicamentos. Los estudios *in vitro* de disolución permiten comparar la biodisponibilidad de los medicamentos bajo condiciones similares, además que el comportamiento farmacocinético de los fármacos es un factor crítico. La determinación de modelos cinéticos para los perfiles de disolución es un método usado para predecir el comportamiento de un medicamento (Saavedra, 2020, p. 31).

4.10. Aplicación del modelo independiente

El método empleado para este estudio se centró en determinar un factor de similitud (f_2) y un factor de diferencia (f_1) entre los medicamentos seleccionados durante la planificación de este estudio consideramos que los perfiles son similares cuando el factor de similitud es mayor o igual al 50 que como lo dicta la norma USP es el criterio central. Como se muestra en la **Tabla 4-12**.

Tabla 4-12: Factores de diferencia (f_1) y similitud (f_2) carvedilol de 12,5 mg

f₁	13,16	12,64	90,61	13,81
	L	B	M	G
f₂	50,85	50,25	13,02	50,05
	L	B	M	G
Perfiles Inferencia				
f₁	f₂		Inferencia	
0	100		Perfiles de disolución son idénticos	
≤15	≥50		Los perfiles son similares o equivalentes	

Realizado por: Chimborazo, Cristian, 2023.

El perfil de disolución de los laboratorios B, G, L y M, deben ser comparados con el perfil de disolución del medicamento de referencia SZ®. La comparación de los perfiles de disolución se realizó bajo condiciones similares para todos los comprimidos en base a los criterios de la farmacopea. El factor de diferencia (f_1) y el factor de similitud (f_2) son parámetros que permiten establecer la cinética de disolución de un medicamento. Por otro lado, el factor de semejanza f_2 establece similitud entre el comprimido G, B, L debido a que su valor es igual a 50,00%, por tal razón, se puede determinar que se encuentran dentro del valor de aceptación establecido por la USP42 ($\geq 50\%$), indicando que los comprimidos son equivalentes.

Por otro lado, el factor de diferencia f_1 presenta un valor de aceptación $\leq 15\%$, en este caso el comprimido de la casa farmacéutica M presento un valor de 90,61% lo que indica que no cumple con el valor permitido de aceptación, de igual forma, se puede tomar en cuenta f_1 para establecer que hay similitud entre los perfiles de disolución por obtener valores inferiores al 15%.

Una investigación sobre la equivalencia terapéutica *in vitro* e *in vivo* de la rifaximina genérico vs referencia, evidencio la absorción del medicamento genérico, la prueba de disolución *in vitro* es de gran importancia pues nos permite corroborar la equivalencia farmacéutica, disponibilidad de los fármacos, además que los ensayos se realizaron bajo las condiciones mencionadas por los organismos reguladores para determinar que laboratorio es equivalente y compatible mediante el modelo independiente (Valencia y Bonifaz, 2019, p. 11).

CONCLUSIONES

- Al finalizar el estudio de control de calidad de los comprimidos de carvedilol (12,5 mg) de las 5 casas farmacéuticas, indica que cumplen exitosamente con los estándares y requisitos establecidos en la farmacopea USP 42, el cumplimiento permitió garantizar la seguridad, la dosificación y la eficacia terapéutica, por lo tanto, el control de calidad es importante para destacar que los comprimidos son seguros y de calidad.
- Además, se llegó a la conclusión que el estudio del carvedilol frente a carvedilol® de Sandoz de 12,5 mg, los resultados muestran que la liberación del principio activo (P.A.) cumple con los estándares establecidos por la USP 42-NF37, que establece que el rango debe oscilar entre el 90% a 110%, por otro lado, se relaciona a su vez con la prueba disgregación logrando cumplir un rango promedio de 6,45 minutos lo que indicó el cumplimiento con las especificaciones que debe estar disuelto al cabo de 30 minutos para garantizar la equivalencia terapéutica del medicamento.
- Luego de analizados los medicamentos de las diferentes casas farmacéuticas, cumplen con el control de calidad, se evaluó los ensayos de: dureza, uniformidad de dosificación, desintegración y de disolución, esto permitió observar que los resultados se encuentran dentro del organismo regulador con valores de significancia de desviación estándar $\leq 5\%$, USP 42-NF37.
- Al concluir el presente estudio la comparación de los perfiles de disolución en base al factor de similitud de f_2 , se concluye que el perfil de disolución de los comprimidos **M** no se asemeja al medicamento de referencia **SZ®** ya que su valor de f_2 es de 13,02%; por lo tanto 3 de las 4 casas farmacéuticas presenta similitud en velocidad y liberación del principio activo siendo equivalentes al medicamento, esto se relación con la liberación de los comprimidos de carvedilol (12,5 mg) aplicando 5 modelos matemáticos de los cuales el que mejor se ajusto es el modelo Korsmeyer -Peppas presentando un valor mínimo de ajuste.

RECOMENDACIONES

- Realizar estudios en medicamentos que se encuentran disponibles en el país de uso frecuentes en problemas cardiovasculares para minimizar fallas terapéuticas, evaluar la seguridad y eficacia en el organismo con una adecuada asimilación, con el fin que las personas puedan adquirir con facilidad dichos medicamentos para mejorar y controlar del estado de salud.
- Duplicar el estudio con cada casa farmacéutica con el fin de obtener datos más exactos que generen una mínima variabilidad entre el medicamento genérico de carvedilol frente al carvedilol ® de Sandoz, de esta manera evaluar los criterios de equivalencia farmacéutica y para tener una mayor confianza del uso de estos medicamentos en los pacientes y no poner en riesgo su salud.
- Realizar pruebas “*in vitro*” con pruebas “*in vivo*” de equivalencia farmacéutica acerca del carvedilol, con la finalidad de apreciar y comparar el análisis “*in vitro*”, para aprobar o refutar resultados de la eficacia, seguridad de los fármacos y poder realizar una intercambiabilidad relevante de los medicamentos que brinden una mayor confiabilidad.

GLOSARIO

Aspirina: Denominado como ácido acetilsalicílico o AAS, es un fármaco empleado para el tratamiento del dolor, la fiebre y ciertos tipos de inflamación. Pertenece a la familia de los salicatos su medio de ingesta es oral y posee un efecto inhibitorio, no selectivo, de la ciclooxigenasa (García et al., 2019, p. 3).

Bioequivalencia: Hace referencia a una característica que demuestra cuan equivalente en términos de calidad, eficacia y seguridad para el paciente es un medicamento frente a uno que se lo ha tomado como muestra, ambos poseen un mismo principio activo, pero consta de distintos orígenes de manufactura o fabricación (Guerreiro, 2020, p. 48).

Biodisponibilidad: En el área farmacéutica la biodisponibilidad hace referencia al grado de velocidad con que el fármaco o bien unido de sus metabolitos accede hasta el torrente sanguíneo alcanzando su lugar de acción (Cano, 2019, p. 18).

Betabloqueante: Denominados también como bloqueantes betaadrenérgicos son medicamentos cuya particularidad es reducir la presión arterial inhibiendo los efectos de la hormona epinefrina, también conocida como adrenalina (Moya, 2022, p. 34).

Cinética química: Consiste en el estudio minucioso de las reacciones químicas y de sus mecanismos asociados a la velocidad de reacción, es decir estudio los pasos que siguen los reactivos para convertirse en productos (Iniesta y Lirola, 2020, p. 23).

Carvedilol: Es un fármaco empleado especialmente para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca y enfermedades asociadas al sistema circulatorio (Benkel et al., 2022, p. 14).

Farmacoterapéuticas: Menciona la práctica mediante la cual se prescribe un grupo de medicamentos para la resolución de un problema, dicha administración deberá contemplar los siguientes pasos, detección, prevención y la resolución o tratamiento de la enfermedad (Verdugo et al., 2020, p. 10).

BIBLIOGRAFÍA

ARANDA, M y ROSASCO, M. *La farmacia de los medicamentos genéricos. Revista Colombiana de Ciencias Químico-Farmacéuticas*, 2019, vol. 48, no 2, pp. 357-371.

ARTALEJO, B. et al. *Evaluación de la dureza de los comprimidos en función del tipo de durómetro empleado. Ars Pharmaceutica (Internet)*, 1991, vol. 33, no 1-2-3-4, pp. 281-294.

BAQUE, K y PLUA, A. *Estudio comparativo de control de calidad de tabletas metformina genérico frente al medicamento innovador en América Latina* [en línea]. 2021. Disponible en: <http://repositorio.ug.edu.ec/handle/redug/58876>.

BAQUERIZO, B y OLVERA, F. *Estudio comparativo de parámetros fisicoquímicos y microbiológicos de comprimidos analgésicos genéricos nacionales frente a un medicamento de marca comercial.* [en línea]. 2022. Disponible en: <http://repositorio.ug.edu.ec/handle/redug/61470>.

BARZALLO, R. *Estudio comparativo de los parámetros de calidad de las tabletas de metformina 500 mg genérica frente al medicamento innovador* [en línea]. 2019. Disponible en: <http://repositorio.ug.edu.ec/handle/redug/45354>.

BENKEL, T et al. *How Carvedilol activates β 2-adrenoceptors. Nature Communications*, 2022, vol. 13, no 1, pp. 7109.

CABRAL, P. *Matrices hidrofílicas como agentes moduladores de liberación de fármacos". SALUD MILITAR*, 2007, vol. 29, no 1, pp. 16.

CAIZALUISA, A. *Desarrollo de un sistema de liberación controlada basado en micropartículas mucoadhesivas de Alginato con Claritromicina y Metronidazol* [en línea]. 2018. Disponible en: <http://www.dspace.uce.edu.ec/handle/25000/15437>.

CAMPOS, L. *Medicamentos genéricos: su importancia económica en los sistemas públicos de salud y la necesidad de estudios in vitro para establecer su bioequivalencia. Pensamiento Actual*, 2017, vol. 17, no 28, pp. 108-120.

CATALÁN, M y MONTEJO, J. *Antifúngicos sistémicos. Farmacodinamia y farmacocinética". Revista Iberoamericana de Micología*, 2006, vol. 23, no 1, pp. 39-49.

DELGADO, O et al. Programa para la sustitución de equivalentes terapéuticos en el medio hospitalario". *Revista Clínica Española*, 2000, vol. 200, no 5, pp. 261-270.

DELGADO, O et al. Equivalencia terapéutica: concepto y niveles de evidencia. *Medicina Clínica*, 2007, vol. 129, no 19, pp. 736-745.

DEVLIN, M. Carvedilol: conozca sus propiedades. *Nursing*, 2008, vol. 26, no 1, pp. 27-28.

FALCÓN, G. Diseño y aplicación de un flujo de modelación QSPR para la predicción de la biodisponibilidad oral de fármacos y moléculas afines en humanos [en línea]. 2019. Disponible en: <http://dspace.uclv.edu.cu:8089/xmlui/handle/123456789/11736>.

FIGUEROA, A. Desarrollo de metodos de disolucion con capacidad predictiva del rendimiento in vivo de formulaciones farmaceuticas [en línea]. 2019. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=255871>.

FILIÉ, M et al. Farmacología en la tercera edad: medicamentos de uso continuo y peligros de la interacción medicamentosa. *Gerokomos*, 2009, vol. 20, no 1, pp. 22-27.

FORMARIZ, T et al. Microemulsões e fases líquidas cristalinas como sistemas de liberação de fármacos". *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas* [en línea], 2005. Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S151693322005000300003&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt.

FUENTES, I et al. Estudios de perfiles de disolución, calorimetría diferencial de barrido y tamaño de partícula como elementos para determinar la calidad de materias primas. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*, 2006, vol. 37, no 4, pp. 43-57.

GALATO, D et al. Estudo de utilização de medicamentos em idosos residentes em uma cidade do sul de Santa Catarina (Brasil): um olhar sobre a polimedicação". *Ciência & Saúde Coletiva*, 2010, vol. 15, no 6, pp. 2899-2905.

GIATTI, A. Avaliação comparativa do perfil de dissolução de comprimidos de carvedilol 25 mg. [en línea]. 2022. Disponible en: <https://repositorio.unisagrado.edu.br/jspui/handle/handle/974>.

GILCES, K y ORELLANA, M. *Estudio comparativo del control de calidad de las tabletas de Simvastatina de 40 mg frente al medicamento de marca* [en línea]. 2022. Disponible en: <http://repositorio.ug.edu.ec/handle/redug/66149>.

GONZÁLEZ, C. et al. *Definición de medicamento genérico: ¿un fin o un medio? Análisis de la regulación en 14 países de la Región de las Américas*. *Revista Panamericana de Salud Pública*, 2006, vol. 20, no 5, pp. 314-323.

GONZÁLEZ, A et al. *Uso de Levosimendán en Insuficiencia Cardíaca Aguda e Insuficiencia Cardíaca Crónica Avanzada: revisión de evidencia: Resumen*. *Revista Ciencia y Salud Integrando Conocimientos*, 2022, vol. 6, no 6, pp. 1-18.

GUERREIRO, R. *Narrow therapeutic range drug products: challenges in the assessment of bioequivalence: the role of modelling and simulations and expert systems* [en línea]. 2020. Disponible en: <https://repositorio.ul.pt/handle/10451/52517>.

HUAYTA, M. *Diagnóstico e Implementación de la NTS N° 072-2008-MINSA/DGSP V.01 en el área de bioquímica de la UPS de Patología Clínica - Hospital de Apoyo Huanta*. Ayacucho, 2013. [en línea], 2013. Disponible en: <http://repositorio.unsch.edu.pe/handle/UNSCH/2216>.

HUERTAS, H y URRUTIA, M. *Revisión bibliográfica de los métodos de determinación cuantitativa del principio activo fluconazol y una propuesta de método para su cuantificación en el producto terminado en cápsulas duras*. [en línea], 2022. Disponible en: <https://repositorio.unbosque.edu.co/handle/20.500.12495/9319>.

HUERTAS, H. y URRUTIA, M. *Revisión bibliográfica de los métodos de determinación cuantitativa del principio activo fluconazol y una propuesta de método para su cuantificación en el producto terminado en cápsulas duras*. [en línea], 2022. Disponible en: <https://repositorio.unbosque.edu.co/handle/20.500.12495/9319>.

INIESTA, J y MARTÍNEZ, M. *Objetivos de desarrollo sostenible y educación para el desarrollo sostenible: aplicaciones a la enseñanza de la asignatura Cinética Química del Grado en Química*. [en línea], 2020. Disponible en: <http://rua.ua.es/dspace/handle/10045/111473>.

JIMÉNEZ, N et al. *Papel de la Aspirina® como tratamiento antiagregante en prevención primaria*. *Puesta al día. Medicina Clínica*, 2019, vol. 153, no 8, pp. 326-331.

JUNG, H et al. *Estudio comparativo de perfiles de disolución de tabletas de albendazol del mercado nacional.* *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*, 2008, vol. 39, no 4, pp. 4-8.

KRSTIĆ, R. *Ultracytochemistry of the synaptic ribbons in the rat pineal organ.* *Cell and Tissue Research*, 1976, vol. 166, no 1, pp. 135-143.

LAOSA, O et al. *Estudios de bioequivalencia: la necesidad de establecer la fiabilidad de los medicamentos genéricos.* *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica*, 2009, vol. 26, no 4, pp. 553-562.

LETELIER, L et al., *Diseño de compuestos multiblanco basado en similitudes de sitios de unión entre las estructuras de SERT y EAAT3 como potencial alternativa farmacológica para el tratamiento del Trastorno Obsesivo Compulsivo* [en línea]. 2021. Disponible en: <http://dspace.utalca.cl/handle/1950/12617>.

LLERENA, C. *Equivalencia farmacéutica “in vitro” de ciprofloxacino frente a Ciproval.* [en línea]. 2019. Disponible en: <http://dspace.esPOCH.edu.ec/handle/123456789/10968>.

LUCIA, A et al. *Hard gelatin capsules of furosemide and propranolol hydrochloride: preparation and quality control.* *Brazilian journal of pharmacy*, 2012, vol. 93, pp. 232-241.

MAZÓN, L. *Determinación de perfiles de disolución de Warfarina en tabletas utilizando los aparatos 2 y 4 USP.* [en línea], 2020. Disponible en: <https://repositorio.xoc.uam.mx/jspui/handle/123456789/26085>.

MAZÓN, L. *Determinación de perfiles de disolución de Warfarina en tabletas utilizando los aparatos 2 y 4 USP.* [en línea], 2020. Disponible en: <https://repositorio.xoc.uam.mx/jspui/handle/123456789/26085>.

MEDINA, F. *Comparación de la cinética de disolución de metformina en medicamentos genéricos.* [en línea], 2020. Disponible en: <https://repositorio.xoc.uam.mx/jspui/handle/123456789/26239>.

MÉNDEZ, A. *Evaluación del proceso de producción de agua de grado industrial para uso en una industria farmacéutica conforme a la Farmacopea de los Estados Unidos de América (USP 36)* [en línea]. 2018. Disponible en: <http://biblioteca.ingenieria.usac.edu.gt/>.

MENDOZA, M. *Comparación de parámetros físico-químicos de comprimidos de carvedilol de 25mg genérico frente al medicamento innovador.* [en línea]. 2021. Disponible en: <http://repositorio.ug.edu.ec/handle/redug/58839>.

MIDHA, K. *Bioequivalence; Its History, Practice, and Future. The AAPS Journal*, 2009, vol. 11, no 4, pp. 664-670.

MONTEIRO, L et al. *Estudo e validação de uma progressão de aprendizagem em cinética química de estudantes de nível superior". Química nova* [en línea], 2020. Disponible en: http://quimicanova.s bq.org.br/audiencia_pdf.asp?aid2=9200&nomeArquivo=ED2020-0307.pdf.

MORAIS, J. *The New European Medicines Agency Guideline on the Investigation of Bioequivalence. Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 2010, vol. 106, no 3, pp. 221-225.

MORILLO. R et al. *Documento de consenso para mejorar la adherencia a la farmacoterapia en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en tratamiento antirretroviral. Farmacia Hospitalaria*, 2020, vol. 44, no 4, pp. 163-173.

MOROTE, I. *Análisis fisicoquímico de prednisona 5mg tabletas multifuente según farmacopea de los estados unidos americanos (usp). Universidad Nacional de Trujillo* [en línea], 2013. Disponible en: <http://dspace.unitru.edu.pe/handle/UNITRU/1318>.

OMS. *Guía para la denominación de productos farmacéuticos en chile* [en línea]. 2018. Disponible en: https://www.ispch.cl/GUIA_TECNICA_PARA_LA_DENOMINACION.pdf.

OPS. *Marco para la ejecución de los requisitos de equivalencia para los productos farmacéuticos (V CPARF) - OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud* [en línea]. 2018. Disponible en: <https://www.paho.org/es/node/32730>.

PÉREZ, M et al. *Bioequivalencia in vitro: una oportunidad para el desarrollo y comercialización de los medicamentos genéricos nacionales. Revista Cubana de Farmacia* [en línea], 2022. Disponible en: <https://revfarmacia.sld.cu/index.php/far/article/view/743>.

PLASENCIA, P et al. *Comparación de perfiles de disolución de albendazol en tabletas 200 mg, multifuente e innovador, comercializadas en Perú. PHARMACIENCIA*, 2015, vol. 3, no 1, pp. 19-24.

RENDÓN, L et al. *Estabilidad de los medicamentos después del primer uso.* 2018, pp. 12.,

RESCIGNO, A. *Bioequivalence. Pharmaceutical Research,* 1992, vol. 9, no 7, pp. 925-928.,

RIQUELME, J et al. *El liderazgo y la gestión en la solución de problemas perversos. Una revisión de la literatura". Formación universitaria,* 2020, vol. 13, no 1, pp. 135-144.

ROBALINO, P. *Influencia de factores ambientales en el almacenamiento y perfiles de disolución de comprimidos de meloxicam comercializados en Quito y Macas [en línea],* 2013, Disponible en: <http://www.dspace.uce.edu.ec/handle/25000/1699>.

RODRIGUEZ, L. *Comparación de los parámetros de control de calidad fisicoquímico y biofarmacéutico entre comprimidos innovadores y multifuente de benzodiazepinas disponibles en el mercado peruano. [en línea],* 2020. Disponible en: <https://cybertesis.unmsm.edu.pe/handle/20.500.12672/16036>.

RUIZ, M et al. *Análisis comparativo y equivalencia farmacéutica de comprimidos de carvedilol 6,25 mg presentes en el mercado farmacéutico argentino. Correo Farmacéutico [en línea].* 2019. Disponible en: <http://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/143024>.

SELLER, J. *Retirada del tratamiento betabloqueante en pacientes con insuficiencia cardíaca con función sistólica preservada e incompetencia cronotrópica. Efecto sobre la capacidad funcional. [en línea],* 2022. Disponible en: <https://roderic.uv.es/handle/10550/85037>.

SOLÍS, E. *Desarrollo y evaluación de un sistema de liberación controlada de fármacos a base de arcillas. [en línea],* 2022. Disponible en: <https://repositorio.xoc.uam.mx/jspui/handle/123456789/26972>.

USP 42-NF 37. *Disolución/ Pruebas Físicas.* Estados Unidos de América. 2019, pp. 6998-7009.

USP 42-NF 37. *Pruebas Físicas/ Desintegración.* 2019, pp. 6993-96.

USP 42-NF 37. *Pruebas Físicas/ Uniformidad de Unidad de Dosificación.* 2019, pp. 7239-42.

VALENCIA, E y BONIFAZ, Á. *Modelo de Regresión Logística Multinomial para medir las preferencias que tienen los clientes en el sector farmacéutico: caso Ambato, Ecuador.*, 2019, pp. 8.,

VELÁZQUEZ, D. *Estudio Comparativo De La Calidad De Tabletas De La Combinación Metformina/Glibenclamida De Patente Con Tabletas Intercambiables De Venta En La Ciudad De Guanajuato.* [en línea], 2017. Disponible en: <http://repositorio.ugto.mx/handle/20.500.12059/3752>.


VERA, O. *Uso racional de medicamentos y normas para las buenas prácticas de prescripción.* *Revista Médica La Paz*, 2020, vol. 26, no 2, pp. 78-93.,

VIVAR, D. et al. *Manual sobre uso apropiado de los medicamentos en la comunidad* [en línea]. 2018. Disponible en: http://bvs.minsa.gob.pe/local/DIGEMID/837_DIGEMID54.pdf.

YEDURKAR, P et al. *Comprimidos mucoadherentes bicapa para la administración bucal de carvedilol: Estudios in vitro e in vivo.* [en línea], 2007. Disponible en: <https://digibug.ugr.es/handle/10481/27915>.

ANEXOS

ANEXO A: CERTIFICADO DE ANÁLISIS DEL ESTANDAR DE REFERENCIA


Labovida S.A.

**CERTIFICADO DE ANÁLISIS
DEL ESTANDAR DE REFERENCIA SECUNDARIO**

NOMBRE: <i>Carvedilol</i>	
CÓDIGO: <i>C10</i>	Nº DE ANÁLISIS: <i>CHP 226385</i>
F. EXPIRACIÓN: <i>Ene/2025</i>	F. REANÁLISIS: <i>Nov/2023</i>
CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO: <i>Más de 25°C</i>	

ANÁLISIS FÍSICO QUÍMICO	RESULTADOS
ASPECTO COLOR / OLORES / SABOR:	<i>Pólv. cristalino blanco.</i>
SOLUBILIDAD:	<i>Poco soluble en alcohol; prácticamente insoluble en agua y otros diluidos.</i>
POTENCIA:	<i>99.54%</i>
IDENTIFICACIÓN:	<i>Simple.</i>
HUMEDAD:	<i>mta. No 30/Sep/2022</i>
OTROS:	<i>50 30/Sep/2022</i>
INFORMACIÓN ESTANDAR PRIMARIO:	NOMBRE: <i>Carvedilol</i> LOTE: <i>LRAC4385</i> FECHA EXPIRACIÓN: <i>08/2023</i>

OBSERVACIONES: *Ninguna*
A 50 30/Sep/2022

FECHA:	<i>30/Sep/2022</i>
ANALISTA:	<i>So</i>
JEFE DE CONTROL DE CALIDAD:	<i>[Signature]</i>

F-CC-077-01

ANEXO B: ANALISIS DE CARACTERISTICAS GENERALES DEL ESTUDIO

CODIGO	B	G	M	L	SZ®
NOMBRE COMERCIAL	Carvedilol	Carvedilol	Carvedilol	Carvedilol	Carvedilol
Concentración	12,5 mg	12,5 mg	12,5 mg	12,5 mg	12,5 mg
Fecha de elaboración	Jun-21	Sept-2021	May 2022	Oct -21	Nov – 2021
Fecha de caducidad	Jun- 24	Agost- 2024	May 2024	Oct - 23	Nov-2023
Registro sanitario	No.26.149-01-05.	INVIA 20205M	M-00163	No.30-MEE-0917	M-00075-R1
Presentación	28 x caja	30 x caja	30 x caja	30 x caja	30 x caja

ANEXO C: COMPRIMIDOS DE CARVEDILOL DE 12,5 MG



ANEXO D: EQUIPOS EMPLEADOS



Fotografía 1D: Durómetro



Fotografía 2D: Desintegración



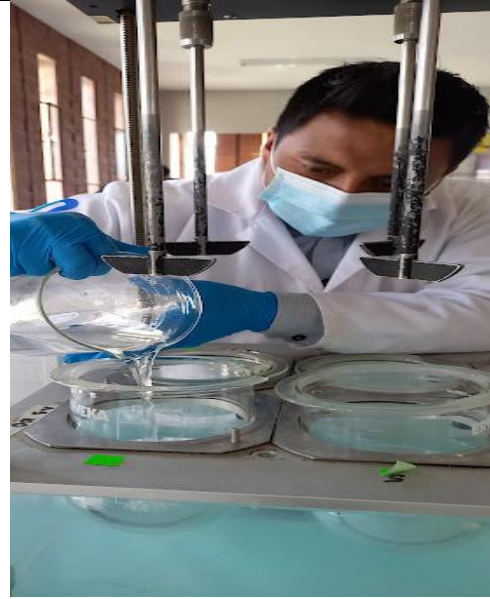
Fotografía 3D: Disolutor



Fotografía 4D: Espectrofotómetro



Fotografía 5D: estándar de carvedilol- pureza 99.54%



Fotografía 6D: Preparación de los medios en el disolutor



Fotografía 7D: Equipo de friabilidad



Fotografía 8D: Balanza analítica



epoch

**Dirección de Bibliotecas y
Recursos del Aprendizaje**

**UNIDAD DE PROCESOS TÉCNICOS Y ANÁLISIS BIBLIOGRÁFICO Y
DOCUMENTAL**

REVISIÓN DE NORMAS TÉCNICAS, RESUMEN Y BIBLIOGRAFÍA

Fecha de entrega: 13 / 06 / 2023

INFORMACIÓN DEL AUTOR/A (S)
Nombres – Apellidos: CRISTIAN IVAN CHIMBORAZO PULLUPAXI
INFORMACIÓN INSTITUCIONAL
Facultad: CIENCIAS
Carrera: BIOQUÍMICA Y FARMACIA
Título a optar: BIOQUÍMICO FARMACÉUTICO
f. Analista de Biblioteca responsable: Ing. Rafael Inty Salto Hidalgo

0921-DBRA-UPT-2023