



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

**EVALUACIÓN DE LA EQUIVALENCIA FARMACÉUTICA *in vitro***  
**DE MELOXICAM (15 mg) DE FÁRMACOS GENÉRICOS FRENTE**  
**A MOBIC®**

**Trabajo de Integración Curricular**

Tipo: Trabajo Experimental

Presentado para optar al grado académico de:

**BIOQUÍMICO FARMACÉUTICO**

**AUTOR:**

**JARIEL WILFRIDO ROMERO YUGCHA**

Riobamba – Ecuador

2023



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

**EVALUACIÓN DE LA EQUIVALENCIA FARMACÉUTICA *in vitro***  
**DE MELOXICAM (15 mg) DE FÁRMACOS GENÉRICOS FRENTE**  
**A MOBIC®**

**Trabajo de Integración Curricular**

Tipo: Trabajo Experimental

Presentado para optar al grado académico de:

**BIOQUÍMICO FARMACÉUTICO**

**AUTOR: JARIEL WILFRIDO ROMERO YUGCHA**

**DIRECTOR(A): BQF. GISELA PILCO, M.Sc.**

Riobamba – Ecuador

2023

© 2023, **Jariel Wilfrido Romero Yugcha**

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, Jariel Wilfrido Romero Yugcha, declaro que el presente Trabajo de Integración Curricular es de mi autoría y los resultados del mismo 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.

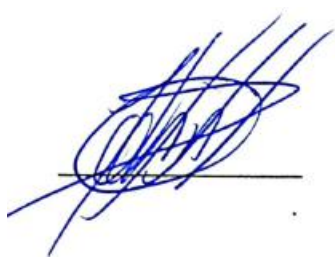


Riobamba, 19 de abril de 2023

A handwritten signature in blue ink, consisting of a stylized circular flourish followed by the name 'Jariel A.' and a horizontal line underneath.

**Jariel Wilfrido Romero Yugcha**  
**235003513-1**

**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, **EVALUACIÓN DE LA EQUIVALENCIA FARMACÉUTICA *in vitro* DE MELOXICAM (15 mg) DE FÁRMACOS GENÉRICOS FRENTE A MOBIC®**, realizado por el señor: **JARIEL WILFRIDO ROMERO YUGCHA**, ha sido minuciosamente revisado por los Miembros del Tribunal del Trabajo de Integración Curricular, el mismo que cumple con los requisitos científicos, técnicos, legales, en tal virtud el Tribunal Autoriza su presentación.

	<b>FIRMA</b>	<b>FECHA</b>
Bqf. John Marcos Quispillo Moyota. M.Sc <b>PRESIDENTE DEL TRIBUNAL</b>		2023-04-19
Bqf. Gisela Alexandra Pilco Bonilla. M.Sc <b>DIRECTOR(A) DEL TRABAJO DE INTEGRACIÓN CURRICULAR</b>		2023-04-19
Bqf. Diego Renato Vinuesa Tapia. M.Sc <b>ASESOR(A) DEL TRABAJO DE INTEGRACIÓN CURRICULAR</b>		2023-04-19

## **DEDICATORIA**

A mis padres Vicente Romero y Magdalena Yugcha quienes a lo largo de mi formación académica me han brindado su apoyo incondicional en todo momento, siendo un pilar fundamental en mi vida.

Jariel

## **AGRADECIMIENTO**

Agradezco a la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo por el apoyo brindado en la ejecución del presente trabajo experimental y de manera especial a mi Tutora, Bqf. Gisela Pilco y mi Asesor, Bqf. Diego Vinueza por la paciencia, tiempo y conocimientos impartidos que me permitieron culminar esta investigación. Al Bqf. Benjamín Román, técnico de laboratorio por brindarme los recursos y materiales necesarios para el desarrollo de este trabajo. A mis amigos Viviana, Lisseth y Andy por su apoyo, consejos y sobre todo ofrecerme una amistad sincera.

Jariel

## ÍNDICE DE CONTENIDO

ÍNDICE DE TABLAS.....	x
ÍNDICE DE ILUSTRACIONES.....	xi
ÍNDICE DE ANEXOS.....	xii
INDICE DE ABREVIATURAS.....	xiii
RESUMEN.....	xiv
ABSTRACT.....	xv
INTRODUCCIÓN.....	1

### CAPÍTULO I

1.	DIAGNÓSTICO DEL PROBLEMA.....	2
1.1.	Planteamiento del problema.....	2
1.2.	Justificación.....	3
1.3.	Objetivos.....	4
1.3.1.	<i>Objetivo general</i> .....	4
1.3.2.	<i>Objetivos específicos</i> .....	4

### CAPÍTULO II

2.	Marco teórico.....	5
2.1.	Referencias teóricas.....	5
2.1.1.	<i>Trastornos Musculoesqueléticos (TME)</i> .....	5
2.1.1.1.	<i>Prevalencia en Ecuador</i> .....	5
2.1.2.	<i>Factores de riesgo de los TME</i> .....	5
2.1.3.	<i>Tratamientos de los TME</i> .....	6
2.1.4.	<i>Antiinflamatorios no Esteroides (AINEs)</i> .....	6
2.1.4.1.	<i>Clasificación de los Antiinflamatorios no Esteroides (AINEs)</i> .....	7
2.1.5.	<i>Meloxicam</i> .....	8
2.1.5.1.	<i>Mecanismo de acción</i> .....	9
2.1.5.2.	<i>Farmacocinética</i> .....	9
2.1.6.	<i>Mobic®</i> .....	9
2.1.6.1.	<i>Características generales</i> .....	9
2.1.6.2.	<i>Mecanismo de acción</i> .....	9



2.1.6.3.	<i>Posología e indicaciones</i> .....	10
2.1.6.4.	<i>Contraindicaciones</i> .....	10
2.1.6.5.	<i>Reacciones adversas</i> .....	10
2.1.7.	<i>Osteoartritis (OA)</i> .....	11
2.1.8.	<i>Artritis reumatoide (AR)</i> .....	11
2.1.9.	<i>Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB)</i> .....	12
2.1.9.1.	<i>Disolución rápida</i> .....	12
2.1.9.2.	<i>Disolución muy rápida</i> .....	13
2.1.9.3.	<i>Solubilidad</i> .....	13
2.1.9.4.	<i>Permeabilidad</i> .....	13
2.1.10.	<i>Bioequivalencia</i> .....	13
2.1.11.	<i>Equivalencia farmacéutica</i> .....	13
2.1.12.	<i>Equivalente farmacéutico</i> .....	14
2.1.13.	<i>Medicamento comercial</i> .....	14
2.1.14.	<i>Medicamento genérico</i> .....	14
2.1.15.	<i>Control de calidad de medicamentos</i> .....	14
2.1.15.1.	<i>Características organolépticas</i> .....	15
2.1.15.2.	<i>Características geométricas</i> .....	15
2.1.15.3.	<i>Dureza</i> .....	15
2.1.15.4.	<i>Friabilidad</i> .....	16
2.1.15.5.	<i>Uniformidad de unidades de dosificación</i> .....	16
2.1.15.6.	<i>Desintegración</i> .....	16
2.1.15.7.	<i>Disolución</i> .....	16
2.1.16.	<i>Perfil de disolución</i> .....	17
2.1.17.	<i>Comparación de perfiles de disolución</i> .....	17
2.1.17.1.	<i>Modelo dependiente</i> .....	17
2.1.17.2.	<i>Modelo independiente</i> .....	18
2.1.18.	<i>Legislación</i> .....	19
2.1.19.	<i>Antecedentes de investigación</i> .....	20

### CAPÍTULO III

3.	<b>Marco metodológico</b> .....	21
3.1.	<b>Enfoque y diseño de la investigación</b> .....	21
3.2.	<b>Población y muestra</b> .....	21
3.2.1.	<b>Población</b> .....	21

3.2.2.	<i>Muestra</i> .....	21
3.2.3.	<i>Criterios de inclusión</i> .....	22
3.2.4.	<i>Criterios de exclusión</i> .....	22
3.3.	<b>Variables</b> .....	22
3.3.1.	<i>Variable dependiente</i> .....	22
3.3.2.	<i>Variable independiente</i> .....	23
3.4.	<b>Materiales, equipos y reactivos</b> .....	24
3.4.1.	<i>Materiales</i> .....	24
3.4.2.	<i>Equipos</i> .....	24
3.4.3.	<i>Reactivos</i> .....	25
3.4.4.	<i>Métodos, técnicas e instrumentos de investigación</i> .....	25
3.4.5.	<i>Determinación de control de calidad</i> .....	26
3.4.5.1.	<i>Determinación de las Características Organolépticas</i> .....	26
3.4.5.2.	<i>Determinación de las Características Geométricas</i> .....	27
3.4.5.3.	<i>Determinación de Dureza</i> .....	27
3.4.5.4.	<i>Determinación de Friabilidad</i> .....	28
3.4.5.5.	<i>Ensayo de Desintegración</i> .....	29
3.4.5.6.	<i>Ensayo de Disolución</i> .....	30
3.4.5.7.	<i>Uniformidad de Unidades de Dosificación</i> .....	32
3.4.6.	<b>Perfil de disolución</b> .....	34
3.4.6.1.	<i>Aplicación del modelo dependiente</i> .....	34
3.4.6.2.	<i>Aplicación del modelo independiente</i> .....	35

## CAPÍTULO IV

4.	<b>ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS</b> .....	36
4.1.	<b>Resultados del Control de calidad</b> .....	36
4.1.1.	<i>Características Organolépticas</i> .....	36
4.1.2.	<i>Características Geométricas</i> .....	37
4.1.3.	<i>Dureza</i> .....	38
4.1.4.	<i>Friabilidad</i> .....	39
4.1.5.	<i>Uniformidad de contenido</i> .....	39
4.1.6.	<i>Desintegración</i> .....	40
4.1.7.	<i>Curva de calibración</i> .....	41
4.1.8.	<i>Disolución</i> .....	42
4.1.9.	<i>Perfiles de disolución</i> .....	42

<b>4.1.10.</b>	<i>Comparación de los perfiles de disolución</i> .....	44
----------------	--	----

**CONCLUSIONES**

**RECOMENDACIONES**

**BIBLIOGRAFÍA**

**ANEXOS**

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1-2:</b>	Principales factores de riesgo físicos y biomecánicos en el trabajo. ....	5
<b>Tabla 2-2:</b>	Propiedades fisicoquímicas del Meloxicam.....	8
<b>Tabla 3-2:</b>	Sistema de Clasificación Biofarmacéutica.....	12
<b>Tabla 1-3:</b>	Variables dependientes.....	23
<b>Tabla 2-3:</b>	Variables independientes.....	23
<b>Tabla 3-3:</b>	Metodología aplicada, equipos y número de tabletas por ensayo. ....	25
<b>Tabla 4-3:</b>	Condiciones de operación para el ensayo de disolución. ....	30
<b>Tabla 1-4:</b>	Resultados de las características organolépticas. ....	36
<b>Tabla 2-4:</b>	Resultados del ensayo de espesor y diámetro. ....	37
<b>Tabla 3-4:</b>	Resultados del ensayo de dureza. ....	38
<b>Tabla 4-4:</b>	Resultados del ensayo de friabilidad. ....	39
<b>Tabla 5-4:</b>	Resultados del ensayo de uniformidad de contenido. ....	39
<b>Tabla 6-4:</b>	Resultados del ensayo de desintegración. ....	40
<b>Tabla 7-4:</b>	Curva de calibración del estándar de Meloxicam .....	41
<b>Tabla 8-4:</b>	Resultados del ensayo de disolución. ....	42
<b>Tabla 9-4:</b>	Porcentaje de Meloxicam liberado en cada punto de muestreo. ....	43
<b>Tabla 10-4:</b>	Aplicación de los factores de diferencia (f1) y similitud (f2). ....	47

## ÍNDICE DE ILUSTRACIONES

<b>Ilustración 1-2:</b>	Clasificación de los antiinflamatorios no esteroides.....	7
<b>Ilustración 2-2:</b>	Estructura química del Meloxicam.....	8
<b>Ilustración 1-3:</b>	Procedimiento del ensayo de las características organolépticas.....	26
<b>Ilustración 2-3:</b>	Procedimiento del ensayo de espesor y diámetro.....	27
<b>Ilustración 3-3:</b>	Procedimiento del ensayo de dureza.....	27
<b>Ilustración 4-3:</b>	Procedimiento del ensayo de friabilidad.....	28
<b>Ilustración 5-3:</b>	Procedimiento del ensayo de desintegración.....	29
<b>Ilustración 6-3:</b>	Preparación del Buffer fosfato pH 7,5.....	30
<b>Ilustración 7-3:</b>	Preparación de las diluciones del estándar.....	31
<b>Ilustración 8-3:</b>	Procedimiento del ensayo de disolución.....	31
<b>Ilustración 9-3:</b>	Procedimientos del ensayo de Uniformidad de Contenido.....	32
<b>Ilustración 10-3:</b>	Consideraciones para la comparación de perfiles de disolución.....	35
<b>Ilustración 1-4:</b>	Confirmación de la linealidad del estándar de Meloxicam.....	41
<b>Ilustración 2-4:</b>	Perfiles de disolución de comprimidos de Meloxicam 15 mg.....	43
<b>Ilustración 3-4:</b>	Ajuste de modelo matemático para el perfil de disolución MC.....	44
<b>Ilustración 4-4:</b>	Ajuste de modelo matemático para el perfil de disolución MG1.....	45
<b>Ilustración 5-4:</b>	Ajuste de modelo matemático para el perfil de disolución MG2.....	45
<b>Ilustración 6-4:</b>	Ajuste de modelo matemático para el perfil de disolución MG3.....	46

## ÍNDICE DE ANEXOS

- ANEXO A:** DESCRIPCIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS COMPRIMIDOS DE MELOXICAM
- ANEXO B:** ENSAYO DE CARACTERÍSTICAS ORGANOLÉPTICAS
- ANEXO C:** ENSAYO DE CARACTERÍSTICAS GEOMÉTRICAS
- ANEXO D:** EQUIPO PHARMA TEST (ENSAYO DE DUREZA)
- ANEXO E:** FRIABILIZADOR FTV-2 (ENSAYO DE FRIABILIDAD)
- ANEXO F:** BALANZA ANALÍTICA SARTORIUS BP 210S.
- ANEXO G:** DESINTEGRADOR HANSON RESEARCH (ENSAYO DE DESINTEGRACIÓN)
- ANEXO H:** PESAJE DEL ESTÁNDAR DE MELOXICAM
- ANEXO I:** PREPARACIÓN DE LAS DILUCIONES DEL ESTÁNDAR
- ANEXO J:** REACTIVOS EMPLEADOS PARA LA PREPARACIÓN DEL BUFFER FOSTATO
- ANEXO K:** CALIBRACIÓN DEL PHMETRO
- ANEXO L:** MEDICIÓN DEL PH DE LA SOLUCIÓN BUFFER FOSFATO
- ANEXO M:** CALIBRACIÓN DE PALETAS DEL DISOLUTOR VANKEL 6000
- ANEXO N:** DISOLUTOR VANKEL 6000 (ENSAYO DE DISOLUCIÓN)
- ANEXO O:** ALICUOTAS TOMADAS EN DIFERENTES TIEMPOS
- ANEXO P:** ESPECTROFOTÓMETRO GENESYS 10S UV-VIS
- ANEXO Q:** MEDICIÓN DE LAS ALÍCUOTAS (ENSAYO DE DISOLUCIÓN).
- ANEXO R:** TRITURADO DE COMPRIMIDOS
- ANEXO S:** PREPARACIÓN DE LAS DILUCIONES (ENSAYO DE UNIFORMIDAD DE CONTENIDO)
- ANEXO T:** ESTÁNDAR DE MELOXICAM
- ANEXO U:** CERTIFICADO DE ANÁLISIS DEL ESTÁNDAR SECUNDARIO MELOXICAM
- ANEXO V:** MONOGRAFÍA DE MELOXICAM EN TABLETAS USP 44 NF39

## **INDICE DE ABREVIATURAS**

<b>OMS</b>	Organización Mundial de la Salud
<b>ARCSA</b>	Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria
<b>MSP</b>	Ministerio de Salud Pública
<b>AINES</b>	Antiinflamatorios no esteroideos
<b>COX-II</b>	Ciclooxigenasa II
<b>TME</b>	Trastornos Musculoesqueléticos
<b>IUPAC</b>	Unión Internacional de Química Pura y Aplicada
<b>SCB</b>	Sistema de Clasificación Biofarmacéutica
<b>F1</b>	Factor de Diferencia
<b>F2</b>	Factor de Similitud

## RESUMEN

El estudio tuvo como objetivo evaluar la equivalencia farmacéutica *in vitro* de Meloxicam 15 mg de medicamentos genéricos frente a Mobic®. La metodología aplicada presentó un enfoque cuantitativo, transversal y comparativo, se analizaron formas farmacéuticas sólidas orales comercializadas en farmacias de la ciudad de Riobamba, para el análisis de las tabletas se utilizaron ensayos fisicoquímicos de color, olor, sabor, apariencia, superficie, diámetro, espesor, resistencia a la ruptura, friabilidad, uniformidad de contenido, desintegración y disolución según la normativa de la Farmacopea de los Estados Unidos 44 Formulario Nacional 39, además, se realizó la comparación de perfiles de disolución a través del factor de similitud ( $f_2$ ) y el factor de diferencia ( $f_1$ ), por último, para definir la cinética de liberación del fármaco se aplicó cinco modelos matemáticos dependientes. Los resultados obtenidos para los ensayos de control de calidad aplicados en comprimido de Meloxicam en una concentración de 15 mg de los cuatro laboratorios farmacéuticos en estudio cumplieron con las especificaciones descritas en la USP 44 a excepción de los comprimidos MG1 puesto que, el valor promedio en el ensayo de dureza se encontraba por debajo del rango de aceptación permitido. Asimismo, el modelo matemático de mayor ajuste para los cuatro medicamentos fue la función de Weibull. La comparación realizada a los fármacos genéricos frente al innovador resultó aceptable para ambos factores  $f_1$  y  $f_2$  concluyendo que, las tres marcas genéricas son equivalentes farmacéuticos y semejantes al medicamento innovador.

**Palabras clave:** <CONTROL DE CALIDAD>, <EQUIVALENCIA FARMACÉUTICA>, <DISOLUCIÓN>, <MELOXICAM>, <MEDICAMENTO GENÉRICO>.

0857-DBRA-UPT-2023

A handwritten signature in black ink is written over a circular blue stamp. The stamp contains text that is partially obscured by the signature but appears to be an official seal or logo.



## ABSTRACT

The objective of the study was to evaluate the pharmaceutical equivalence *in vitro* of Meloxicam 15 mg of generic drugs against Mobic®. The applied methodology presented a quantitative, cross-sectional and comparative approach, solid oral pharmaceutical forms marketed in pharmacies in the city of Riobamba were analyzed, for the analysis of the tablets physicochemical tests of color, smell, taste, appearance, surface, diameter, thickness, resistance to rupture, friability, content uniformity, disintegration and dissolution according to the regulations of the United States Pharmacopeia 44 National Form 39, in addition, the comparison of dissolution profiles was performed through the similarity factor ( $f_2$ ) and the difference factor ( $f_1$ ), finally, to define the drug release kinetics, five dependent mathematical models were applied. The results obtained for the quality control tests applied to the Meloxicam tablet at a concentration of 15 mg from the four pharmaceutical companies under study complied with the specifications described in USP 44, except for the MG1 tablets, since the average value in the hardness test was below the permitted acceptance range. Likewise, the mathematical model with the best fit for the four drugs was the Weibull function. The comparison made to the generic medication against the innovator was acceptable for both factors  $f_1$  and  $f_2$ , concluding that the three generic brands are pharmaceutical equivalents and similar to the innovator medication.

**Keywords:** <QUALITY CONTROL>, <PHARMACEUTICAL EQUIVALENCE>, <DISSOLUTION>, <MELOXICAM>, <GENERIC MEDICATION>.



Edgar Mesías Jaramillo Moyano  
0603497397

## INTRODUCCIÓN

El desarrollo tecnológico alcanzado en las últimas décadas ha colocado a las formas farmacéuticas sólidos orales como herramientas terapéuticas más utilizadas a nivel mundial, formando parte del 40% de todos los medicamentos que se encuentran en el mercado farmacéutico. Este alto porcentaje se debe a ciertas ventajas que ofrecen los mismos tales como: facilidad de administración, precisión en la dosificación, conservación de características físicas por periodos extensos de almacenamiento, excelente estabilidad química y farmacológica.

En Ecuador, los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) son los comprimidos de mayor consumo debido a que son utilizados para el alivio de signos y síntomas de inflamaciones a nivel del sistema musculoesquelético. Pese a la gran demanda que existe, se ha buscado nuevas alternativas para disminuir costos en la adquisición de medicamentos, siendo la producción de fármacos genéricos una opción viable que ofrece el sector público y privado de salud en el país. Sin embargo, un gran número de personas creen que los medicamentos genéricos no coinciden con la eficacia y función que ofrecen los medicamentos de marca; algunos afirman que estos tienen un efecto terapéutico disminuido o incluso carecen de actividad terapéutica, considerándolos como placebos.

Es así como surge la importancia de demostrar la intercambiabilidad de un medicamento multifuente con un medicamento comercial o innovador a través de pruebas de equivalencia farmacéutica *in vitro*, para comprobar que un principio activo tenga la misma actividad farmacológica y a su vez ser considerado como fármaco intercambiable.

Uno de los fármacos que permitió estos estudios por sus propiedades antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas es el Meloxicam, un Antiinflamatorio no Esteroidal (AINE). Su mecanismo de acción está relacionado con la inhibición selectiva, a dosis terapéuticas, de la ciclooxigenasa II (COX-II) y es utilizado en tratamientos de artritis reumatoide y la osteoartritis. Meloxicam permite estudios de equivalencia farmacéutica *in vitro*, debido a la alta permeabilidad indicada por la FDA, pertenece a la clase II del sistema de clasificación biofarmacéutica de la OMS, por lo que se puede inferir en resultados obtenidos *in vivo*, en humanos.

## CAPÍTULO I

### 1. DIAGNÓSTICO DEL PROBLEMA

#### 1.1 Planteamiento del problema

En 2021, los gastos de importaciones realizadas al país en la adquisición de medicamentos marcaron un crecimiento de 8,9% con respecto al 2020 y se estima que para el 2031 exista un crecimiento anual del 4,4%. Si bien se refleja su alta dependencia a las importaciones (con un 85%) para abastecer al sector farmacéutico, Ecuador al igual que otros países de América Latina, enfrenta una situación económica marcada por la necesidad de disminuir dichos gastos (Gila, 2022, p.2).

Es así como las industrias farmacéuticas nacionales aprovechan esta oportunidad para comercializar los medicamentos genéricos como una variante idónea para garantizar a la población el acceso a medicinas. Sin embargo, dichas alternativas farmacéuticas deberán ser equivalentes frente al medicamento innovador, según lo estipulado en la reglamentación de la *Food & Drug Administration* (FDA), garantizando así la calidad, seguridad y rendimiento del fármaco, pese a ello, el 70% de los medicamentos genéricos expendidos en el país, no cuentan con ensayos de equivalencia farmacéutica lo que implica un riesgo de falla terapéutica y poca adherencia al tratamiento (FDA, 2018, p.4).

Lo expuesto con anterioridad evidencia la problemática respecto a la poca confianza que existe para adquirir medicamentos genéricos por la población en general teniendo como posible causa, que estos último no cumplen con la eficacia y funcionalidad que lo haría uno de marca; algunos aseveran que los genéricos tienen un efecto terapéutico disminuido o incluso que carecen de la actividad terapéutica, considerándolos placebos, así también se tiene la percepción que por su bajo costo, son de menor calidad en relación al innovador o de marca (Iñiguez & Ortiz., 2019, pp.79-80).

Otro factor por tener en consideración es que los pacientes buscan cumplir con la prescripción directa del médico, puesto que, el 48% de ellos que suele recomendar la compra de medicamentos comerciales (Mosquera, 2016, p.2).

## 1.2 Justificación

La ejecución de estudios de equivalencia farmacéutica a medicamentos genéricos o multifuente garantizan un tratamiento farmacológico de bajo costo sin que la calidad del medicamento genérico se vea afectada, además que, es fundamental un control post registro de productos farmacéuticos comercializados en cada país (Chen, 2021, p.7).

La institución encargada de esta regulación y de otorgar los registros sanitarios de medicamentos en el Ecuador es la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria (ARCSA), la cual sostiene que, para la comercialización de fármacos genéricos en el mercado, estos deberán ser sometidos a estudios de bioequivalencia *in vitro* o *in vivo* para demostrar que cumplen con los estándares de calidad y seguridad y eficacia que ofrecen los medicamentos de marca (Iñiguez & Ortiz., 2019, pp.79-80).

A su vez, en la Constitución de la República del Ecuador, en el art 363 numeral 7, menciona que, los medicamentos deben tener una garantía de calidad, seguridad y eficacia; a más de promover su producción nacional y el consumo de medicamentos genéricos (Constitución de la República del Ecuador, 2008, p.111).

Teniendo en consideración los criterios mencionados, con el presente estudio se prevé determinar la existencia de equivalencia farmacéutica entre medicamentos genéricos con principio activo Meloxicam comercializado en el país, frente al innovador Mobic®.

Los resultados que se obtengan de esta investigación podrían ser utilizados como referencia para el Ministerio de Salud Pública (MSP) y la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria (ARCSA) para garantizar a la población el acceso a medicamentos que cumplan con los parámetros de efectividad, seguridad y eficacia como lo dispone la constitución (Iñiguez & Ortiz., 2019, pp.79-80).

Por otra parte, la investigación resulta viable, dado que, se cuenta con el material bibliográfico necesario, la obtención del medicamento resulta accesible y se cuenta con los equipos y materiales necesarios para llevarlo a cabo.

### **1.3 Objetivos**

#### ***1.3.1 Objetivo general***

Evaluar la equivalencia farmacéutica *in vitro* de Meloxicam (15 mg) de medicamentos genéricos frente a Mobic®.

#### ***1.3.2 Objetivos específicos***

- Determinar la calidad farmacéutica de formas sólidas orales de Meloxicam (15 mg) contenido en fármacos genéricos y Mobic®.
- Evaluar la cantidad disuelta de Meloxicam (15 mg) de fármacos genéricos y comercial.
- Definir y comparar los perfiles de disolución de comprimidos de Meloxicam (15 mg) de fármacos genéricos frente al innovador.

## CAPÍTULO II

### 2. MARCO TEÓRICO

#### 2.1 Referencias teóricas

##### 2.1.1 *Trastornos Musculoesqueléticos (TME)*

Los trastornos musculoesqueléticos son una de las dolencias de mayor impacto a nivel mundial, actualmente, más de 1 710 millones de personas lo padecen afectando principalmente a la región lumbar con un 58,0%, cuello 48,0%, hombros 37,0% y extremidades superiores específicamente las manos y muñecas con un 28,0%.

##### 2.1.1.1 *Prevalencia en Ecuador*

Estudios realizados en las ciudades de Quito (Haro, 2021, pp.32), Azuay (Calle, 2019, p.77) y Salinas (Camatón & Quezada, 2019, pp.25-26) determinan que la prevalencia de trastornos musculoesqueléticos se presenta entre los 31- 40 años.

De igual manera, se encontró que debido a la falta de rotación en los puestos de trabajo el género femenino presentó una mayor prevalencia de osteoartritis debido a la carga ocupacional y al sedentarismo.

##### 2.1.2 *Factores de riesgo de los TME*

Los principales factores asociados a los trastornos músculo esqueléticos se relaciona con el trabajo y movimientos biomecánicos como se detalla en la tabla 1-2.

**Tabla 1-2:** Principales factores de riesgo físicos y biomecánicos en el trabajo.

<b>Factores de riesgo físicos y biomecánicos en el trabajo</b>
Actividades forzadas realizadas por los trabajadores al: levantar, sujetar, empujar, tirar o transportar una carga.
Movimientos continuos en posturas inamovibles.
Trabajos a ritmos acelerados.
Posición erguida en jornadas de trabajo sin descanso.

Fuente: EU-OSHA, 2021, p.21

### **2.1.3 *Tratamientos de los TME***

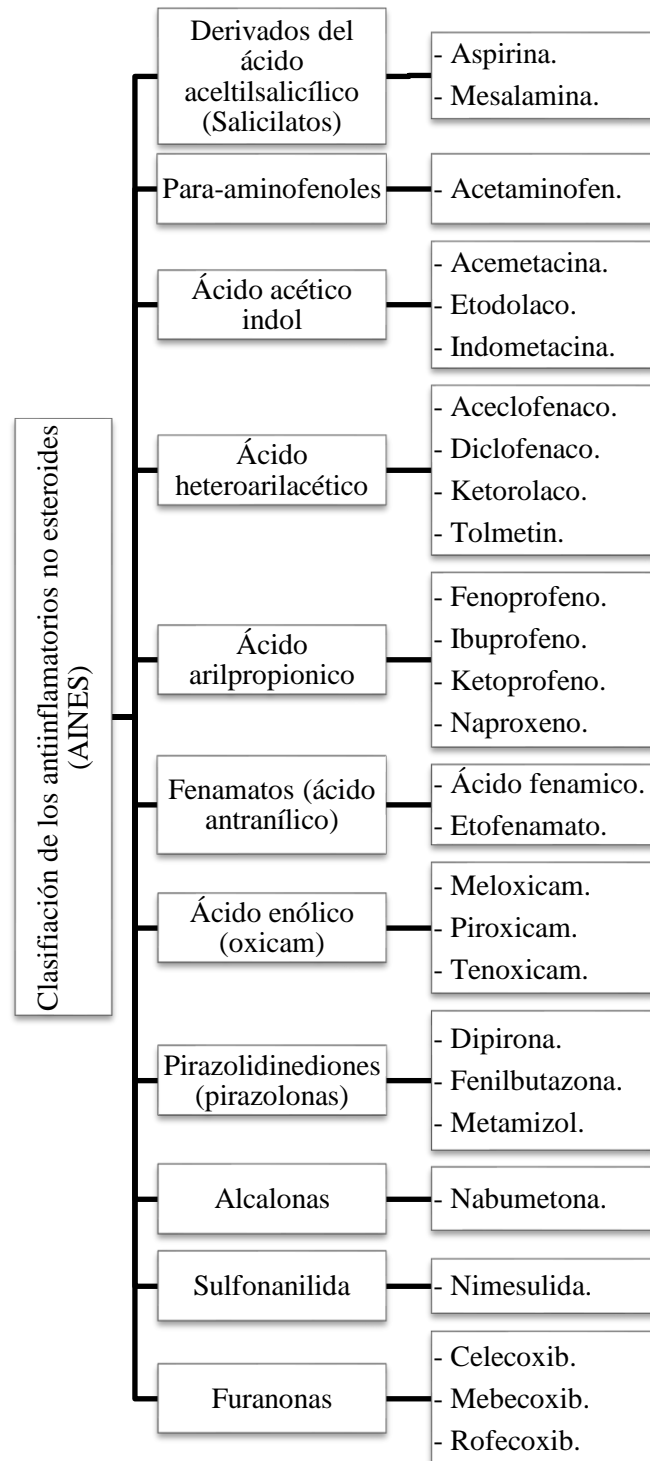
Dependiendo de la gravedad de la patología, el médico, luego de varios análisis de laboratorio o imagenología, determina el tratamiento adecuado para el tipo de TME que padece la persona, este puede incluir desde el uso de medicamentos (AINEs, esteroides, medicamentos antirreumáticos), terapia (fisioterapia, terapia ocupacional, estimulación nerviosa eléctrica transcutánea) o técnicas quirúrgicas (Clinic, 2021, p.2).

### **2.1.4 *Antiinflamatorios no Esteroides (AINEs)***

Los medicamentos antiinflamatorios no esteroides son los analgésicos más utilizados en adultos, su función es disminuir la fiebre (antipirético), la inflamación (antiinflamatorio) y aliviar el dolor (analgésico). También son utilizados comúnmente para tratamiento de artritis (osteoartritis, artritis reumatoide entre otros) y lupus (Monga, 2022, p.8).

### 2.1.4.1 Clasificación de los Antiinflamatorios no Esteroides (AINEs)

La ilustración 1-2 detalla la clasificación de los AINEs según los grupos químicos.



**Ilustración 1-2:** Clasificación de los antiinflamatorios no esteroides.

**Fuente:** Robalino, 2013, p.121.



### 2.1.5 Meloxicam

El meloxicam presenta la siguiente nomenclatura IUPAC: 4-Hydroxy-2-methyl-N-(5-methyl-2-thiazolyl)-2H-1, 2-benzothiazine-3-carboxamide 1, 1-dioxide 1, 1-Dióxido de 4-hidroxi-2-metil-N-(5-metil-2-tiazolil)-2H-1, 2-benzotiazina-3-carboxamida (USP, 2021, p. 493).

Las propiedades fisicoquímicas del Meloxicam se describen en la tabla 2-2.

**Tabla 2-2:** Propiedades fisicoquímicas del Meloxicam.

<b>Formula empírica</b>	C <sub>14</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub>
<b>Peso molecular</b>	351,40 g/mol
<b>Aspecto</b>	Polvo cristalino
<b>Color</b>	Verde claro
<b>Soluble en</b>	Metanol
<b>Insoluble en</b>	Cloroformo, tetracloruro de carbono

Fuente: Biotecnológica, 2022, p.4.

Su estructura química se muestra a continuación en la ilustración 2-2.



**Ilustración 2-2:** Estructura química del Meloxicam.

Fuente: Biotecnológica, 2022, p.4.

#### *2.1.5.1 Mecanismo de acción*

Es un fármaco antiinflamatorio no esteroide (AINE), químicamente es un derivado de los ácidos enólicos, su mecanismo de acción es similar a los otros AINES, presenta actividad inhibitoria preferencial no selectiva por la ciclooxigenasa II (COX-2), actuando de esta manera en la inhibición de la síntesis de prostaglandinas y disminuyendo la inflamación y el dolor causado en problemas de artritis reumatoide y osteoartritis en adultos (Entranger, 2022, pp.22-24).

#### *2.1.5.2 Farmacocinética*

El fármaco es administrado por vía oral, al cabo de 4-5 horas después de su administración alcanza concentraciones plasmáticas máximas. El medicamento experimenta una recirculación gastrointestinal, alcanzando picos máximos de concentración a las 12-24 horas. Presenta una biodisponibilidad del 90%, teniendo una unión a proteínas plasmáticas de un 99% particularmente a la albúmina. Tiene una vida media de eliminación de 20 horas, se metaboliza en el hígado y se excreta principalmente en forma de metabolitos en igual proporción tanto en la orina como en las heces (Anmat, 2012, p.8).

### **2.1.6 Mobic®**

#### *2.1.6.1 Características generales*

- Laboratorio farmacéutico: Boehringer Ingelheim International GmbH.
- Vía de administración: oral / intramuscular.
- Forma farmacéutica: comprimido y solución inyectable.
- Concentración: 7.5 mg y 15 mg / solución inyectable 15 mg/1.5 ml.

#### *2.1.6.2 Mecanismo de acción*

Impide la síntesis de los mediadores de la inflamación.

#### 2.1.6.3 *Posología e indicaciones*

- Es utilizado para tratamiento sintomático de periodos cortos de osteoartritis en dosis de 7,5 mg/día.
- Si los síntomas continúan, se debe aumentar la dosis a 15 mg/día, pero no sobrepasarla.
- También se usa para tratamiento sintomático de larga duración de artritis reumatoide o espondilitis anquilosante en dosis diaria de 15 mg.
- Se recomienda administrar en el transcurso de la comida, con agua u otros líquidos y en una sola toma.

#### 2.1.6.4 *Contraindicaciones*

- Contraindicado para pacientes que tienen hipersensibilidad a meloxicam u otros AINEs o al Ácido Acetil Salicílico (AAS).
- No se debe administrar si presenta manifestaciones como: asma, pólipos nasales, edema angioneurótico o urticaria.
- Contraindicado para mujeres embarazadas y en periodo de lactancia.
- Antecedentes de hemorragias G.I. por tratamientos con otros AINEs, hemorragias cerebrovasculares.
- Contraindicado en: Insuficiencia hepática grave, Insuficiencia renal grave sin tratamiento con diálisis e Insuficiencia cardíaca grave.

#### 2.1.6.5 *Reacciones adversas*

- Dolor o malestar en boca del estómago.
- Náuseas.
- Emesis.
- Estreñimiento.
- Diarrea.
- Flatulencias.
- Dolores de cabeza (Vademecum, 2017).

### **2.1.7 Osteoartritis (OA)**

Considerada una enfermedad degenerativa articular con múltiples factores de riesgo, afecta en mayor parte a los adultos mayores, seguido de personas con enfermedades crónicas como diabetes mellitus o enfermedades CV, sin embargo, estadísticas señalan que un cuarto de la población mayor a 18 años sufre de este trastorno.

Los síntomas más comunes son el dolor y rigidez articular debido al peso ejercido sobre las articulaciones también se incluyen la inflamación articular, movimientos reducidos, articulaciones flojas o sonidos rechinantes al realizar alguna acción.

Las consecuencias que conlleva esta enfermedad van desde un deterioro gradual del cartílago articular, ensanchamiento de los huesos subcondral, pérdida de ligamentos hasta una hipertrofia de la cápsula articular. Tiene una etiología multifactorial que abarca a lesiones traumáticas en el deporte, sobrepeso, envejecimiento y herencia (Vertismed, 2021).

Su diagnóstico comprende en primera instancia en un análisis físico seguido de radiografías o pruebas de imagen para examinar las articulaciones y, por último, se podría complementar con pruebas de laboratorio (MedlinePlus, 2022).

### **2.1.8 Artritis reumatoide (AR)**

Es una enfermedad crónica inflamatoria que afecta las articulaciones o tejidos cercanos provocando una disminución paulatina de la funcionalidad articular en el individuo. A nivel de Sudamérica, la AR posiciona en primer lugar a Ecuador con 0,94 muertes por cada 100,000 habitantes siendo el género femenino el más perjudicado por dicha patología. Se registra en edades de productividad laboral que va desde los 35 a 60 años.

Los síntomas de esta enfermedad son de evolución lenta y se incluye:

- Inflexibilidad en la primera hora de la mañana.
- Calentura y sensibilidad en las articulaciones cuando no hay movimiento por más de una hora.
- Inflamación.
- Deformidad o pérdida de la movilidad con el tiempo.

Además, estos pueden estar acompañados de un dolor leve en las articulaciones o cansancio.

Un diagnóstico en etapa temprana podría mejorar gradualmente las condiciones motoras del individuo minimizando el daño ocasionado en las articulaciones (Vertismed, 2021).

### 2.1.9 Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB)

Se encarga de clasificar los medicamentos en base a los parámetros de solubilidad y permeabilidad ya que estos dos indicadores están relacionados directamente con el proceso de absorción del medicamento. El sistema de clasificación biofarmacéutica tiene como meta reemplazar los ensayos efectuados en humanos (*in vivo*) por ensayos de disolución (*in vitro*). Actualmente el SCB está dirigido a estudios de bioequivalencia con el objetivo de demostrar intercambiabilidad en los medicamentos de liberación inmediata de administración oral (Ochoa, 2018, p.9).

Los fármacos se clasifican en 4 categorías (Tabla 3-2) de acuerdo con la solubilidad acuosa y permeabilidad intestinal descrita en el sistema de clasificación biofarmacéutica (SCB).

**Tabla 3-2:** Sistema de Clasificación Biofarmacéutica.

<b>CLASE</b>	<b>SOLUBILIDAD</b>	<b>PERMEABILIDAD</b>
<b>I</b>	↑	↑
<b>II</b>	↓	↑
<b>III</b>	↑	↓
<b>IV</b>	↓	↓

Fuente: (Baena & Ponce, 2008, pp.12-15).

#### 2.1.9.1 Disolución rápida

Para ser considerado de disolución rápida, un medicamento debe disolverse más del 85% en 30 minutos en medio estándar a pH 1,2; 4,5 o 6,8 utilizando como equipo el aparato 1: canasta a 100 rpm o bien el aparato 2: paletas a 75 rpm.

#### *2.1.9.2 Disolución muy rápida*

Un fármaco de liberación inmediata tiene una disolución muy rápida cuando más del 85% de la cantidad declarada de principio activo se disuelve en un lapso de 15 minutos, utilizando un pH 1,2; 4,5 o 6,8 en equipos como aparato 1: canasta a 100 rpm o bien el aparato 2: paletas a 75 rpm.

#### *2.1.9.3 Solubilidad*

Una forma farmacéutica sólida oral presenta una alta solubilidad cuando la dosis más alta del medicamento es soluble en un volumen  $\leq 250$  ml en un rango de pH 1,0 a 7,5 según la FDA y entre 1,2 a 6,8 según la OMS a  $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5$ .

#### *2.1.9.4 Permeabilidad*

Un medicamento es altamente permeable cuando la dosis administrada por vía oral es absorbida en un porcentaje mayor al 85% en el ID como lo menciona la OMS y una absorción mayor al 90%, según la FDA (Baena & Ponce, 2008, pp.12-15).

#### *2.1.10 Bioequivalencia*

Se describe a la igualdad de dos productos farmacéuticos cuando la misma cantidad de principio activo se encuentra presente en el sitio de acción del fármaco, estos deben ser equivalentes farmacéuticos o alternativas terapéuticas (FDA, 2022).

#### *2.1.11 Equivalencia farmacéutica*

Según la definición de la OMS, son medicamentos farmacéuticos que contienen la misma cantidad de principio activo declarada, forma farmacéutica idéntica y deben ser administrados por la misma vía cumpliendo con los requisitos de calidad descritos en la Farmacopea (Volonté et al., 2005, pp. 538-42).

### ***2.1.12 Equivalente farmacéutico***

Se consideran equivalentes farmacéuticos cuando dos fármacos disponen de la misma cantidad de principio activo en presentaciones idénticas y se administran por la misma vía, al igual que deben cumplir con los mismos estándares de calidad y ser comparables (Volonté et al., 2005, pp. 538-42).

### ***2.1.13 Medicamento comercial***

El medicamento de marca o de referencia, es elaborado por un laboratorio, que realiza la investigación oportuna para estudios de eficacia, eficiencia, seguridad y biodisponibilidad. Para evitar su síntesis y elaboración por otras industrias o laboratorios farmacéuticos, el producto farmacéutico lleva asociada una patente que le permite su comercialización de forma única por 20 años. En el etiquetado del envase lleva descrito el nombre comercial y los principios activos que contienen (Nava, 2018, p.5).

### ***2.1.14 Medicamento genérico***

La FDA lo describe como un medicamento que es creado y comercializado bajo la denominación del principio activo que contiene, es bioequivalente al medicamento de marca comercial, es decir, presenta igualdad en composición, calidad, forma farmacéutica y la misma biodisponibilidad (FDA, 2018).

### ***2.1.15 Control de calidad de medicamentos***

Para que un medicamento sea comercializado en el país y a su vez sea utilizado en la terapia farmacológica de un paciente, éste debe de garantizar seguridad y eficacia mediante parámetros estandarizados por medio de ensayos de control de calidad.

La calidad de un producto farmacéutico se ve definida por diversos atributos básicos como:

- **Identidad:** el medicamento debe contener la cantidad de principio activo declarada.
- **Pureza:** El principio activo no debe contener impurezas.
- **Eficacia:** El principio activo debe tener un efecto terapéutico a la misma magnitud Dentro de los parámetros establecidos.
- **Estabilidad:** El fármaco debe conservar sus características químicas todo el tiempo.

Para las formas farmacéuticas sólidos orales el control de calidad se ve determinado mediante análisis durante el proceso de compresión y una vez finalizado el producto.

#### **Control durante el proceso de compresión:**

- Control de características morfológicas.
- Control de peso.
- Control de dureza.

#### **Control una vez finalizado el producto:**

- Características organolépticas.
- Características geométricas.
- Resistencia a la rotura.
- Uniformidad de contenido.
- Tiempo de desintegración.
- Ensayos de disolución (Lledó, 2019, p.17).

##### *2.1.15.1 Características organolépticas*

Un análisis organoléptico se determina a través de los órganos de los sentidos (gusto, vista, olfato y tacto). La prueba consiste en realizar un análisis cualitativo para verificar la apariencia visual, la textura, sabor y olor (Martín, 2016, p.3).

##### *2.1.15.2 Características geométricas*

Dentro de los análisis que se deben realizar a las formas farmacéuticas solidas orales se encuentran las características geométricas como la altura y marcas al igual que el diámetro.

##### *2.1.15.3 Dureza*

También llamado fuerza de rotura, se define como la resistencia de un material a ser rayado, dañado o penetrado por otro material distinto a su naturaleza. Es un parámetro importante en el análisis de control de calidad para formas farmacéuticas sólidas orales ya que un grado incorrecto de dureza podría afectar las propiedades de disolución del medicamento haciendo que la liberación del principio activo sea demasiado rápida o a su vez demasiado lenta (SCI, 2019).



#### *2.1.15.4 Friabilidad*

Se describe como la reducción de masa del producto farmacéutico sólido oral al ser sometido a un esfuerzo mecánico durante un proceso de manipulación al momento de ser empaquetados y transportados por esta razón deben de tener suficiente resistencia mecánica para llegar al consumidor en óptimas condiciones de fabricación (MICROCAYA, 2016).

#### *2.1.15.5 Uniformidad de unidades de dosificación*

Se desarrolla mediante los tipos de ensayos: Uniformidad de contenido y Uniformidad de peso. Se aplican principalmente en medicamentos sólidos orales como cápsulas o tabletas y se define como el grado de homogeneidad en la cantidad de principio activo de las unidades de dosificación con el fin de medir la variabilidad en el proceso de manufactura del medicamento (Pérez et al., 2014, p.8).

#### *2.1.15.6 Desintegración*

La prueba de desintegración tiene como propósito determinar si las formas farmacéuticas de comprimidos o cápsulas se disgrega dentro del rango de tiempo definido y en las condiciones experimentales del ensayo. Esta prueba no garantiza una disolución completa del fármaco y se la lleva a cabo siguiendo los lineamientos de las pruebas y determinaciones físicas <701> DESINGRACIÓN que se describen en la Farmacopea de los Estados Unidos USP 44 (USP, 2021, pp. 6993-96).

#### *2.1.15.7 Disolución*

Previo a la ejecución de la prueba, se debe preparar un Estándar secundario USP. Este ensayo, se realiza a los medicamentos en presentación de sólidos orales como las tabletas y cápsulas. Es una prueba que permite identificar si el principio activo se disuelve al menos en la cantidad mínima de aceptación, en un tiempo establecido y a cierto pH. Dependiendo el aparato que describa la Farmacopea, se utilizará el equipo para disolución de medicamentos (aparato 1: canastas o el aparato 2: paletas) (USP, 2021, pp. 6448-50).

### **2.1.16 Perfil de disolución**

Es considerado un método *in vitro* que evalúa la biodisponibilidad farmacéutica de un medicamento genérico frente a un medicamento patente, además, permite identificar el orden de cinética, plazo de tiempo y la constante de velocidad de un fármaco para que este alcance una disolución óptima.

Más allá de demostrar una intercambiabilidad farmacéutica, las pruebas del perfil de disolución nos permiten examinar si se ha hecho algún cambio al momento de modificar alguna formulación o bien comprobar la exención en un medicamento a dosis bajas (Hernández, 2019, p. 6).

### **2.1.17 Comparación de perfiles de disolución**

#### **2.1.17.1 Modelo dependiente**

Son los diferentes modelos de cinética de liberación a los que puede ajustarse los fármacos.

- **Cinética o ecuación de orden cero**

La cinética de orden cero es utilizada cuando se desea conocer y controlar la liberación del fármaco siendo la velocidad con la que transcurre independiente de la concentración de disolución de un medicamento, también es empleada cuando el principio activo tiene una liberación muy lenta.

- **Cinética de primer orden**

A diferencia del anterior modelo, la velocidad con la que transcurre la liberación es dependiente a la concentración del medicamento evidenciando una disminución en la velocidad de disolución en el transcurso del tiempo.

- **Cinética de raíz cúbica**

Cinética de raíz cúbica o Cinética de Hixson y Crowell es un modelo matemático encargado de verificar la cantidad de soluto disponible en la disolución, por lo tanto, establece que, el área en la cual se encuentra la partícula es directamente proporcional a la raíz cubica del volumen que

ocupa, es así como, la liberación del fármaco es dependiente de la velocidad de disolución de cada partícula.

- **Cinética de raíz cuadrada**

Es un proceso que se desarrolla de manera empírica para conocer la liberación del medicamento y su solubilidad en agua como también de aquellos que no la tienen de tal forma que cumpla con la ley de Fick.

- **Función de Weibull**

La ecuación que rige el modelo Weibull expresa la fracción del fármaco acumulado, la misma que se ajusta al proceso de disolución y liberación, comúnmente esta función se aplica en curvas de calibración destinadas para este tipo de estudio.

Los modelos matemáticos anteriormente mencionados utilizan el criterio de información Akaike (AIC) el cual pertenece a una medida de calidad relativa para cierto conjunto de datos. La importancia de este criterio se basa en seleccionar el modelo con mayor verosimilitud alcanzada en valores mínimos de ajuste para los datos establecidos, si bien, un mayor ajuste al modelo no significa que este sea real o definitivo más bien es aquel que mejor se adapta entre los modelos propuestos para el estudio (Costa et al., 2001, pp.123-133).

#### *2.1.17.2 Modelo independiente*

Es considerado el modelo más común para realizar comparaciones de los perfiles de disolución, se lleva a cabo calculando el factor de diferencia (f1) y el factor de similitud (f2).

Si el principio activo presentara una disolución mayor al 85 % en un tiempo de 15 minutos, los perfiles de disolución se consideran como similares sin aplicar los métodos de comparación.

- **Factor de diferencia (f1)**

Es la diferencia de la medida de error relativo entre dos curvas (medicamento genérico - comercial) en cada punto de muestreo. Lo ideal es conseguir un valor cercano a 0 lo que indicaría que las dos curvas en comparación son iguales. Sin embargo, el rango de aceptación se encuentra entre 0 a 15.

- **Factor de similitud (f2)**

Es la variación logarítmica de la sumatoria del error al cuadrado y la similitud presentada en la disolución entre el medicamento genérico y comercial. Un valor de 100 da a entender que los perfiles en comparación son iguales siendo esto lo ideal, pero se considera aceptable si se encuentra entre un rango de 50 a 100 (CDER, 2018).

#### **2.1.18 Legislación**

El presente trabajo experimental, utilizó las siguientes fuentes de información como fundamento legal:

- Publicación del Orange Book denominada “*Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations*” (Medicamentos Aprobados con Evaluaciones de Equivalencia Terapéutica) en la cual se describe al medicamento de referencia o comparador MOBIC® (FDA, 2022).
- Instructivo externo titulado “Criterios y requisitos para demostrar bioequivalencia y biodisponibilidad, en los medicamentos de uso y consumo humano”, anexo 1; el apartado 4, expresa que, el medicamento comparador debe estar registrado y comercializado en el país para ser elegido como tal (ARCSA, 2021).
- Farmacopea de los Estados Unidos de América, 2021. Monografía Oficial de Meloxicam (tabletas), especifica las pruebas a realizar para identificar el contenido, calidad y pureza del principio activo (USP, 2021, p.493).

### ***2.1.19 Antecedentes de investigación***

Una evaluación acerca del uso clínico del Meloxicam en América latina realizada por Hernández en 2018 determina que, el meloxicam como parte de los AINES tiene una característica especial al tener mejor tolerancia gastrointestinal y una reducción significativa de efectos secundarios a diferencia de otros AINESs tradicionales como el diclofenaco o piroxicam. Además, se evidenció que tiene una mayor eficacia y seguridad para tratar la osteoartritis y la artritis reumatoide (Hernández et al., 2018, pp.16-17).

En Brasil, un estudio realizado por Silva en el año 2017 buscaba desarrollar y validar un método analítico para cuantificar el contenido declarado en las tabletas de meloxicam de 15mg. Además, de calcular los factores f1 y f2 para determinar si existía similitud entre los fármacos evaluados. De la investigación se concluyó que, el método analítico demostró ser efectivo para la cuantificación de meloxicam, de igual manera, los factores f1 y f2 mostraron similitud en las formulaciones de los productos genéricos frente al comercial (Silva, 2017, p.124).

Por otro lado, Robalino en 2013 realizó un estudio para establecer si los factores ambientales como la temperatura y humedad influía en el almacenamiento del medicamento Meloxicam en una concentración de 15 mg al igual que comparó los perfiles de disolución. Tomó como referencia las ciudades de Quito y Macas señalando que las condiciones ambientales afectan a la calidad del medicamento, sin embargo, casi todos los medicamentos en estudio cumplieron con los parámetros de calidad descritos en la Farmacopea USP 32 a excepción de un medicamento multifuente X (Robalino, 2013, p.121).

Un estudio realizado por Flores en 2012 utilizó 3 marcas de medicamentos genéricos con principio activo Meloxicam comercializados en el país. Fueron utilizados como comparadores para desarrollar un nuevo comprimido en el laboratorio NeoFármaco del Ecuador. Concluyeron que, la calidad en comparación con las tres existentes en el mercado farmacéutico fue óptima con las especificaciones y parámetros de dureza, variación de peso, desintegración, friabilidad, valoración de principio activo, disolución y uniformidad de contenido (Flores, 2012, p.14).

## CAPÍTULO III

### 3. MARCO METODOLÓGICO

#### 3.1 Enfoque y diseño de la investigación

La presente investigación es experimental, con un enfoque cuantitativo, dado que, para llevarla a cabo se requiere de la recolección de datos para probar la hipótesis planteada; transversal y comparativo, esto basado en que se requiere realizar pruebas a nivel de laboratorio para evaluar la equivalencia farmacéutica *in vitro* de Meloxicam (15 mg) en fármacos genéricos frente al comercial Mobic® utilizando métodos analíticos, será de tipo transversal por la recolección de datos en un período de tiempo determinado y comparativo porque se establecerá la equivalencia *in vitro* del producto genérico frente al innovador.

#### 3.2 Población y muestra

##### 3.2.1 Población

La población de estudio serán los fármacos disponibles en el mercado de la ciudad de Riobamba que contengan como principio activo Meloxicam (15 mg).

##### 3.2.2 Muestra

Se seleccionaron cuatro laboratorios farmacéuticos que comercializan el medicamento en Ecuador con el principio activo Meloxicam de 15 mg, tres de ellos registrados como medicamentos genéricos (MINTLAB, ECUAGEN y MK) y el medicamento de referencia o el comercial bajo el nombre de Mobic® comercializado por la empresa BOEHRINGER INGELHEIM.

Las formas farmacéuticas sólidas orales antes mencionadas de los diferentes laboratorios fueron nombradas con el siguiente código:

- Mobic® (BOEHRINGER INGELHEIM) → MC
- Meloxicam (MINTLAB) → MG1
- Meloxicam (ECUAGEN) → MG2
- Meloxicam (MK) → MG3

### 3.2.3 Criterios de inclusión

- Lotes de fármacos genéricos que contengan Meloxicam en una concentración de 15 mg y Mobic® que se encuentren vigentes y dentro del período de vida útil para su consumo en Ecuador.
- Formas farmacéuticas sólido oral.
- Medicamentos sin recubrimiento entérico.

### 3.2.4 Criterios de exclusión

- Lotes de fármacos genéricos expendidos en Ecuador que contengan Meloxicam en una concentración de 15 mg y Mobic® que se encuentren próximos a caducar o caducados.
- Medicamentos con recubrimiento entérico.
- Formas farmacéuticas líquidos orales, emulsiones, cápsulas blandas, grageas, comprimidos de liberación prolongada, etc.
- Comprimidos sin buenas características físicas y químicas.
- Medicamentos con envases primarios y secundarios en malas condiciones.

## 3.3 Variables

### 3.3.1 Variable dependiente

Las variables de carácter dependiente utilizadas en el estudio se describen en la tabla 1-3.

**Tabla 1-3:** Variables dependientes.

VARIABLES	CONCEPTO	INDICADORES
Dureza.	Resistencia a la fractura.	Kilopondios (kp).
Friabilidad.	Reducción de masa debido a un esfuerzo mecánico.	Porcentaje (%).
Uniformidad de contenido.	Valoración individual de las tabletas.	Porcentaje (%).
Desintegración.	Tiempo que tardan los comprimidos en desintegrarse.	Unidad de tiempo.

Ensayo de disolución.	Cantidad de principio activo presente en la disolución.	mg de Meloxicam calculado en porcentaje de disolución (%).
Modelos dependientes	Son los diferentes modelos de cinética de liberación a los que puede ajustarse los fármacos.	Modelos de: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Orden cero.</li> <li>- Primer orden.</li> <li>- Raíz Cúbica</li> <li>- Raíz cuadrada</li> <li>- Función de Weibull</li> </ul>
Factor de diferencia (f1).	Es la diferencia de la medida de error relativo entre dos curvas (medicamento genérico - comercial) en cada punto de muestreo.	Porcentaje (%).
Factor de similitud (f2).	Es la variación logarítmica de la sumatoria del error al cuadrado y la similitud presentada en la disolución entre el medicamento genérico y comercial.	Porcentaje (%).

Realizado por: Romero, Jariel, 2022.

### 3.3.2 Variable independiente

En la tabla 2-3 se describen las variables independientes empleadas en el estudio.

**Tabla 2-3:** Variables independientes.

VARIABLES	CONCEPTO	INDICADORES
Lotes	Número de medicamentos pertenecientes a una misma línea de fabricación.	Código de identificación presente en el empaque primario.
Comprimidos de las diferentes casas comerciales.	Establecimientos de fabricación, empaque y comercialización de productos farmacéuticos.	Laboratorios farmacéuticos que lo producen.

Realizado por: Romero, Jariel, 2022.



### **3.4 Materiales, equipos y reactivos**

#### **3.4.1 *Materiales***

- Pera de succión.
- Pipeta volumétrica: 1ml, 5 ml, 10 ml.
- Balón de aforo: 50 ml, 100 ml, 1 000 ml, 2 000 ml.
- Vaso de precipitación: 25 ml, 50ml, 100 ml, 1 000 ml.
- Probeta de 250 ml, 500 ml, 1 000 ml.
- Varilla de agitación.
- Cepillo para tubos.
- Gradilla.
- Termómetro.
- Mortero y pistilo.
- Papel filtro.
- Papel aluminio.
- Embudos.
- Espátula.
- Cubeta de Quarzo.

#### **3.4.2 *Equipos***

- Balanza analítica Radwag.
- Balanza analítica artorius BP 210S.
- Espectrofotómetro GENESYS 10S UV-VIS.
- Baño María.
- pHmetro OAKTON pH 700.
- Durómetro Pharma Test.
- Friabilizador FTV-2.
- Desintegrador Hanson Research.
- Disolutor Vankel 6000.

### 3.4.3 Reactivos

- Agua destilada.
- Jabón líquido.
- Medicamento comercial Mobic® 15 mg.
- Medicamento genérico MINTLAB 15 mg.
- Medicamento genérico ECUAGEN 15 mg.
- Medicamento genérico MK 15 mg.
- Estándar secundario de Meloxicam.
- Hidróxido de sodio.
- Fosfato monobásico de potasio.

### 3.4.4 Métodos, técnicas e instrumentos de investigación

Los ensayos, equipos y número de tabletas utilizadas en la práctica, se detallan en la tabla 3-3.

**Tabla 3-3:** Metodología aplicada, equipos y número de tabletas por ensayo.

	<b>ENSAYOS</b>	<b>EQUIPOS</b>	<b># DE TABLETAS EMPLEADAS POR ENSAYO</b>
<b>Metodología aplicada</b>	Características organolépticas		10 comprimidos
	Características geométricas	<ul style="list-style-type: none"><li>• Durómetro Pharma Test.</li></ul>	20 comprimidos
	Friabilidad	<ul style="list-style-type: none"><li>• Friabilador FTV-2.</li><li>• Balanza analítica sartorius BP 210S.</li></ul>	
	Dureza	<ul style="list-style-type: none"><li>• Durómetro Pharma Test.</li></ul>	6 comprimidos
	Uniformidad de unidades de dosificación	<ul style="list-style-type: none"><li>• Espectrofotómetro GENESYS 10S UV-VIS.</li><li>• Balanza analítica Radwag.</li></ul>	30 comprimidos
	Desintegración	<ul style="list-style-type: none"><li>• Desintegrador Hanson Research.</li></ul>	18 comprimidos

		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cronómetro.</li> </ul>	
	Disolución	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Disolutor Vankel 6000.</li> <li>• PHmetro OAKTON pH 700.</li> <li>• Baño maría.</li> <li>• Cronómetro.</li> </ul>	12 comprimidos

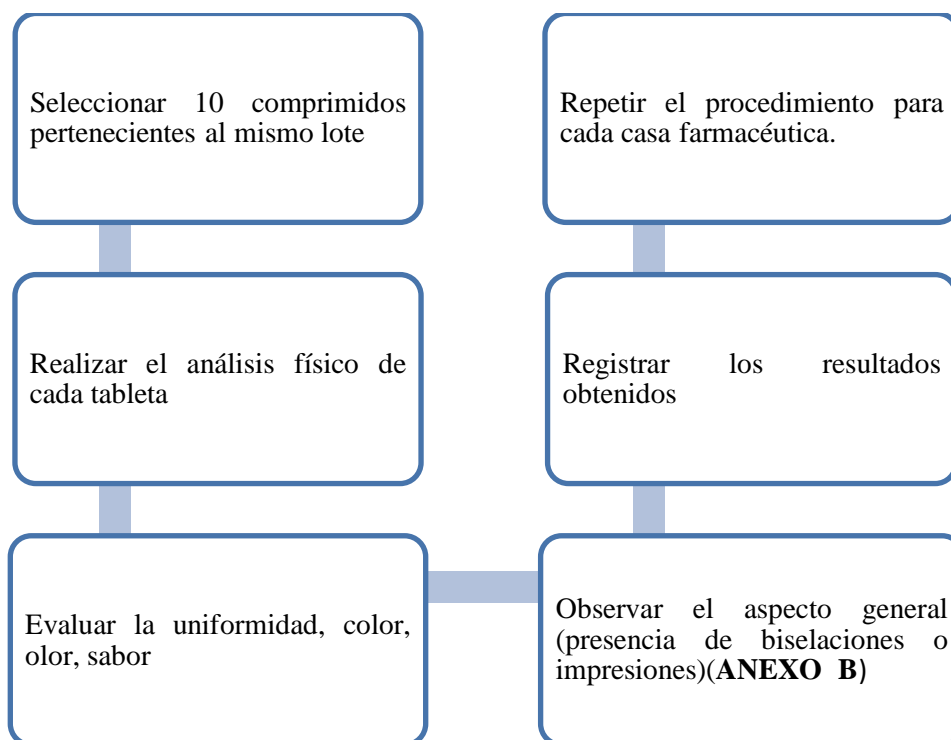
Realizado por: Romero, Jariel, 2022.

### 3.4.5 Determinación de control de calidad

Los ensayos contemplados en la Farmacopea 44 para las tabletas que contienen principio activo Meloxicam 15 mg de marcas genéricas y comerciales se describen a continuación:

#### 3.4.5.1 Determinación de las Características Organolépticas

Para iniciar la prueba se verificó el cumplimiento de los criterios de inclusión de las tabletas. Posteriormente, se realizó la determinación de las características organolépticas como se detalla en la ilustración 1-3.

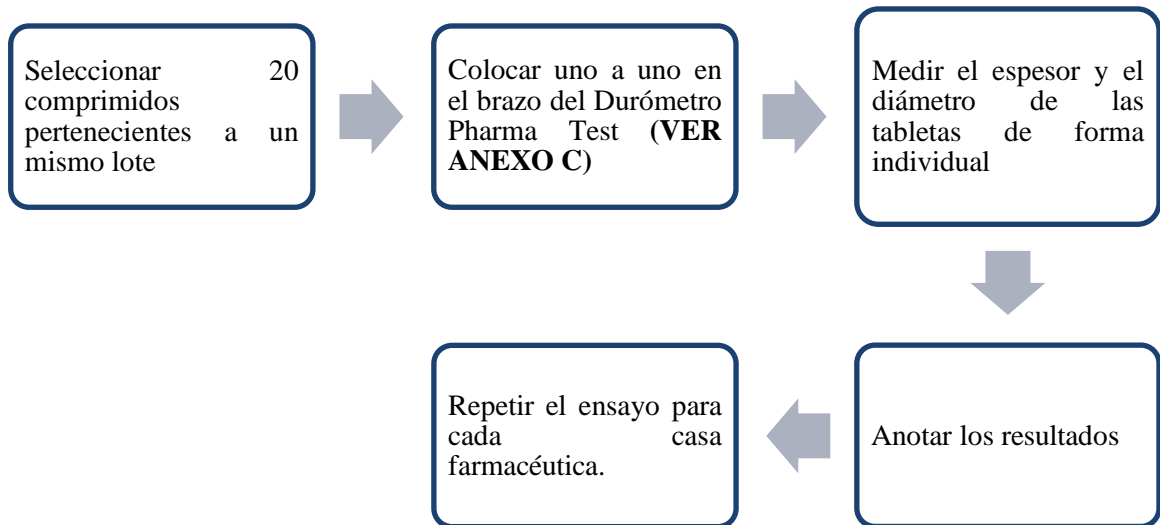


**Ilustración 1-3:** Procedimiento del ensayo de las características organolépticas.

Realizado por: Romero, Jariel, 2022.

### 3.4.5.2 Determinación de las Características Geométricas

La determinación del espesor y diámetro se describe a continuación en la ilustración 2-3.

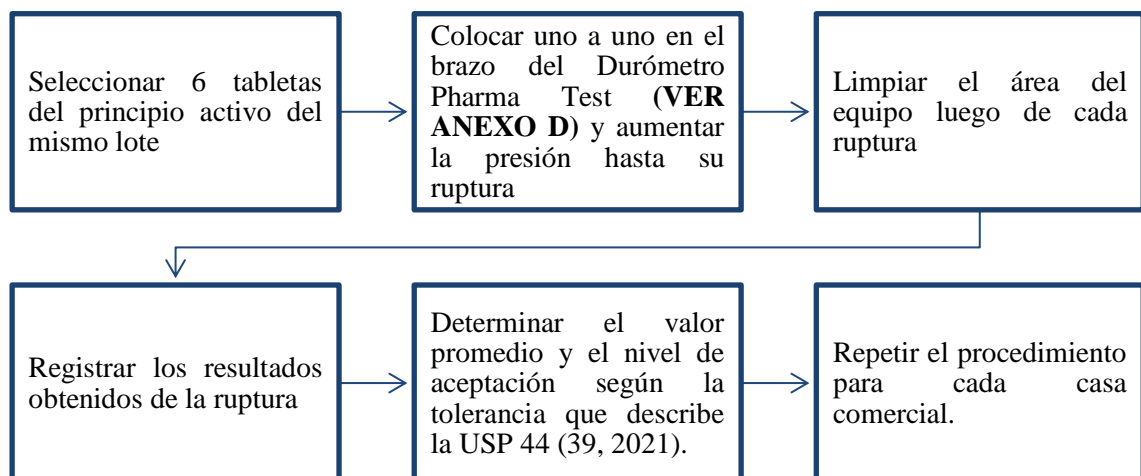


**Ilustración 2-3:** Procedimiento del ensayo de espesor y diámetro.

**Realizado por:** Romero, Jariel, 2022.

### 3.4.5.3 Determinación de Dureza

La ilustración 3-3 describe el proceso que se llevó a cabo para la determinación del ensayo de dureza.



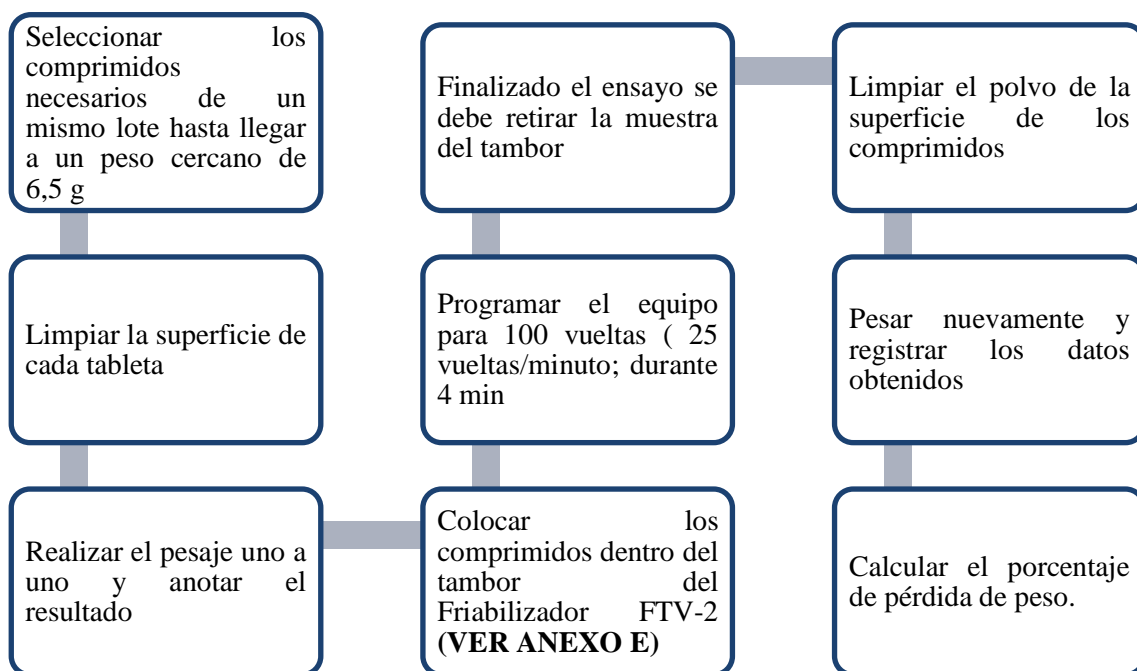
**Ilustración 3-3:** Procedimiento del ensayo de dureza.

**Fuente:** USP, 2021, p.1096.

**Realizado por:** Romero, Jariel, 2022.

### 3.4.5.4 Determinación de Friabilidad

El ensayo se llevó a cabo utilizando la metodología descrita en la ilustración 4-3.



**Ilustración 4-3:** Procedimiento del ensayo de friabilidad.

**Fuente:** USP, 2021, p.1095.

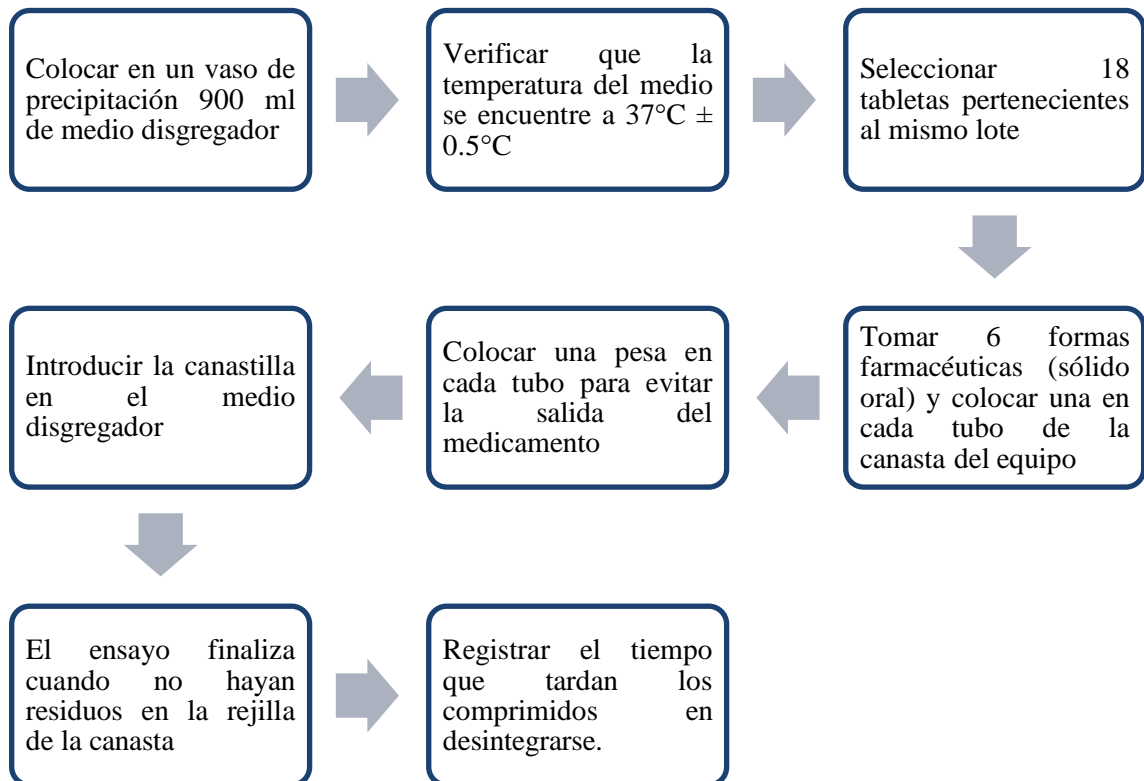
**Realizado por:** Romero, Jariel, 2022.

Para la determinación del porcentaje de pérdida de peso se emplea la siguiente fórmula:

$$\text{Friabilidad} = \frac{\text{Peso inicial} - \text{Peso final}}{\text{Peso inicial}} \times 100$$

### 3.4.5.5 Ensayo de Desintegración

Previo al análisis del ensayo, se verificó que el baño maría del Desintegrador Hanson Research (**VER ANEXO G**) se encuentre a  $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ , posterior a ello, se realizó la prueba según como lo describe la ilustración 5-3.



**Ilustración 5-3:** Procedimiento del ensayo de desintegración.

**Fuente:** USP, 2021, pp.6993-96.

**Realizado por:** Romero, Jariel, 2022.

### 3.4.5.6 Ensayo de Disolución

Para el ensayo de disolución, es necesario tener en cuenta las condiciones de operación (tabla 4-3), según como menciona la monografía de la USP 44.

**Tabla 4-3:** Condiciones de operación para el ensayo de disolución.

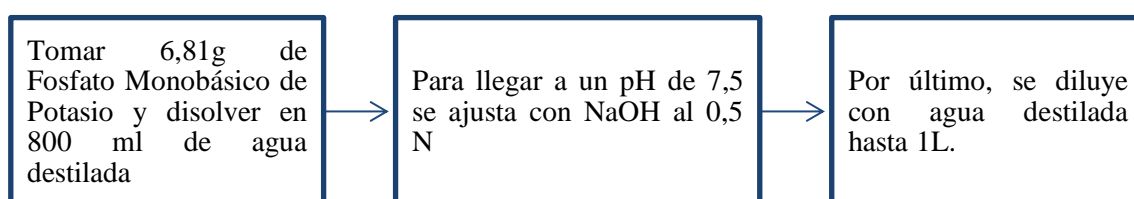
<b>Equipo</b>	Aparato II (paletas)
<b>Velocidad de agitación</b>	75 rpm
<b>Temperatura</b>	37°C ± 0,5 °C
<b>Tiempo del ensayo</b>	30 min
<b>Medio de disolución</b>	Buffer fosfato pH 7,5
<b>Volumen de disolución</b>	900 ml

Fuente: USP, 2021, p.497.

Realizado por: Romero, Jariel, 2022.

- **Preparación del Buffer fosfato pH 7,5:**

La preparación del Buffer fosfato pH 7,5 se llevó a cabo según lo descrito en la ilustración



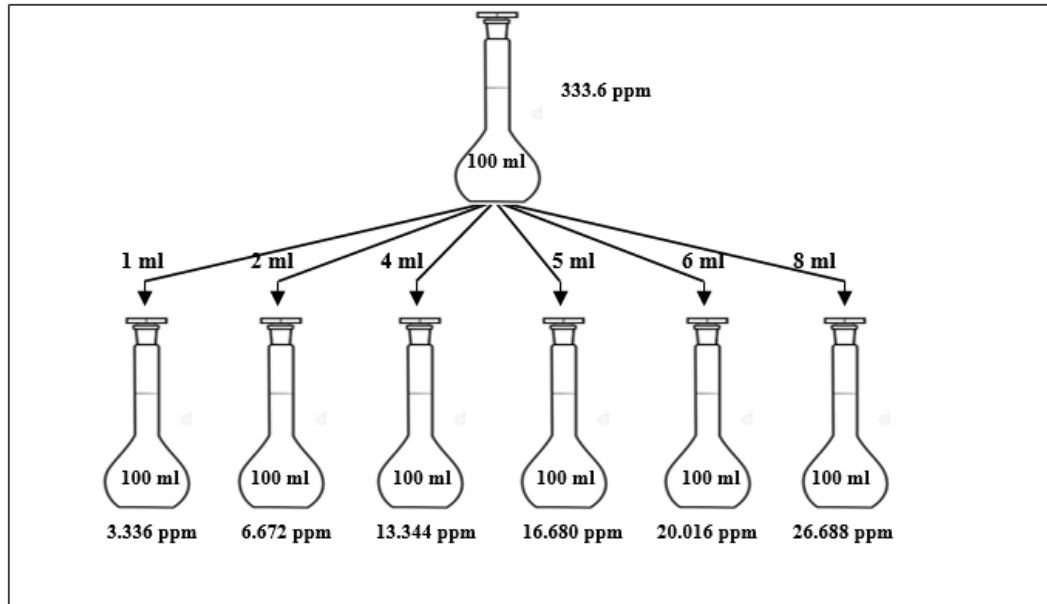
**Ilustración 6-3:** Preparación del Buffer fosfato pH 7,5.

Fuente: USP, 2021, p.497.

Realizado por: Romero, Jariel, 2022.

- **Preparación de las diluciones del estándar:**

Para la preparación de las diluciones del estándar de Meloxicam se tomó en cuenta el porcentaje de pureza el cual es de 99.82%, se realizaron los cálculos correspondientes para compensar el peso real del estándar. A partir de las diluciones obtenidas en la ilustración 7-3 se construyó la curva de calibración.

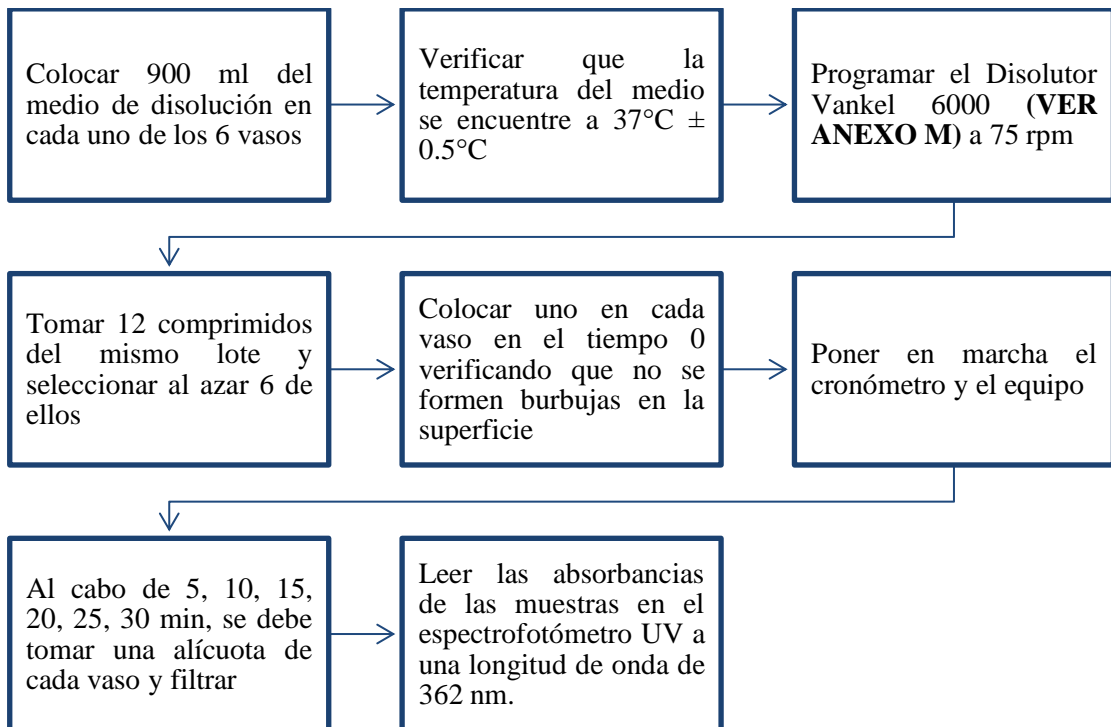


**Ilustración 7-3:** Preparación de las diluciones del estándar.

Realizado por: Romero, Jariel, 2022.

- **Preparación de la muestra:**

En la ilustración 8-3 se detalla la preparación de la muestra de Meloxicam según la monografía de la USP 44.



**Ilustración 8-3:** Procedimiento del ensayo de disolución.

Fuente: USP, 2021, p.497.

Realizado por: Romero, Jariel, 2022.



Con los datos obtenidos se calcula el porcentaje de disolución aplicando la siguiente fórmula:

$$\frac{Abs\ M}{Abs\ St} \times C_s \times V \times \frac{100}{L} = \%$$

Donde:

**Abs M**= Absorción de la muestra.

**Abs St**= Absorción del estándar.

**C<sub>s</sub>**= Concentración del estándar.

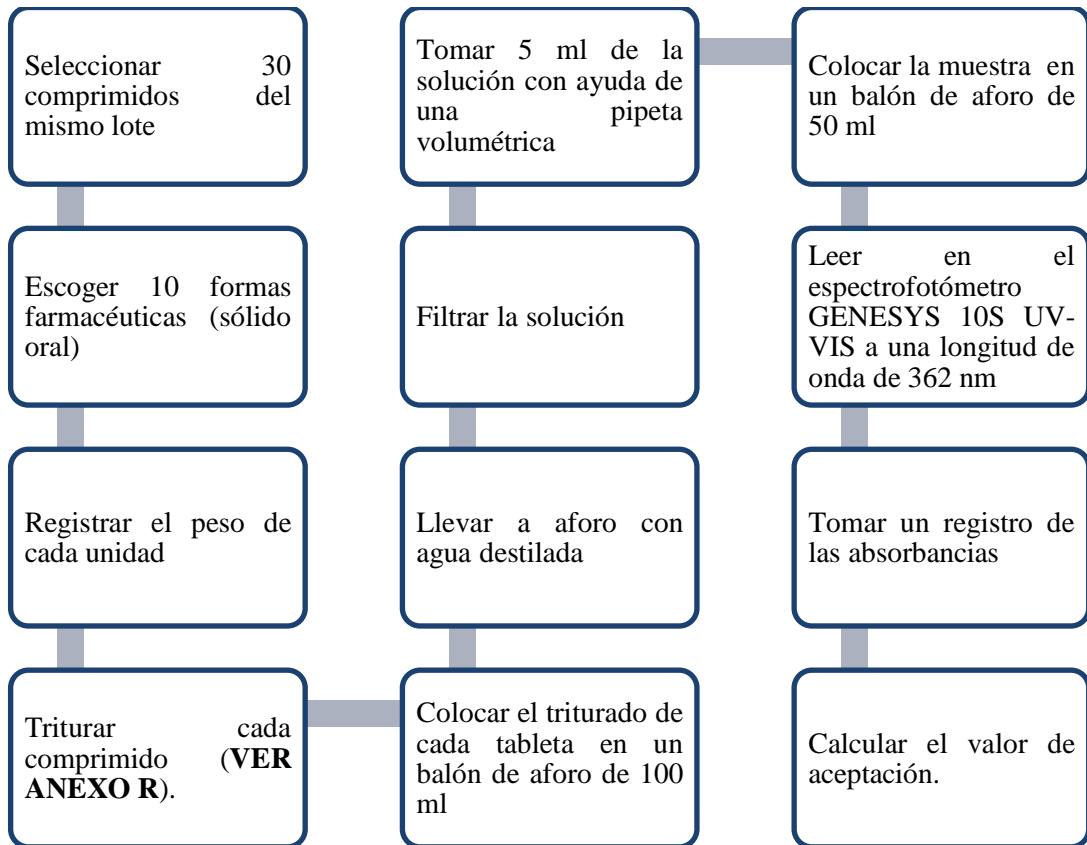
**V**= Volumen del medio (900 mL).

**L**= cantidad declarada (mg/ tab).

**Tolerancia:** Según la cantidad declarada de Meloxicam, no menos de 70% (Q) debe estar disuelto en 30 minutos (USP, 2021, p.497).

### 3.4.5.7 Uniformidad de Unidades de Dosificación

El ensayo se realizó mediante uniformidad de contenido (UC) como se describe a continuación en la ilustración 9-3.



**Ilustración 9-3:** Procedimientos del ensayo de Uniformidad de Contenido.

**Fuente:** USP, 2021, pp. 7239-42.

**Realizado por:** Romero, Jariel, 2022.

Calcular el valor de aceptación utilizando la siguiente fórmula:

$$| M - \bar{X} | + ks$$

Donde:

$\bar{X}$ = el promedio de los contenidos individuales expresados en %

**k**= constante de aceptación si

**n**= 10, entonces el valor de **k**= 2,4

**n**= 30, entonces el valor de **k**= 2,0

**s**= desviación estándar

**M (caso 1)** = se aplica cuando  $T \leq 101,5$

Valor de referencia:

Si  $98,5\% \leq \bar{X} \leq 101,5\%$ , entonces;  $M = \bar{X} (AV = ks)$

Si  $\bar{X} < 98,5\%$ , entonces;  $M = 98,5\%$

Si  $\bar{X} > 101,5\%$ , entonces;  $M = 101,5\%$

**M (caso 2)** = se aplica cuando  $T > 101,5$

Valor de referencia:

Si  $98,5\% \leq \bar{X} \leq T$ , entonces;  $M = \bar{X}$

Si  $\bar{X} < 98,5\%$ , entonces;  $M = 98,5\%$

Si  $\bar{X} > T$ , entonces;  $M = T\%$

**Valor de aceptación (AV):** Para el criterio de aceptación, se considerará que el valor de AV como resultado de los 10 comprimidos que se utilizaron es menor o igual a  $L1:15,0$ . Si el valor es mayor a  $L1$  se deberá analizar 20 comprimidos más para posteriormente realizar el cálculo de AV. El criterio se cumple, siempre y cuando el valor de Unidad de Contenido sea menor de  $[1 - (0,1) (L2)]M$  ni ser mayor de  $[1 + (0,01) (L2)]M$ .

### 3.4.6 Perfil de disolución

Para realizar la construcción de los perfiles de disolución, es necesario tener en cuenta las condiciones experimentales descritas en la tabla 4-3.

**Tabla 4-3:** Condiciones de operación para el perfil de disolución.

<b>Equipo</b>	Aparato II (paletas)
<b>Velocidad de agitación</b>	75 rpm
<b>Temperatura</b>	37°C ± 0,5 °C
<b>Tiempo del ensayo</b>	30 min
<b>Medio de disolución</b>	Buffer fosfato pH 7,5
<b>Volumen de disolución</b>	900 ml

Fuente: USP, 2021, p. 497.

Realizado por: Romero, Jariel, 2022.

A diferencia del ensayo de disolución, en esta prueba se toman las diferentes alícuotas en los tiempos: 1,3,5,7,10,13,15,20,25,30 minutos, se filtran y se leen en el espectrofotómetro UV a una longitud de onda de 362 nm. Luego, se debe calcular la cantidad de Meloxicam liberado en cada punto de muestreo, para lo cual se emplea la ecuación de la recta provista por la curva de calibración del estándar de Meloxicam a partir de las diluciones de la ilustración 9-3.

Por último, se debe construir los perfiles de disolución con los resultados obtenidos aplicando un análisis estadístico del modelo dependiente e independiente.

#### 3.4.6.1 Aplicación del modelo dependiente

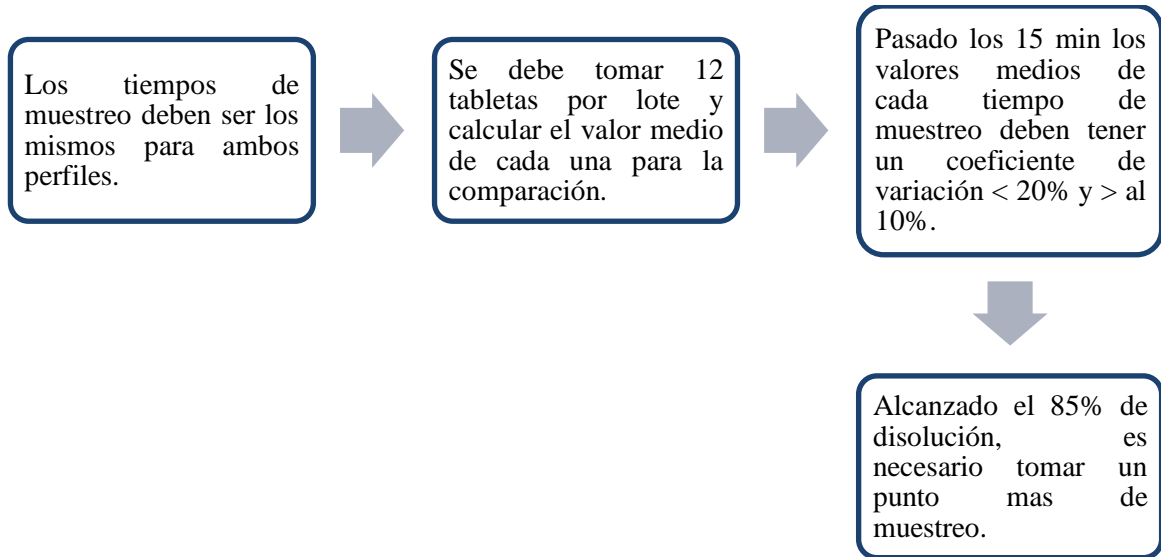
Para conocer la cinética de liberación del fármaco, se aplica el modelo cinético que mejor se adapte a las formas farmacéuticas sólidos orales empleadas en el estudio, utilizando las siguientes ecuaciones matemáticas:

- Cinética o ecuación de orden cero
- Cinética de primer orden
- Cinética de raíz cúbica
- Cinética de raíz cuadrada
- Función de Weibull

### 3.4.6.2 Aplicación del modelo independiente

- **Comparaciones de los perfiles de disolución**

La ilustración 10-3 detalla las consideraciones a tomar en cuenta para la comparación de los perfiles de disolución.



**Ilustración 10-3:** Consideraciones para la comparación de perfiles de disolución

Fuente: CDER, 2018.

El cálculo para la comparación de los perfiles de disolución se realiza mediante la determinación del factor de similitud (f2) y el factor de diferencia (f1) aplicando las siguientes fórmulas:

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

Donde:

**n**= # de puntos de muestreo.

**R<sub>1</sub>**= cantidad acumulada disuelta del producto de referencia.

**T<sub>1</sub>**= cantidad acumulada disuelta del producto de prueba (medicamento genérico).

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

Donde:

**n**= # de puntos de muestreo.

**R<sub>1</sub>**= % de disolución del producto de referencia.

**T<sub>1</sub>**= % de disolución del producto de prueba (medicamento genérico).

## CAPÍTULO IV

### 4. ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS

#### 4.1 Resultados del Control de calidad

##### 4.1.1 Características Organolépticas

Luego de realizar el análisis organoléptico de 10 tabletas de Meloxicam 15 mg, se obtuvieron los resultados descritos en la tabla 1-4, lo que permitió identificar semejanzas o diferencias entre los productos de los diferentes laboratorios farmacéuticos con el medicamento de referencia (MG).

**Tabla 1-4:** Resultados de las características organolépticas.

LABORATORIOS FARMACÉUTICOS				
	MC	MG1	MG2	MG3
Color	Verde	Verde	Verde	Verde
Olor	Inodoro	Inodoro	Inodoro	Inodoro
Sabor	Amargo	Amargo	Amargo	Amargo
Aspecto	Uniforme	Uniforme	Uniforme	Uniforme
Superficie	Plano cóncavo	Biconvexas	Biconvexas	Biconvexas
Bordes	Lisos	Lisos	Lisos	Lisos

**Realizado por:** Romero, Jariel, 2022.

En la tabla 9-4, se observa que los comprimidos presentaron características óptimas en cuanto a los parámetros físicos (color) y no presentaron olor, sin embargo, se evidenció sabor amargo, lo cual es una desventaja puesto que, podría afectar en la adherencia al tratamiento. Además, mostraron aspecto uniforme, bordes lisos y ranuras siendo este último útil para facilitar la deglución, con superficies biconvexas a excepción del medicamento comercial (MC) que posee una superficie plana cóncava (INFAC, 2021).

#### 4.1.2 Características Geométricas

En la tabla 2-4 se describen los resultados obtenidos para el ensayo de características geométricas.

**Tabla 2-4:** Resultados del ensayo de espesor y diámetro.

LABORATORIOS FARMACÉUTICOS				
	MC	MG1	MG2	MG3
$\bar{X}$ =Diámetro (mm)	12,74	14,79	11,89	13,24
Ds	0,03	0,03	0,02	0,01
	✓	✓	✓	✓
$\bar{X}$ =Espesor (mm)	6,56	8,51	6,77	6,50
Ds	0,07	0,02	0,02	0,01
	✓	✓	✓	✓

✓ = cumple; ✗ = no cumple

Realizado por: Romero, Jariel, 2022.

Dentro de la especificación detallada por Ramos en 2018 se menciona que, la desviación estándar calculada del valor promedio de 20 tabletas debe estar entre  $\pm 5\%$ , los resultados del presente estudio evidencian que, tanto el diámetro como el espesor de los cuatro laboratorios farmacéuticos de principio activo Meloxicam 15 mg cumplen con este criterio lo cual indica un óptimo procesamiento de elaboración (Ramos, 2018, pp.15).

### 4.1.3 Dureza

El promedio de las 10 tabletas de Meloxicam 15 mg utilizadas para este ensayo, se describen en la tabla 3-4.

**Tabla 3-4:** Resultados del ensayo de dureza.

LABORATORIOS FARMACÉUTICOS				
	MC	MG1	MG2	MG3
$\bar{X}=D(Kp)$	6,53	5,23	7,35	6,40
Ds	0,07	0,06	0,11	0,03
	✓	✗	✓	✓

✓ = cumple; ✗ = no cumple

Realizado por: Romero, Jariel, 2022.

La USP 44 NF 39 menciona la tolerancia respecto a la fuerza de ruptura para comprimidos sin recubrimiento entérico, el cual debe estar entre 6-9 Kp, siendo este el rango de aceptación. 3 laboratorios farmacéuticos se encontraron dentro del parámetro de aceptación mientras que, MG1 presentó un valor inferior a los 6 Kp.

A diferencia de los resultados obtenidos por Robalino en 2013 todos los medicamentos del ensayo de dureza cumplieron con lo especificado, por ende, pueden resistir la manipulación, por transporte. También expone que, un valor menor al límite de aceptación es un factor clave de ruptura o agrietamiento causando una ineficacia en el tratamiento. Además, podría afectar a ensayos posteriores de calidad como friabilidad, tiempo de desintegración y perfil de disolución, siendo un factor clave de ruptura o agrietamiento causando una ineficacia en el tratamiento (Robalino, 2013, p.121).

#### 4.1.4 Friabilidad

En la tabla 4-4 se detallan los resultados obtenidos del cálculo de pérdida de peso aplicado a los 4 laboratorios farmacéuticos en estudio.

**Tabla 4-4:** Resultados del ensayo de friabilidad.

LABORATORIOS FARMACÉUTICOS				
	MC	MG1	MG2	MG3
F (%)	0,04	0,19	0,04	0,05
	✓	✓	✓	✓

✓ = cumple; ✗ = no cumple

**Realizado por:** Romero, Jariel, 2022.

El porcentaje de pérdida de peso para el ensayo de friabilidad que menciona la USP-44 NF 39 debe ser <1%, siendo este el valor de aceptación para tabletas sólidas orales. Como parte de los resultados se observa un cumplimiento en todas las marcas farmacéuticas, esto garantiza que las tabletas conservan su integridad a pesar de los movimientos y roces mecánicos que puedan sufrir al momento de su distribución.

#### 4.1.5 Uniformidad de contenido

Los valores del ensayo se encuentran descritos en la tabla 5-4, para lo cual se tomó el promedio de las valoraciones individuales de 10 comprimidos con principio activo Meloxicam 15 mg aplicadas a 4 laboratorio farmacéuticos.

**Tabla 5-4:** Resultados del ensayo de uniformidad de contenido.

LABORATORIOS FARMACÉUTICOS				
	MC	MG1	MG2	MG3
$\bar{X} = \% PA$	99,95	100,61	99,92	99,82
Ds	0,34	0,36	0,33	0,32
AV	0,82	0,86	0,79	0,77
	✓	✓	✓	✓

AV= Valor de Aceptación; ✓ = cumple; ✗ = no cumple

**Realizado por:** Romero, Jariel, 2022.



Teniendo en consideración el valor de aceptación (VA) el cual no debe ser mayor a 15% según lo mencionado en la Farmacopea 44 se evidencia que, todos los laboratorios farmacéuticos en estudio cumplieron con este criterio y lograron un óptimo resultado de calidad del principio activo sobre todo homogeneidad en el producto terminado puesto que, este ensayo permite comprobar si el principio activo se encuentra distribuido de manera equitativa en la tableta para así al momento de fracturar el comprimido, las dos partes tengan la misma cantidad declarada de medicamento.

#### 4.1.6 Desintegración

El ensayo se llevó a cabo tomando el promedio de los tiempos empleados de 6 tabletas de principio activo Meloxicam 15 mg como lo detalla la tabla 6-4.

**Tabla 6-4:** Resultados del ensayo de desintegración.

LABORATORIOS FARMACÉUTICOS				
	MC	MG1	MG2	MG3
$\bar{X}=T$ (min)	1,04	0,38	1,34	1,05
	✓	✓	✓	✓

✓ = cumple; ✗ = no cumple

**Realizado por:** Romero, Jariel, 2022.

Según las especificaciones de la USP 44 NF 39 los comprimidos deben desintegrarse completamente en un máximo de 30 min, este parámetro se cumple al no encontrarse restos de medicamentos en la rejilla de la canasta. Los medicamentos de los 4 laboratorios farmacéuticos utilizados para el ensayo obtuvieron una desintegración del 100%, dentro del tiempo establecido en la farmacopea, a pesar de que MG1 obtuvo una desintegración menor a un minuto, esto garantiza una velocidad de liberación y absorción ideal para el principio activo.

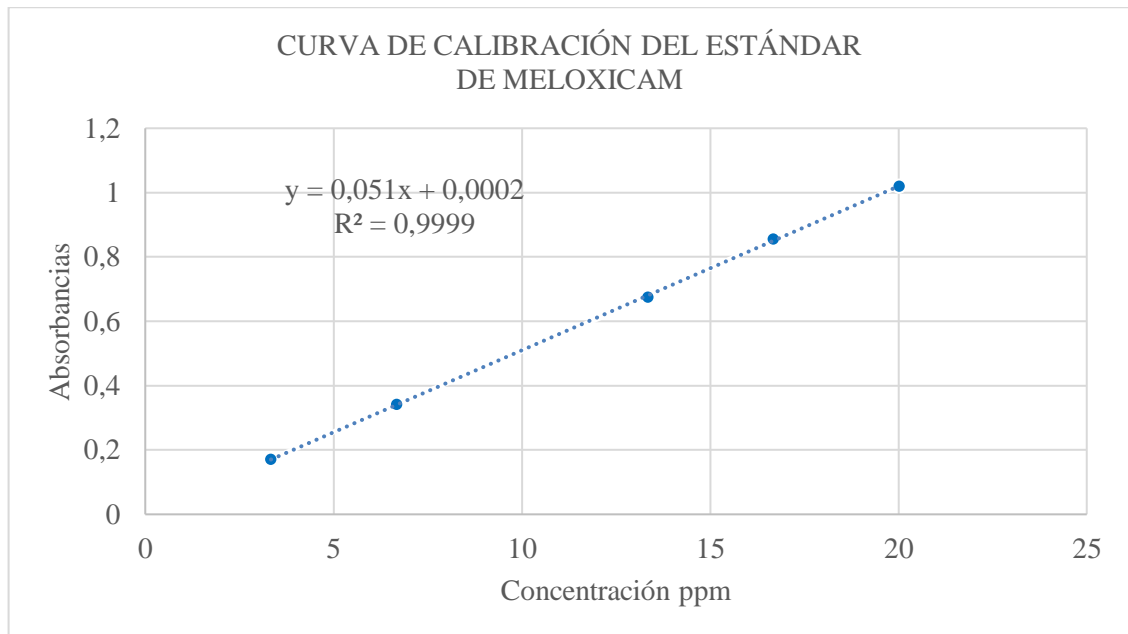
#### 4.1.7 Curva de calibración

A partir de los datos de 5 concentraciones (ppm) diferentes detalladas en la tabla 7-4 se obtuvo la ecuación de la curva de calibración para el estándar de Meloxicam con una pureza del 99,82%, en función de ello, se definió que el método analítico utilizado es lineal con absorbancias crecientes que van desde 0,171 a 1,020.

**Tabla 7-4:** Curva de calibración del estándar de Meloxicam

Estándar	Concentración (ppm)	Absorbancias (362 nm)
1	3,336	0,171
2	6,672	0,341
3	13,344	0,675
4	16,680	0,855
5	20,016	1,020

Realizado por: Romero, Jariel, 2022.



**Ilustración 1-4:** Confirmación de la linealidad del estándar de Meloxicam.

Realizado por: Romero, Jariel, 2022.

#### 4.1.8 Disolución

La disolución es considerada una de las pruebas de mayor importancia como comparador de biodisponibilidad en el SCB debido a que es extrapolado para su uso *in vivo*. Los resultados obtenidos de esa prueba se describen en la tabla 8-4.

**Tabla 8-4:** Resultados del ensayo de disolución.

LABORATORIOS FARMACÉUTICOS				
	MC	MG1	MG2	MG3
$\bar{X}=QT$ (%)	99,04	97,39	97,74	98,21
	✓	✓	✓	✓

✓ = cumple; ✗ = no cumple

**Realizado por:** Romero, Jariel, 2022.

La monografía de la USP 44 NF 39 para el principio activo Meloxicam indica que, no menos del 70% debe estar disuelto en un lapso de 30 minutos; tomando en cuenta este criterio, los 4 laboratorios farmacéuticos que fueron empleados en el estudio cumplieron con esta especificación, logrando una disolución cercana al 100% en el periodo de tiempo establecido. Sin embargo, no se puede deducir que los medicamentos genéricos sean similares o idénticos al innovador sin antes haber construido un perfil de disolución.

#### 4.1.9 Perfiles de disolución

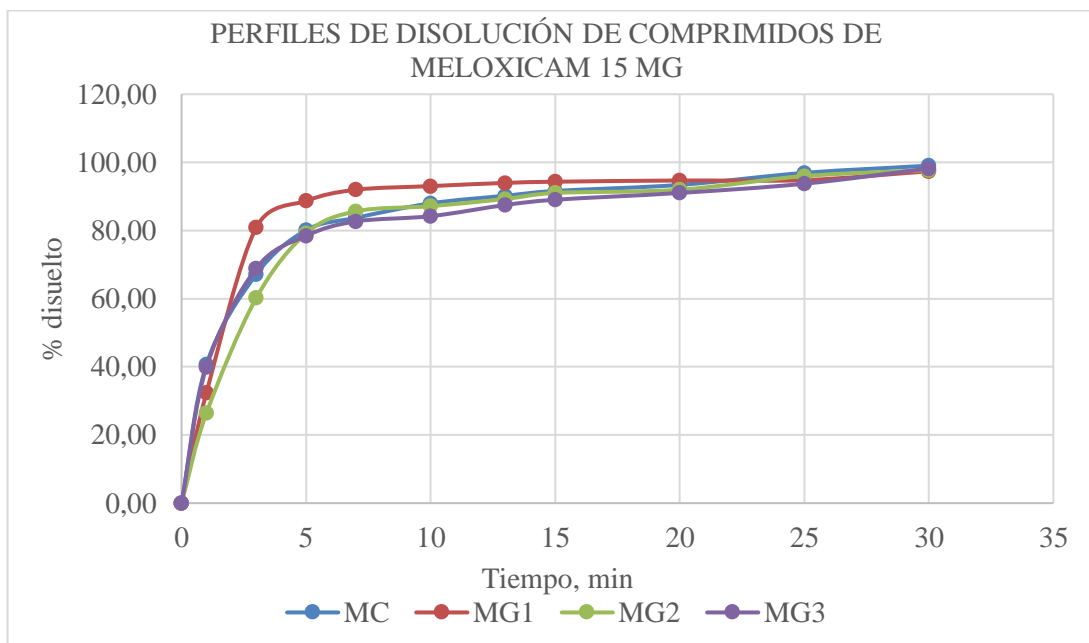
La construcción de los perfiles de disolución se ejecutó bajo los mismos términos experimentales para los 4 laboratorios farmacéuticos, se determinó la concentración de las muestras en cada punto de muestreo con ayuda de la curva de calibración del estándar de Meloxicam (Ilustración 1-4).

El % disuelto de los 4 laboratorios farmacéuticos disuelto en cada punto de muestreo de las tabletas de las diferentes marcas se detallan en la tabla 9-4.

**Tabla 9-4:** Porcentaje de Meloxicam liberado en cada punto de muestreo.

TIEMPO, MIN	% DISUELTO DE LOS LABORATORIOS FARMACÉUTICOS			
	MC	MG1	MG2	MG3
0	0,00	0,00	0,00	0,00
1	40,68	32,45	26,45	39,98
3	67,15	80,92	60,21	68,92
5	80,09	88,68	79,15	78,45
7	83,74	91,98	85,62	82,68
10	87,98	93,04	87,15	84,21
13	90,21	93,98	89,27	87,51
15	91,62	94,33	91,04	89,04
20	93,39	94,68	91,98	91,04
25	96,92	94,80	95,98	93,74
30	99,04	97,39	97,74	98,21

Realizado por: Romero, Jariel, 2022.



**Ilustración 2-4:** Perfiles de disolución de comprimidos de Meloxicam 15 mg.

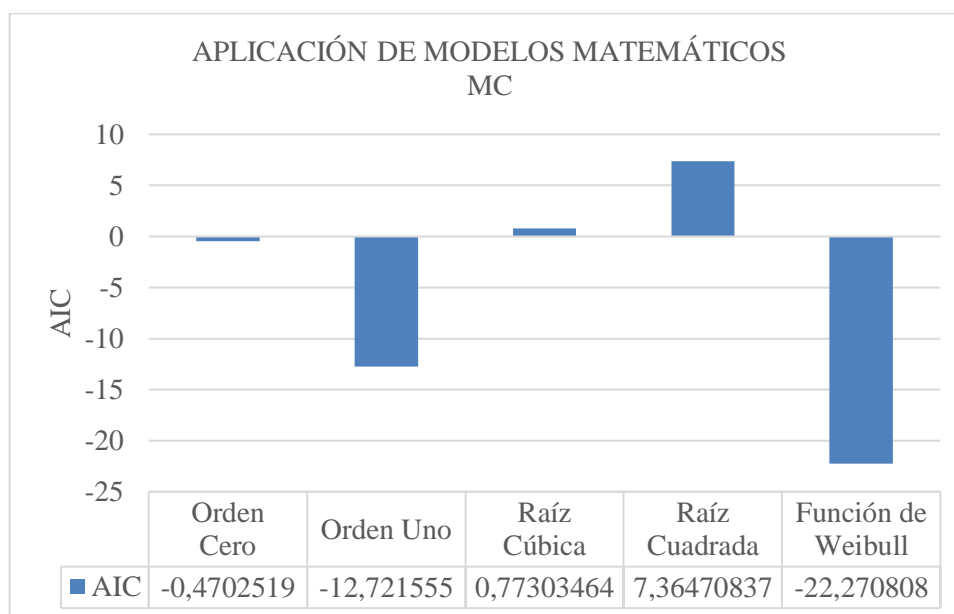
Realizado por: Romero, Jariel, 2022.

Como se observa en la ilustración 14-4 los perfiles de las tabletas de diferentes laboratorios farmacéuticos tienen un comportamiento similar en las condiciones propuestas, sin embargo, el perfil MG1 demostró una disolución mayor en los primeros 15 minutos a diferencia de las demás marcas incluyendo al innovador.

#### 4.1.10 Comparación de los perfiles de disolución

- **Aplicación del modelo dependiente para el medicamento comercial (MC)**

La aplicación del modelo dependiente permitió precisar el modelo matemático adecuado para el perfil de disolución del medicamento comercial (MC) como se observa en la ilustración 3-4.



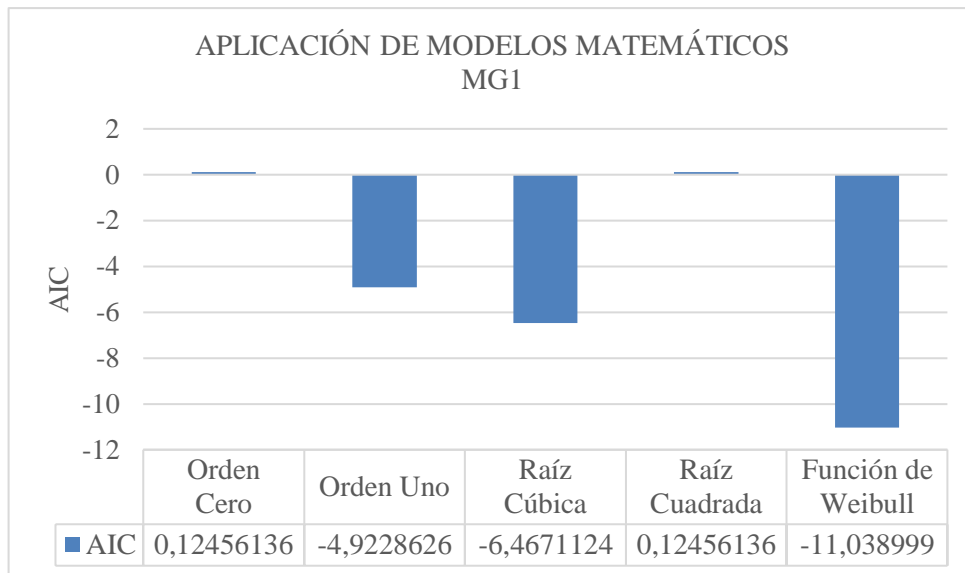
**Ilustración 3-4:** Ajuste de modelo matemático para el perfil de disolución MC

Realizado por: Romero, Jariel, 2022.

El modelo matemático que tuvo un mayor ajuste para el medicamento comercial Mobic® fue el modelo Weibull logrando un valor de AIC menor en comparación con los otros modelos.

- **Aplicación del modelo dependiente para el medicamento genérico (MG1)**

Se empleó 5 modelos matemáticos para verificar el de mayor ajuste al perfil de disolución del medicamento genérico (MG1) como se observa en la ilustración 4-4.



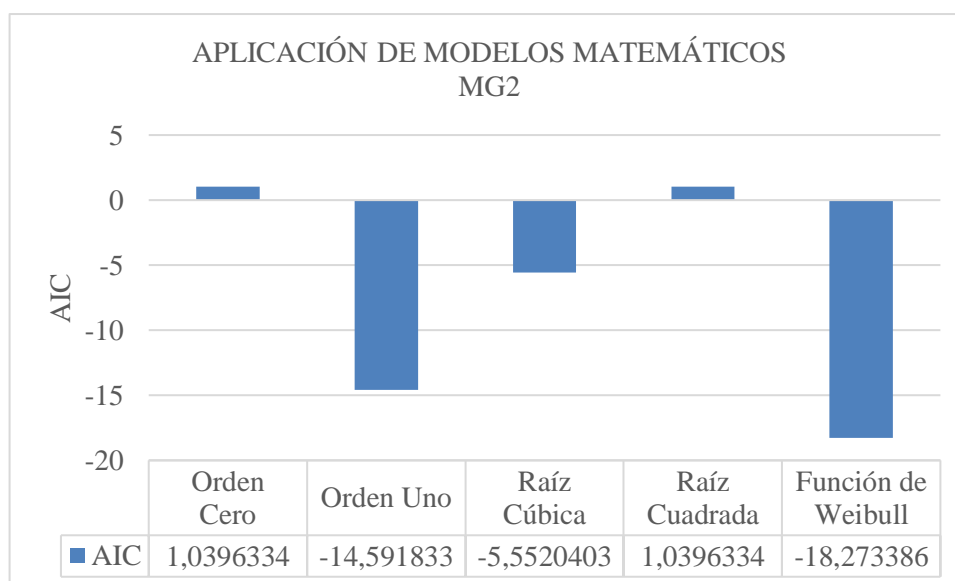
**Ilustración 4-4:** Ajuste de modelo matemático para el perfil de disolución MG1

**Realizado por:** Romero, Jariel, 2022.

El modelo matemático de mayor ajuste para el medicamento genérico MG1 fue el modelo Weibull alcanzando un valor de AIC menor a diferencia de los demás modelos.

- **Aplicación del modelo dependiente para el medicamento genérico (MG2)**

El modelo matemático con mayor correspondencia al perfil de disolución del medicamento genérico (MG2) se detalla en la ilustración 5-4.



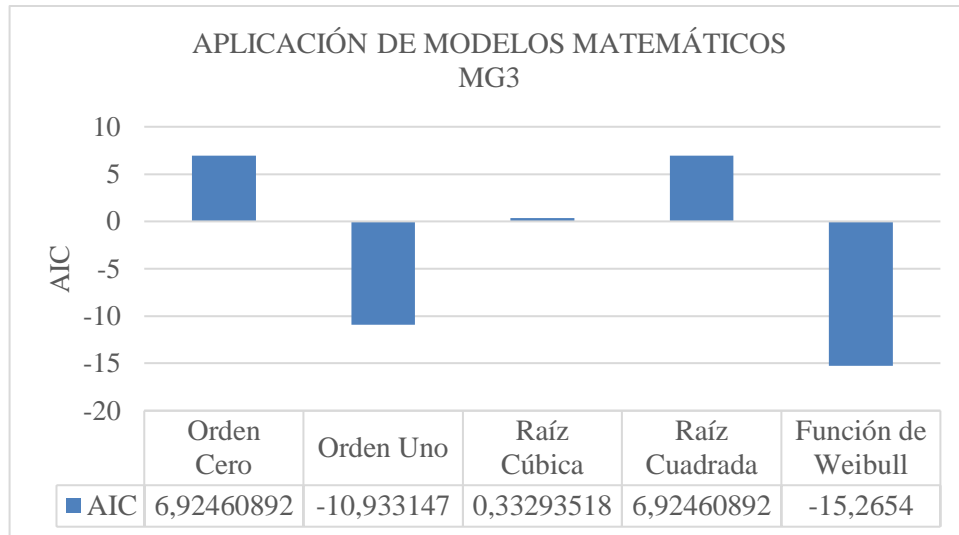
**Ilustración 5-4:** Ajuste de modelo matemático para el perfil de disolución MG2

**Realizado por:** Romero, Jariel, 2022.

El modelo Weibull se acopló mejor al criterio del menor valor de AIC a diferencia de los otros modelos que se aplicaron para el ajuste del perfil de disolución del medicamento genérico MG2.

- **Aplicación del modelo dependiente para el medicamento genérico (MG3)**

Se utilizó diferentes modelos matemáticos que permitieron identificar el que mejor se adecue al perfil de disolución del medicamento genérico (MG3) como se observa en la ilustración 6-4.



**Ilustración 6-4:** Ajuste de modelo matemático para el perfil de disolución MG3

**Realizado por:** Romero, Jariel, 2022.

El modelo matemático que tuvo un mayor ajuste para el medicamento genérico MG3 fue el modelo Weibull logrando un valor de AIC menor en comparación con los otros modelos.

- **Aplicación del modelo independiente**

En la tabla 10-4 se detallan los valores obtenidos aplicando las fórmulas del modelo independiente: factor de diferencia (f1) y factor de similitud (f2).

**Tabla 10-4:** Aplicación de los factores de diferencia (f1) y similitud (f2).

LABORATORIOS FARMACÉUTICOS			
	MG1	MG2	MG3
Factor de diferencia (f1)	11	6	3
	✓	✓	✓
Factor de similitud (f2)	53	59	81
	✓	✓	✓

✓ = cumple; ✗ = no cumple

**Realizado por:** Romero, Jariel, 2022.

La aplicación del modelo independiente buscó establecer una comparación entre los perfiles de los medicamentos genéricos (MG1, MG2, MG3) frente al innovador (MC), considerando que es semejante al del innovador cuando su valor de  $f2 \geq 50$  al igual que el valor de f1 debía encontrarse entre 0 a 15. Los perfiles de los 3 laboratorios farmacéuticos genéricos evidenciaron cumplimiento al estar dentro de las especificaciones, considerando la posibilidad de intercambiabilidad con el medicamento innovador.

Los medicamentos en estudio de las ciudades de Quito y Macas (Meloxicam La Sante, Tecnofarma y NIFA) obtuvieron un f2 mayor a 50 por lo tanto son intercambiables o bioequivalentes *in vitro* con el medicamento innovador o de marca Mobic®. A diferencia del medicamento COXAMER® (Quito y Macas) no cumplió con el valor mínimo de Factor de similitud  $f2 = 50$ ; por lo tanto, no es bioequivalente *in vitro* con el de marca Mobic® y no es posible intercambiarlo con el innovador. Además, según Robalino en 2013 a lo largo del estudio, este último demostró una disolución de mayor lentitud que los demás comprimidos (Robalino, 2013, p.121).



## CAPÍTULO V

### 5. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

#### 5.1 Conclusiones

- Luego de realizar los análisis de control de calidad a los comprimidos con principio activo Meloxicam (15 mg) de marca genérica (MG1, MG2, MG3) y comercial (Mobic®) se determinó que, cumplen con las especificaciones descritas en la USP 44 NF 39 para los ensayos organolépticos, geométricos, resistencia a la ruptura, friabilidad y pruebas químicas a excepción de los comprimidos MG1 puesto que, el valor promedio se encontraba por debajo del rango de aceptación en el ensayo de dureza.
- Además, con la investigación se evaluó la cantidad disuelta de Meloxicam (15 mg) de los diferentes comprimidos observando que, los cuatro laboratorios farmacéuticos (MC, MG1, MG2, MG3) presentaron una liberación rápida del principio activo al transcurrir 1 min, esto se relaciona a su vez con los datos obtenidos en la prueba de dureza de las tabletas puesto que, si bien la mayoría se encontraba entre 6-9 Kp, los resultados del ensayo se inclinaban más al límite inferior de este intervalo. A la vez se evidenció una disolución casi completa de las tabletas cumpliendo con el criterio de la Farmacopea 44 en la cual menciona que, no menos del 70% debe estar disuelto al cabo de 30 min.
- Finalmente, se definió la cinética de liberación de los comprimidos de meloxicam (15 mg) aplicando 5 modelos matemáticos de los cuales el que mejor se acopló a los perfiles de disolución de los fármacos en estudio fue el modelo Weibull presentando un valor mínimo de ajuste. De igual forma, se compararon los perfiles aplicando el cálculo del factor de similitud ( $f_2$ ) para cada laboratorio farmacéutico de marca genérica (MG1, MG2, MG3) concluyendo que, son semejantes al innovador (MC) y considerados equivalentes farmacéuticos.

## 5.2 Recomendaciones

- Para los análisis de control de calidad de medicamentos se recomienda emplear un mayor número de laboratorios farmacéuticos y realizar los ensayos por lotes triplicado para tener un margen mínimo de error en los resultados que se obtengan.
- Actualizar el listado de principios activos permitidos por el ARCSA del instructivo externo “Criterios y requisitos para demostrar bioequivalencia y biodisponibilidad, en los medicamentos de uso y consumo humano” destinados a realizar ensayos de bioequivalencia *in vivo* e *in vitro*.
- Realizar ensayos de equivalencia farmacéutica con fármacos de uso frecuente y de mayor demanda en el país con el objetivo de promover el uso de marcas genéricas que sean igual de eficaces que su medicamento innovador para así evitar fallas terapéuticas y disminuir costos en los tratamientos.
- Se recomienda a las autoridades sanitarias realizar una inspección mediante los estudios de equivalencia farmacéutica y controles post registro de los medicamentos comercializados en el país para así garantizar que el producto sea de calidad, seguro y que cumpla con su acción terapéutica.

## BIBLIOGRAFÍA

**ANMAT. MELOXICAM.** [En línea]. Vademecum: 4 de Mayo de 2012. p.8. [Consulta: 4 Noviembre 2022]. Disponible en: <https://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/m015.htm>.

**ARCOSA. Instructivo externo criterios y requisitos para demostrar bioequivalencia y biodisponibilidad, en los medicamentos de uso y consumo humano.** [En línea]. Agencia Nacional De Regulación, Control Y Vigilancia Sanitaria: Diciembre de 2021. [Consulta: 24 Noviembre 2022]. Disponible en: [https://www.controlsanitario.gob.ec/wp-content/uploads/downloads/2021/12/IE-B.3.2.1-MED-02\\_Criterios-y-requisitos-para-demostrar-Bioequivalencia-y-Biodisponibilidad-en-Medicamentos-de-uso-y-consumo-Humano-Version-2.0.pdf](https://www.controlsanitario.gob.ec/wp-content/uploads/downloads/2021/12/IE-B.3.2.1-MED-02_Criterios-y-requisitos-para-demostrar-Bioequivalencia-y-Biodisponibilidad-en-Medicamentos-de-uso-y-consumo-Humano-Version-2.0.pdf).

**BAENA, Y.; & PONCE, L.F.** "Importancia y fundamentación del sistema de clasificación biofarmacéutico, como base de la exención de estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia in vivo". *Revista Colombiana de Ciencias Químico - Farmacéuticas*. [en línea], 2008, (Colombia), 37, (1). pp.12-15. [Consulta: 18 Diciembre 2022] ISSN 1909-6356 Disponible en: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S0034-74182008000100002&lng=en&nrm=iso&tlng=es](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0034-74182008000100002&lng=en&nrm=iso&tlng=es).

**CENTRO NACIONAL DE INFORMACIÓN BIOTECNOLÓGICA. Meloxicam.** [En línea] 2022. PubChem. p.4. [Consulta: 03 Diciembre 2022]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Meloxicam>.

**CALLE, Luis.** "Prevalencia de trastornos musculoesqueleticos y factores presentes en los trabajadores de la unidad de negocio hidropaute de la corporacion electrica del ecuador celec ep en el año 2019" (Trabajo de titulación). (Posgrado).UNIVERSIDAD DEL AZUAY DEPARTAMENTO DE POSGRADOS, Azuay. Ecuador. 2019. p. 77.

**CAMATÓN, Jimmy; & QUEZADA, Priscila.** "Factores biológicos que inciden en el desarrollo de la artrosis primaria en adultos centro de salud san judas tadeo, salinas 2019" (Trabajo de titulación). Facultad de ciencias sociales y de la salud. Salinas, Ecuador. 2019. pp. 25-26.

**CDER. Guía para la Industria: Pruebas de disolución de formas de dosificación oral sólidas de liberación inmediata.** [En línea]. 2018. FDA. [Consulta: 12 Diciembre 2022]. Disponible en: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/guia-para-la-industria-pruebas-de-disolucion-de-formas-de-dosificacion-oral-solidas-de-liberacion>.

**CHEN, J.** *Bioequivalencia y precio ¿alguna relación?* [En línea]. 2021. p.7. [Consulta: 10 Noviembre 2022]. Disponible en: <https://ec.vertismed.com/osteoarticular/bioequivalencia-y-precio-alguna-relacion/>.

**Mayo Clinic.** *Artritis reumatoide.* [En línea]. 29 de Julio de 2021. Mayo Clinic. [Consulta: 01 Diciembre 2022]. p.21. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/rheumatoid-arthritis/diagnosis-treatment/drc-20353653>.

**Mayo Clinic.** *Osteoartritis.* [En línea]. 22 de Febrero de 2020. Mayo Clinic. [Consulta: 01 Diciembre 2022]. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/osteoarthritis/diagnosis-treatment/drc-20351930>.

**COSTA, P.; & SOUSA, J.** "Modeling and comparison of dissolution". *European Journal of Pharmaceutical Sciences.* 2001 (USA) 13, pp. 123-133.

**CONSTITUCIÓN DE LA REPÚBLICA DEL ECUADOR.** *Consortio para el Derecho Socio-Ambiental.* [En línea]. 2008. Constitución de la República del Ecuador Asamblea Constituyente 2008. [Consulta: 15 Diciembre 2022]. Disponible en: [https://www.derecho-ambiental.org/Derecho/Legislacion/Constitucion\\_Asamblea\\_Ecuador\\_5.html](https://www.derecho-ambiental.org/Derecho/Legislacion/Constitucion_Asamblea_Ecuador_5.html), p.111.

**ENTRANGER, Sophia.** *Meloxicam.* [En línea]. 2022. pp.22-24. [Consulta: 05 Noviembre 2022]. Disponible en: <https://www.drugs.com/meloxicam.html#interactions>.

**EU-OSHA.** *Europea para la Seguridad y la Salud en el Trabajo.* [En línea]. 2021. p.21. [Consulta: 10 Diciembre 2022]. Disponible en: <https://osha.europa.eu/es/themes/musculoskeletal-disorders>.

**FDA.** *Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations.* [En línea]. 2022. Orange Book. Food & Drug Administration. [Consulta: 18 Noviembre 2022]. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/approved-drug-products-therapeutic-equivalence-evaluations-orange-book>.

**FDA.** *Bioequivalencia.* [En línea]. 15 de Febrero de 2022. Food & Drug Administration. [Consulta: 18 Noviembre 2022]. Disponible en: <https://www.fda.gov/animal-veterinary/abbreviated-new-animal-drug-applications/bioequivalence>.

**FDA.** *Medicamentos Genéricos: Preguntas y Respuestas.* [En línea]. 2018. Food & Drug Administration. [Consulta: 19 Noviembre 2022]. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/generic-drugs/medicamentos-genericos-preguntas-y-respuestas>, p.4.

**FLORES, alexandra.** "Desarrollo, control de calidad y comparación de una tableta de meloxicam con tres similares en el mercado" (Trabajo de titulación). Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, Facultad de Ciencias, Escuela de Bioquímica y Farmacia, Riobamba, Ecuador. 2012, p.14.

**GILA, Asier.** *Compras públicas de medicamentos en Ecuador.* [En línea] 2022. ICEX. [Consulta: 24 Noviembre 2022].p.2.Disponible en: chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.icex.es/content/dam/es/icex/oficinas/096/documentos/2022/09/documentos-anexos/DOC2022914489.pdf,

**HARO, Enrique.** "Prevalencia de lesiones musculoesqueléticas en fisioterapeutas de la ciudad de Quito 2020-2021" (Trabajo de titulación). Universidad Central del Ecuador. Facultad de enfermería, Quito, Ecuador. 2021, p. 32.

**HERNÁNDEZ, John; & RUIZ, Franklin.** "Revisión de la experiencia con meloxicam luego de 15 años de uso clínico en América Latina". *Revista Iberoamericana del Dolor.* 2018 (México). 7(1). pp.16-17. [Consulta: 12 Diciembre 2022]. ISSN 2011-9305 Disponible en: chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.eurostaga.com/pdf\_estudios/dolo\_regenesis/Meloxicam\_Revision\_latinoamericana.pdf.

**HERNÁNDEZ, Yadira.** *Ventajas de los estudios de perfiles de disolución como prueba de intercambiabilidad.* [En línea]. 03 de 2019. LEI. p.6.[Consulta: 16 Diciembre 2022]. Disponible en: <https://lei.mx/2019/03/26/perfiles-de-disolucion/>.

**INFAC.** *Administración de medicamentos orales: ¿cómo y cuándo?.* [En línea]. 2021. [Consulta: 25 Diciembre 2022]. Farmakoterapia informazioa información farmacoterapéutica. Disponible en:[https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime\\_infac\\_2021/es\\_def/adjuntos/INFAC\\_Vol\\_29\\_6\\_como-tomar-medicamentos.pdf](https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime_infac_2021/es_def/adjuntos/INFAC_Vol_29_6_como-tomar-medicamentos.pdf).

**CLÍNICA INTERNACIONAL.** *Aprende sobre los trastornos musculoesqueléticos y cómo evitarlos.* [En línea]. 2017. Clínica Internacional. [Consulta: 14 Noviembre 2022]. Disponible en: <https://www.clinicainternacional.com.pe/blog/trastornos-musculoesqueleticos-evitar/>.

**IÑIGUEZ LEÓN, Fernanda; & ORTIZ GONZÁLE, Diana.** "Análisis de los factores que influyen en la decisión de compra de las medicinas genéricas en el cantón Cuenca del año 2018" (Trabajo de titulación). Universidad de Cuenca, Cuenca, Ecuador. 2019. pp. 79-80.

**MARTÍN, Eva.** *Análisis organoléptico.* [En línea]. Enero de 2016. Consumoteca p.3. . [Consulta: 13 Noviembre 2022]. Disponible en: <https://www.consumoteca.com/alimentacion/analisis-organoleptico/>.

**MEDLINEPLUS.** *Osteoarthritis.* [En línea]. 2022. MedlinePlus . [Consulta: 13 Noviembre 2022]. <https://medlineplus.gov/spanish/osteoarthritis.html>.

**MICROCAYA.** *Friabilmetro.* [En línea]. 2016. Microcaya. [Consulta: 10 Noviembre 2022]. Disponible en: <https://www.microcaya.com/productos/aparatos-de-laboratorio/comprimidoras/117-friabilmetro>.

**MONGA, Kanika.** *AINE (Medicamentos Antiinflamatorios No Esteroides).* [En línea] Febrero de 2022. American College of Rheumatology. p.8. [Consulta: 22 Diciembre 2022]. Disponible en: <https://www.rheumatology.org/I-Am-A/Patient-Caregiver/Tratamientos/AINEs>.

**MOSQUERA, Diego.** *Médicos advierten mala calidad de medicamentos.* [En línea]. 2016. *Edición médica.* p.2. [Consulta: 15 Noviembre 2022]. Disponible en: <https://www.edicionmedica.ec/secciones/salud-publica/m-dicos-advierten-mala-calidad-de-medicamentos--88221>.

**NAVA, Amapola.** *Patentes y medicamentos, el lucrativo mercado de la salud.* [En línea]. 2018. *cienciamx.* p.8. [Consulta: 12 Septiembre 2022]. Disponible en: <http://www.cienciamx.com/index.php/ciencia/salud/20523-patentes-y-medicamentos-el-lucrativo-mercado-de-la-salud>.

**OCHOA, Sofía.** *Sistema de clasificación biofarmacéutica en la solicitud de una bioexención.* [En línea] 2018. E-Prints Complutense. p.8.[Consulta: 08 Noviembre 2022]. Disponible en: <https://eprints.ucm.es/id/eprint/63067/#:~:text=El%20Sistema%20de%20Clasificaci%C3%B3n%20Biofarmac%C3%A9utica,con%20el%20proceso%20de%20absorci%C3%B3n..>

**OMS.** *Trastornos musculoesqueléticos.* [En línea]. 2021. Organización Mundial de la Salud. [Consulta: 08 Noviembre 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/musculoskeletalconditions#:~:text=Los%20trastornos%20musculoesquel%C3%A9ticos%20comprenden%20m%C3%A1s,capacidades%20funcionales%20e%20incapacidad%20permanentes>.

**PÉREZ, Esteban., et al.** "Prueba comparativa de uniformidad de contenido en tabletas de teofilina (150 mg/tab) de dos casas farmacéuticas en Costa Rica". *Tecnología en Marcha.* 2014.

Costa Rica. 27 (2). p.8.[Consulta: 13 Noviembre 2022]. Disponible en: [https://revistas.tec.ac.cr/index.php/tec\\_marcha/article/view/1808/1638](https://revistas.tec.ac.cr/index.php/tec_marcha/article/view/1808/1638).

**ROBALINO, Pablo.** "Influencia de factores ambientales en el almacenamiento y perfiles de disolución de comprimidos de meloxicam comercializados en Quito y Macas" (Trabajo de titulación). Universidad Central del Ecuador. Facultad de Ciencias Químicas. Quito, Ecuador. 2013, p. 121.

**SANTILLÁN, Elisa.** "Estudio de la fijación de precios a los fármacos en Ecuador y su incidencia en el consumo de medicamentos genéricos y de marca en Iñaquito d.m.q. 2016" (Trabajo de titulación). Universidad Internacional SEK. Facultad De Ciencias Sociales Y Jurídicas. Quito. Ecuador. 2016, p. 91.

**SCI.** *Ensayo de dureza.* [En línea]. Octubre de 2019. SCISA. [Consulta: 27 Noviembre 2022]. Disponible en: <https://scisa.es/ensayos-dureza/>.

**SILVA, Erika.** "Determinação analítica e estudo da liberação in vitro de meloxicam em comprimidos" (Trabajo de titulación). Universidade Federal De Alfenas. Brasil. 2017, p. 124. [Consulta: 24 Noviembre 2022]. Disponible en: <https://bdtd.unifal-mg.edu.br:8443/handle/tede/749>.

**USP.** *Monografías Oficiales / Meloxicam 2847.* 2<sup>da</sup> ed. The United States. 2021, 2, p. 493.

**USP.** *Información General/Fuerza de Ruptura de las Tabletas.* 2<sup>da</sup> ed. The United States. 2021, 5, p. 1096.

**USP.** *Información General/ Friabilidad de las Tabletas.* 2<sup>da</sup> ed. The United States. 2021, p. 1095.

**USP.** *Pruebas Físicas/ Desintegración .* 2<sup>da</sup> ed. The United States. 2021, pp. 6993-96.

**USP.** *Estándares de Referencia USP/ Requisitos Generales.* 2<sup>da</sup> ed. The United States Pharmacopeial Convention. 2021, pp. 6448-50.

**USP.** *Monografías Oficiales / Meloxicam 2851.* 2<sup>da</sup> ed. The United States Pharmacopeial Convention. Estados Unidos de América. 2021, p. 497.

**USP.** *Pruebas Físicas/ Uniformidad de Unidad de Dosificación.* 2<sup>da</sup> ed. The United States. 2021, pp. 7239-42.

**VADEMECUM.** *MOBIC Comprimido 15 mg.*. [En línea]. 2017. Vademecum. [Consulta: 15 Diciembre 2022]. Disponible en: [https://www.vademecum.es/equivalencia-lista-mobic-ecuador-m01ac06-26006003-ec\\_1](https://www.vademecum.es/equivalencia-lista-mobic-ecuador-m01ac06-26006003-ec_1).

**VERTISMED.** *La artritis reumatoidea en ecuador.*. [En línea]. 2021. vertismed. [Consulta: 29 Noviembre 2022]. Disponible en: <https://ec.vertismed.com/terapia-especialidad/la-artritis-reumatoidea-en-ecuador/>.

**VOLONTÉ, María., et al.** "Equivalencia Farmacéutica de comprimidos conteniendo Clorhidrato de Propranolol". *Acta Farm.* Bonaerense. Universidad Nacional de la Plata. Buenos Aires, Argentina. 2005, 24(4), pp. 538-42. [Consulta: 18 Diciembre 2022] ISSN 0326-2383 Disponible en: [chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/http://www.latamjpharm.org/trabajos/24/4/LAJOP\\_24\\_4\\_1\\_8\\_LM56A5T2FQ.pdf](http://www.latamjpharm.org/trabajos/24/4/LAJOP_24_4_1_8_LM56A5T2FQ.pdf)

A handwritten signature in black ink is written over a circular blue stamp. The signature is cursive and appears to read 'D. J. S. S.'. The stamp is partially obscured by the signature and contains some illegible text.



## ANEXOS

### ANEXO A: DESCRIPCIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS COMPRIMIDOS DE MELOXICAM.



**ANEXO B: ENSAYO DE CARACTERÍSTICAS ORGANOLÉPTICAS.**

<b>CODIFICACIÓN DE LOS COMPRIMIDOS</b>	<b>MC</b>	<b>MG1</b>	<b>MG2</b>	<b>MG3</b>
<b>NOMBRE COMERCIAL</b>	Mobic®	Meloxicam	Meloxicam	Meloxicam
<b>CONCENTRACIÓN</b>	15 mg	15 mg	15 mg	15 mg
<b>LOTE</b>	10389A	G210833	MEL1 0921 02	2E1926A
<b>FECHA DE ELABORACIÓN</b>	06-2022	07-2021	09-2021	05-2022
<b>FECHA DE CADUCIDAD</b>	06-2026	07-2025	09-2024	04-2024
<b>REGISTRO SANITARIO</b>	21.645-1-09-04	GBE-0946-11-06	558-MEE-1214	01331-MAC-1-06-11
<b>PRESENTACIÓN</b>	Sólido oral	Sólido oral	Sólido oral	Sólido oral
<b>CANT. POR CADA</b>	10	10	10	10

**ANEXO C: ENSAYO DE CARACTERÍSTICAS GEOMÉTRICAS.**



**ANEXO D: EQUIPO PHARMA TEST (ENSAYO DE DUREZA).**



**ANEXO E: FRIABILIZADOR FTV-2 (ENSAYO DE FRIABILIDAD).**



**ANEXO F: BALANZA ANALÍTICA SARTORIUS BP 210S.**



**ANEXO G: DESINTEGRADOR HANSON RESEARCH (ENSAYO DE DESINTEGRACIÓN).**





ANEXO H: PESAJE DEL ESTÁNDAR DE MELOXICAM.



**ANEXO I: PREPARACIÓN DE LAS DILUCIONES DEL ESTÁNDAR.**



**ANEXO J: REACTIVOS EMPLEADOS PARA LA PREPARACIÓN DEL BUFFER FOSTATO.**



**ANEXO K: CALIBRACIÓN DEL PHMETRO.**



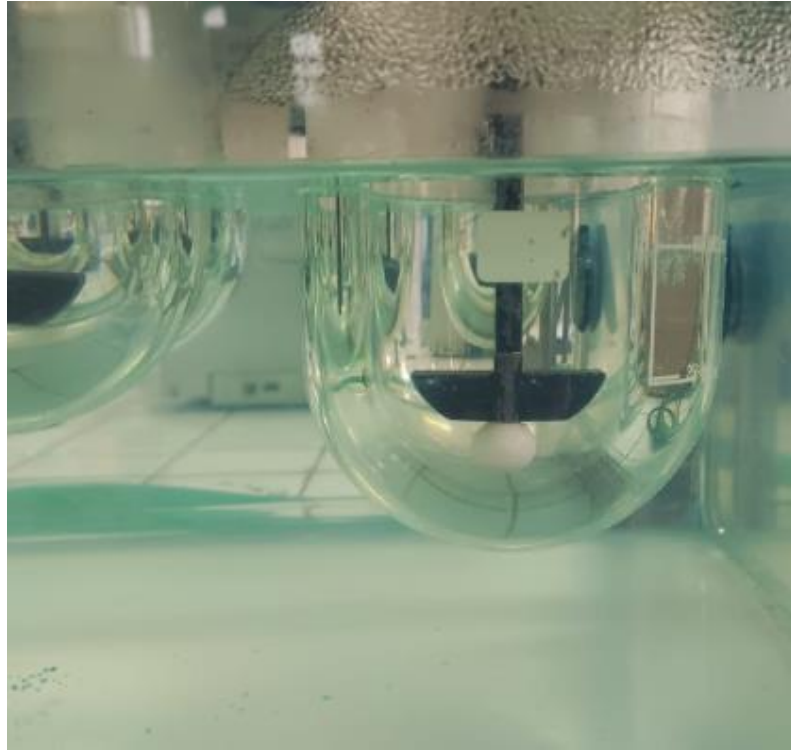
**ANEXO L: MEDICIÓN DEL PH DE LA SOLUCIÓN BUFFER FOSFATO.**



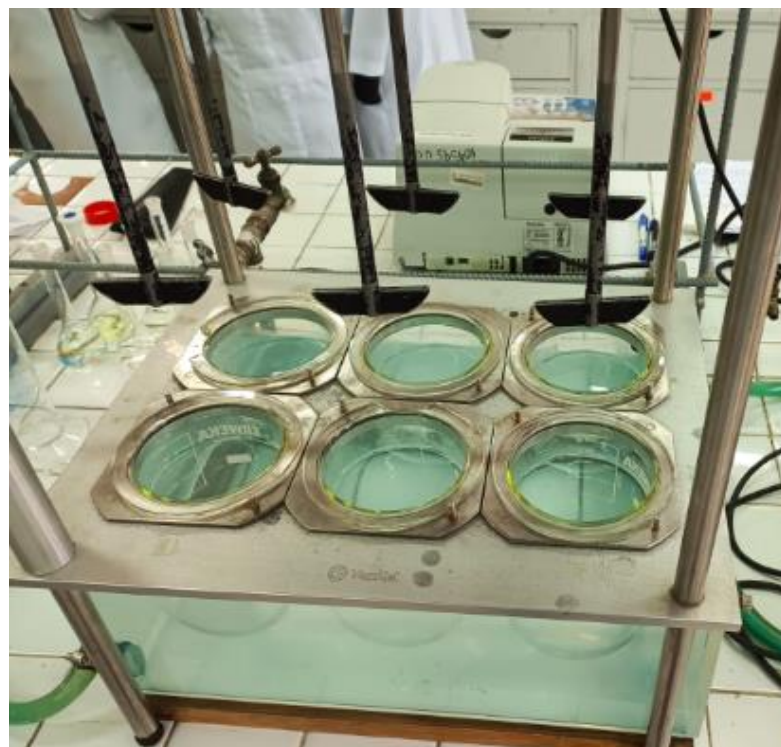
**ANEXO M: CALIBRACIÓN DE PALETAS DEL DISOLUTOR VANKEL 6000.**





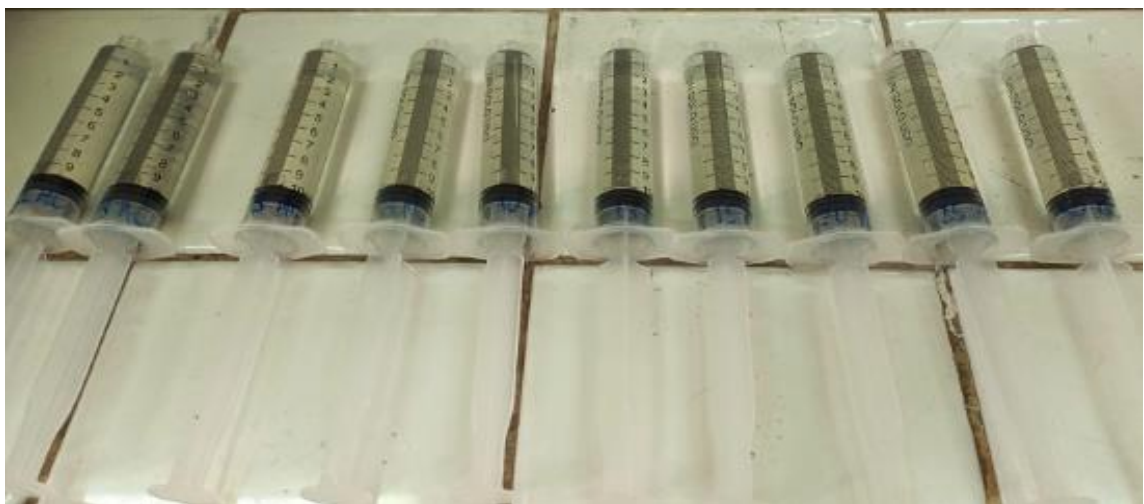


**ANEXO N: DISOLUTOR VANKEL 6000 (ENSAYO DE DISOLUCIÓN).**





**ANEXO O: ALICUOTAS TOMADAS EN DIFERENTES TIEMPOS.**



**ANEXO P: ESPECTROFOTÓMETRO GENESYS 10S UV-VIS.**



**ANEXO Q: MEDICIÓN DE LAS ALÍCUOTAS (ENSAYO DE DISOLUCIÓN).**



**ANEXO R: TRITURADO DE COMPRIMIDOS.**




**ANEXO S: PREPARACIÓN DE LAS DILUCIONES (ENSAYO DE UNIFORMIDAD DE CONTENIDO).**



**ANEXO T: ESTÁNDAR DE MELOXICAM.**



ANEXO U: CERTIFICADO DE ANÁLISIS DEL ESTÁNDAR SECUNDARIO MELOXICAM.

  
 Laborvita S.A.

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

NOMBRE: <i>Meloxicam</i>	
CÓDIGO: <i>M3</i>	N° DE ANÁLISIS: <i>CND 2020834</i>
F. EXPIRACIÓN: <i>Sep/2023</i>	F. REANÁLISIS: <i>Jun/2023</i>
CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO: <i>No más de 25°C</i>	

ANÁLISIS FÍSICO QUÍMICO	RESULTADOS
ASPECTO COLOR / OLOR / SABOR:	<i>Polvoroso amarillo pálido</i>
SOLUBILIDAD:	<i>Insoluble en dietililformamida, poco soluble en alcohol, muy poco soluble en metanol generalidad, poco soluble en agua.</i>
POTENCIA:	<i>99.72%</i>
IDENTIFICACIÓN:	<del> <div style="text-align: right; margin-right: 20px;"> <i>M3</i>  <i>So 29/12/2022</i> </div> </del>
HUMEDAD:	
OTROS:	
INFORMACIÓN ESTANDAR PRIMARIO:	
	NOMBRE: <i>Meloxicam</i>
	LOTE: <i>CEAC 3164</i>
	FECHA EXPIRACIÓN: <i>Agosto 2023</i>

OBSERVACIONES: *Ninguna*

FECHA:	<i>29/12/2022</i>
ANALISTA:	<i>So</i>
JEFE DE CONTROL DE CALIDAD:	<i>[Signature]</i>

## MELOXICAM

Código: M3  
F.exp: sep-23

Nº Análisis  
Laboratorio: CMP204834  
F. reanálisis: dic-22

## VALORACION

Equivalencia del Estándar:

Datos Estándar	
Peso teórico	50.0 mg
Peso real	49.9 mg
Dilución 1	50 ml
Alicuota 1	1 ml
Dilución 2	25 ml
Potencia	0.9970
Abs	0.650
Conc. (St)	0.03992 mg/ml

$$\frac{\text{Abs M}}{\text{Abs St}} \times \text{Conc (St)} \times \frac{50}{1} \times \frac{25}{25} \times \frac{\text{PT}}{\text{PR}} = \text{mg}$$

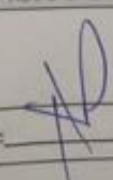
$$\frac{\text{mg} \times 100}{\text{PT}} \times \text{Pot St} = \%$$

MUESTRA	Peso Real (g)	Dilución 1 (ml)	Alicuota 1 (ml)	Dilución 2 (ml)	Abs	mg	%	
1	49.8	50	1	25	0.641	49.41	98.52	
2	50.1	50	1	25	0.653	50.03	99.76	
3	49.7	50	1	25	0.647	49.97	99.64	
4	49.8	50	1	25	0.649	50.02	99.75	
5	50.1	50	1	25	0.653	50.03	99.76	
6	50.1	50	1	25	0.651	49.88	98.45	
7	49.8	50	1	25	0.654	50.41	100.51	
8	50.4	50	1	25	0.656	49.96	99.62	
9	50.0	50	1	25	0.654	50.21	100.11	
10	50.0	50	1	25	0.650	49.90	99.50	
<b>Peso Teórico PT (g):</b>	50.00					<b>Promedio:</b>	<b>99.82</b>	
						<b>S:</b>	<b>0.38</b>	
						<b>RSD:</b>	<b>0.38</b>	

DATOS (ST): MELOXICAM; LRAC3164; Fecha Exp: AGO/2023

## OTROS ENSAYOS

% Agua : 0.35

Realizado por: LMC Aprobado por:  Fecha: 07/jul /2022

# ANEXO V: MONOGRAFÍA DE MELOXICAM EN TABLETAS USP 44 NF39

Printed on: Thu Jul 22 2021, 05:28:21 PM (EST)

Official Status: Currently Official on 22-Jul-2021

DocId: 1\_GUID-EC6F787C-1A77-4F27-8173-01EA4FC2EB6E\_5\_en-US

Printed by: Le Tran

Official Date: Official as of 01-Mar-2019

Document Type: USP

@2021 USPC

1

## Meloxicam Tablets

### DEFINITION

Meloxicam Tablets contain NLT 90.0% and NMT 110.0% of the labeled amount of meloxicam ( $C_{14}H_{13}N_3O_4S_2$ ).

### IDENTIFICATION

#### Change to read:

- **A:** <sup>▲</sup>The UV absorption spectrum of the meloxicam peak of the *Sample solution* exhibits maxima and minima at the same wavelengths as those of the *Standard solution*, as obtained in the *Assay*.<sup>▲ 25 (USP41)</sup>
- **B:** The retention time of the major peak of the *Sample solution* corresponds to that of the *Standard solution*, as obtained in the *Assay*.

### ASSAY

#### Change to read:

#### PROCEDURE

**Solution A:** Dissolve 2.0 g of dibasic ammonium phosphate in 1 L of water. Adjust with phosphoric acid to a pH of 7.0 ± 0.1.

**Solution B:** Methanol and isopropyl alcohol (65:10)

**Mobile phase:** *Solution B* and *Solution A* (37:63)

#### Standard stock solution 1

**For Tablets labeled to contain 7.5 mg/ Tablet:** 0.75 mg/mL of USP Meloxicam RS, prepared as follows. Transfer a quantity of USP Meloxicam RS to a suitable volumetric flask, dissolve with 2% of the final volume of 1 N sodium hydroxide and 60% of the final volume of methanol, and dilute with methanol to volume.

**For Tablets labeled to contain 15 mg/ Tablet:**

1.5 mg/mL of USP Meloxicam RS, prepared as follows. Transfer a quantity of USP Meloxicam RS to a suitable volumetric flask, dissolve with 2% of the final volume of 1 N sodium hydroxide and 60% of the final volume of methanol, and dilute with methanol to volume.

#### Standard stock solution 2

**For Tablets labeled to contain 7.5 mg/ Tablet:** 0.075 mg/mL of USP Meloxicam RS, prepared as follows. Transfer a suitable volume of *Standard stock solution 1* to an adequate volumetric flask, add 10% of the final volume of 1 N sodium hydroxide, and dilute with methanol to volume.

**For Tablets labeled to contain 15 mg/ Tablet:**

0.15 mg/mL of USP Meloxicam RS, prepared as follows. Transfer a suitable volume of *Standard stock solution 1* to a suitable volumetric flask, add 10% of the final volume of 1 N sodium hydroxide, and dilute with methanol to volume.<sup>▲ 25 (USP41)</sup>

#### Standard solution

**For Tablets labeled to contain 7.5 mg/ Tablet:** 0.045 mg/mL of USP Meloxicam RS in water from *Standard stock solution 2*

**For Tablets labeled to contain 15 mg/ Tablet:** 0.09 mg/mL of USP Meloxicam RS in water from *Standard stock solution 2*.<sup>▲ 25 (USP41)</sup>

**Sample stock solution:** Transfer 10 Tablets to a 1000-mL volumetric flask, add about 100 mL of 1 N sodium hydroxide, shake to disperse the Tablets, and add 800 mL of methanol. Sonicate the solution for 15 min, then stir for 30 min. Dilute with methanol to volume. Filter the resulting solution, and use the filtrate. <sup>▲</sup>The nominal concentration of this solution is 0.075 mg/mL of meloxicam for Tablets labeled to contain 7.5 mg/ Tablet and 0.15 mg/mL of meloxicam for Tablets labeled to contain 15 mg/ Tablet.<sup>▲ 25 (USP41)</sup>

### Sample solution

**For Tablets labeled to contain 7.5 mg/ Tablet:**

Nominally 0.045 mg/mL of meloxicam in water from the *Sample stock solution*

**For Tablets labeled to contain 15 mg/ Tablet:** Nominally 0.09 mg/mL of meloxicam in water from the *Sample stock solution*.<sup>▲ 25 (USP41)</sup>

### Chromatographic system

(See *Chromatography* (621), *System Suitability*.)

**Mode:** LC

**Detector:** UV 254 nm. <sup>▲</sup>For *Identification A*, use a diode array detector in the range of 200–400 nm.<sup>▲ 25 (USP41)</sup>

### Columns

**Guard:** <sup>▲</sup>4-mm × 1-cm; 10- $\mu$ m<sup>▲ 25 (USP41)</sup> packing L1

**Analytical:** 4-mm × 10-cm; <sup>▲</sup>10- $\mu$ m<sup>▲ 25 (USP41)</sup> packing L1

**Column temperature:** 40°

**Flow rate:** 0.8 mL/min

**Injection volume:** 25  $\mu$ L

### System suitability

**Sample:** *Standard solution*

**Suitability requirements**

**Tailing factor:** NMT 2.0

**Relative standard deviation:** NMT 2.0%

### Analysis

**Samples:** *Standard solution* and *Sample solution*

Calculate the percentage of the labeled amount of meloxicam ( $C_{14}H_{13}N_3O_4S_2$ ) in the portion of Tablets taken:

$$\text{Result} = (r_U/r_S) \times (C_S/C_U) \times 100$$

$r_U$  = peak response of meloxicam from the *Sample solution*

$r_S$  = peak response of meloxicam from the *Standard solution*

$C_S$  = concentration of USP Meloxicam RS in the *Standard solution* (mg/mL)

$C_U$  = nominal concentration of meloxicam in the *Sample solution* (mg/mL)

**Acceptance criteria:** 90.0%–110.0%

### PERFORMANCE TESTS

#### Change to read:

#### DISSOLUTION (711)

**Medium:** pH 7.5 phosphate buffer (dissolve 6.81 g of monobasic potassium phosphate in 800 mL of water, adjust with 0.5 N sodium hydroxide to a pH of 7.5, and dilute with water to 1 L); 900 mL

**Time:** 30 min

**Apparatus 2:** 75 rpm

**Standard stock solution:** 0.333 mg/mL of USP Meloxicam RS, prepared as follows. Transfer a quantity of USP Meloxicam RS to a suitable volumetric flask. Add 5% of the total volume of methanol, 1% of the total volume of 0.1 N sodium hydroxide, and dilute with *Medium* to volume.

#### Standard solution

**For Tablets labeled to contain 7.5 mg/ Tablet:**

0.008325 mg/mL of USP Meloxicam RS in *Medium* from the *Standard stock solution*

**For Tablets labeled to contain 15 mg/ Tablet:**

0.01665 mg/mL of USP Meloxicam RS in *Medium* from the *Standard stock solution*.<sup>▲ 25 (USP41)</sup>

**Sample solution:** Pass portions of the solution under test through a suitable filter of 10- $\mu$ m pore size. Discard the first few milliliters.

#### Instrumental conditions

**Mode:** UV



**Analytical wavelength:** 362 nm (maximum absorbance)  
**Cell:** 1 cm

**Blank:** Medium

**Analysis**

**Samples:**  $\Delta$  Standard solution $\Delta_{25}$  (USP41) and Sample solution  
 Calculate the percentage of the labeled amount of meloxicam dissolved:

$$\text{Result} = (A_U/A_S) \times C_S \times V \times (1/L) \times 100$$

- $A_U$  = absorbance from the Sample solution
- $A_S$  = absorbance from the  $\Delta$  Standard solution $\Delta_{25}$  (USP41)
- $C_S$  = concentration of USP Meloxicam RS in the  $\Delta$  Standard solution $\Delta_{25}$  (USP41) (mg/mL)
- $V$  = volume of Medium, 900 mL
- $L$  = label claim (mg/Tablet)

**Tolerances:** NLT 70% (Q) of the labeled amount of meloxicam is dissolved.

- **UNIFORMITY OF DOSAGE UNITS** (905): Meet the requirements

**IMPURITIES**

**Change to read:**

• **ORGANIC IMPURITIES**

Solution A, Solution B, Mobile phase,  $\Delta$  Standard stock solution 1, Standard stock solution 2, $\Delta_{25}$  (USP41) Standard solution,  $\Delta$  Sample stock solution, $\Delta_{25}$  (USP41) Sample solution, and Chromatographic system: Proceed as directed in the Assay.

$\Delta$  Diluent: Methanol, water, and 1 N sodium hydroxide (54:40:6)

**Sensitivity solution:** 0.000045 mg/mL of USP Meloxicam RS in Diluent from the Standard solution $\Delta_{25}$  (USP41)

**System suitability**

**Samples:** Standard solution and  $\Delta$  Sensitivity solution $\Delta_{25}$  (USP41)

**Suitability requirements**

**Tailing factor:** NMT 2.0,  $\Delta$  Standard solution $\Delta_{25}$  (USP41)

**Relative standard deviation:** NMT 2.0%, Standard solution

**Signal-to-noise ratio:** NLT 10,  $\Delta$  Sensitivity solution $\Delta_{25}$  (USP41)

**Analysis**

**Samples:** Standard solution and Sample solution

$\Delta_{25}$  (USP41)

Calculate the percentage of each impurity in the portion of Tablets taken:

$$\text{Result} = (r_U/r_S) \times (C_S/C_U) \times (1/F) \times 100$$

- $r_U$  = peak response of each impurity from the Sample solution
- $r_S$  = peak response of meloxicam from the Standard solution
- $C_S$  = concentration of USP Meloxicam RS in the Standard solution (mg/mL)
- $C_U$  = nominal concentration of meloxicam in the Sample solution (mg/mL)
- $F$  = relative response factor  $\Delta$ (see Table 1) $\Delta_{25}$  (USP41)

**Acceptance criteria:**  $\Delta$  See Table 1.

**Table 1**

Name	Relative Retention Time	Relative Response Factor	Acceptance Criteria, NMT (%)
5-Methylthiazol-2-amine (meloxicam related compound B)	0.5	2.7	0.15
Meloxicam	1.0	—	—
Individual unknown impurity	—	1.0	0.2
Total impurities	—	—	0.5 $\Delta_{25}$ (USP41)

**ADDITIONAL REQUIREMENTS**

**Change to read:**

- **PACKAGING AND STORAGE:** Preserve in well-closed containers  $\Delta$  in a dry place. $\Delta_{25}$  (USP41) Store at  $\Delta$  controlled room temperature. $\Delta_{25}$  (USP41)
- **USP REFERENCE STANDARDS** (11)  
USP Meloxicam RS



**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:** 23 / 06 / 20223

<b>INFORMACIÓN DEL AUTOR/A (S)</b>
<b>Nombres – Apellidos:</b> JARIEL WILFRIDO ROMERO YUGCHA
<b>INFORMACIÓN INSTITUCIONAL</b>
<b>Facultad:</b> CIENCIAS
<b>Carrera:</b> BIOQUÍMICA Y FARMACIA
<b>Título a optar:</b> BIOQUÍMICO FARMACÉUTICO
<b>f. Analista de Biblioteca responsable:</b> Ing. Rafael Inty Salto Hidalgo

0857-DBRA-UPT-2023