



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

EVALUACIÓN DE LA EQUIVALENCIA FARMACÉUTICA *in vitro*
DE ATENOLOL 100 mg DE FÁRMACOS GENÉRICOS FRENTE A
TENORMIN®

Trabajo de Integración Curricular

Tipo: Trabajo Experimental

Presentado para optar al grado académico de:

BIOQUÍMICO FARMACÉUTICO

AUTOR:

LUIS ALEXIS ALVAREZ LEMA

Riobamba – Ecuador

2023



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

EVALUACIÓN DE LA EQUIVALENCIA FARMACÉUTICA *in vitro*
DE ATENOLOL 100 mg DE FÁRMACOS GENÉRICOS FRENTE A
TENORMIN®

Trabajo de Integración Curricular

Tipo: Trabajo Experimental

Presentado para optar al grado académico de:

BIOQUÍMICO FARMACÉUTICO

AUTOR: LUIS ALEXIS ALVAREZ LEMA

DIRECTORA: BQF. GISELA ALEXANDRA PILCO BONILLA M.Sc

Riobamba – Ecuador

2023

© 2023, Luis Alexis Alvarez Lema

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, Luis Alexis Alvarez Lema, 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/autora 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, 24 de mayo de 2023

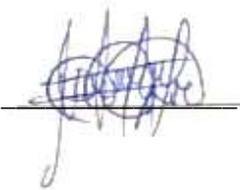
A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Luis Alexis Alvarez Lema', with a horizontal line underneath.

Luis Alexis Alvarez Lema

060477291-3

ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO
FACULTAD DE CIENCIAS
CARRERA BIOQUIMICA 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 ATENOLOL 100 mg DE FÁRMACOS GENÉRICOS FRENTE A TENORMIN®**, realizado por el señor: **LUIS ALEXIS ALVAREZ LEMA** 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.

	FIRMA	FECHA
Bqf. Aida Adriana Miranda Barros M. Sc. PRESIDENTE DEL TRIBUNAL		2023-05-24
Bqf. Gisela Alexandra Pilco Bonilla M. Sc. DIRECTORA DEL TRABAJO DE INTEGRACIÓN CURRICULAR		2023-05-24
Bqf. Diego Renato Vinuesa Tapia M. Sc. ASESOR DEL TRABAJO DE INTEGRACIÓN CURRICULAR		2023-05-24

DEDICATORIA

Dedico el presente Trabajo de Integración Curricular. A Dios quien ha guiado mi camino, para alcanzar mis metas y no permitir que me dé por vencido, a la Virgen del Cisne en quien siempre tuve, tengo y tendré fé dándome siempre la fortaleza necesaria para continuar. A mi familia, quienes me han dado todo su apoyo, especialmente a mis padres quienes me han apoyado para poder culminar mi carrera profesional con éxito, sé que no les demuestro lo mucho que les quiero y espero me perdonen por todas las cosas malas que he hecho o he dicho, en mi corazón sé que les debo demasiado y no sabría cómo pagarles, solo sé que estaré con ustedes mientras la vida me lo permita. A mi Charito quien me enseñó a ser una persona amable, sencilla, honesta, carismática, a valorar las cosas por el gran esfuerzo que se tenía que hacer para conseguirlas y a sus consejos de vida que hoy en día han sido de mucha utilidad. A mis hermanos quienes me han soportado todos estos años, siempre molestándoles, matándoles de iras y viceversa, así y más nos llevamos bien y Finalmente, a una personita muy especial que sin buscarle se apareció en mi vida para cambiarla Smaq, su carisma, alegría y tu forma divertida de ver las cosas cambia un día triste de cualquier persona, es una personita muy especial y llena de sorpresas, fuiste una de las muchas razones que siempre me animaba a seguir adelante y aquí vez a un ya Bioquímico para dar malas recetas, no mentira, no sé si seguiremos siendo amigos, la verdad es que la vida es un mar de sorpresas pero si seguimos sería muy genial, a pesar que cuando me cambie de carrera creía que ya nos dejaríamos de hablar pero han pasado 4 años y seguimos hablando de nuestras tristes vidas, gracias por todo a todos quienes estuvieron a mi lado y lo siento por no haber podido corresponderlo espero algún día recompensarlo.

Alexis

AGRADECIMIENTO

Agradezco a Dios por derramar en mi familia y en mí infinitas bendiciones, por brindarnos salud para seguir adelante en la vida. A mis papis Juan y Nelly por ser los mejores del mundo, por sus sabios consejos y sus palabras de aliento en los momentos más difíciles, por inculcarme buenos valores y a ser una persona de bien, aunque casi siempre les reprocho las cosas, espero que me disculpen, a veces no se ni porque lo hago. A mis hermanos Dennis, Darwin y Joel que, a pesar de tener nuestras diferencias, nos apoyamos en lo que más se puede para seguir adelante y no rendirnos, les quiere mucho, gracias por todo. Finalmente a las personas que más quiero y que no son mi familia Shir, Ade, Jessy, Dalila y Ani gracias por todos los buenos recuerdos que hemos vivido y hemos sufrido, la verdad me hacen pensar en porque la humanidad se va a terminar, “bromita”, fueron buenos tiempos, lo triste es que todo tiene un principio y un final, al parecer esta pequeña etapa de mi vida se ha terminado fue muy corta a decir verdad, infame pandemia que arruino mucho pero bueno a seguirle, espero no se pierdan del todo y volvamos a vernos algún día para seguir disfrutando de la vida, sigan adelante mis queridos amigos, siempre les deseare lo mejor de la vida, sean felices porque en verdad lo merecen, buenas personas como ustedes ya casi están extintas, son como don Alfonso de los monteros en mi vida, muchas gracias por todo y que Diosito nos bendiga siempre.

Alexis

ÍNDICE DE CONTENIDO

ÍNDICE DE TABLAS	x
ÍNDICE DE ILUSTRACIONES	xi
ÍNDICE DE ANEXOS	xii
RESUMEN	xiii
SUMMARY / ABSTRACT.....	xiv
INTRODUCCIÓN	1

CAPÍTULO I

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

CAPÍTULO II

2. MARCO TEORICO	5
2.1 Antecedentes de la investigación	5
2.2 Referencias teóricas.....	6
<i>2.2.1 Prevalencia de enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT)</i>	<i>6</i>
<i>2.2.1.1 Prevalencia de enfermedades crónicas no transmisibles a nivel mundial.....</i>	<i>6</i>
<i>2.2.1.2 Prevalencia de enfermedades crónicas no transmisibles en el Ecuador</i>	<i>6</i>
<i>2.2.2 Enfermedad cardiaca hipertensiva</i>	<i>6</i>
<i>2.2.3 Presión arterial</i>	
<i>2.2.4 Hipertensión arterial.....</i>	<i>7</i>
<i>2.2.5 Factores de riesgo para desarrollar HTA</i>	<i>7</i>
<i>2.2.6 Tratamiento</i>	<i>7</i>
<i>2.2.6.1 Tratamiento no farmacológico.....</i>	<i>8</i>
<i>2.2.6.2 Tratamiento farmacológico.....</i>	<i>8</i>
<i>2.2.7 Atenolol</i>	<i>10</i>
<i>2.2.7.1 Farmacocinética.....</i>	<i>11</i>

2.2.7.2	<i>Farmacodinamia</i>	11
2.2.7.3	<i>Posología</i>	12
2.2.7.4	<i>Contraindicaciones</i>	12
2.2.7.5	<i>Interacciones medicamentosas</i>	13
2.2.8	Medicamento	14
2.2.8.1	<i>Principio activo</i>	14
2.2.8.2	<i>Excipiente</i>	14
2.2.9	Formas farmacéuticas	14
2.2.9.1	<i>Tabletas</i>	16
2.2.10	Medicamento genérico y comercial	16
2.2.10.1	<i>Medicamento comercial</i>	16
2.2.10.2	<i>Medicamento genérico</i>	16
2.2.11	Equivalencia farmacéutica	16
2.2.12	Solución estándar o patrón primario.	17
2.2.13	Cromatografía líquida de alta resolución (HPLC)	17
2.2.14	Ensayos en tabletas para parámetros de calidad.	18
2.2.14.1	<i>Identificación del principio activo</i>	19
2.2.14.2	<i>Valoración del principio activo</i>	19
2.2.14.3	<i>Dureza</i>	19
2.2.14.4	<i>Friabilidad</i>	19
2.2.14.5	<i>Disgregación</i>	19
2.2.14.6	<i>Disolución</i>	19
2.2.15	Modelos matemáticos	20
2.2.15.1	<i>Modelo dependiente</i>	20
2.2.15.2	<i>Modelo independiente</i>	21

CAPÍTULO III

3.	MARCO METODOLÓGICO	22
3.1	Recolección y criterios de inclusión de los medicamentos	22
3.2	Ensayos de control de calidad para formas farmacéuticas solidas	22
3.2.1	<i>Características Organolépticas</i>	22
3.2.2	<i>Características geométricas</i>	22
3.2.3	<i>Dureza</i>	23
3.2.4	<i>Friabilidad</i>	23
3.2.5	<i>Disgregación</i>	24

3.2.6	<i>Disolución</i>	24
3.3	Tipo de investigación	26
3.4	Análisis de modelos matemáticos	26
3.4.1	<i>Aplicación del Modelo Dependiente</i>	26
3.4.2	<i>Aplicación del modelo independiente</i>	27
3.5	Materiales, Equipos y Reactivos	27
3.5.1	<i>Materiales</i>	27
3.5.2	<i>Equipos</i>	28
3.5.3	<i>Reactivos</i>	28

CAPÍTULO IV

4.	MARCO DE ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS	29
4.1	Control de calidad	29
4.1.1	<i>Características organolépticas</i>	29
4.1.2	<i>Características geométricas</i>	30
4.1.3	<i>Dureza</i>	32
4.1.4	<i>Friabilidad</i>	33
4.1.5	<i>Tiempo de Disgregación</i>	34
4.1.6	<i>Disolución</i>	35
4.2	Perfiles de Disolución	38
4.2.1	<i>Cálculo del porcentaje disuelto (QT)</i>	40
4.2.2	<i>Construcción de los perfiles de disolución.</i>	41
4.3	Análisis de los Modelos Matemáticos	42
4.3.1	<i>Aplicación del modelo dependiente</i>	42
4.3.2	<i>Aplicación del modelo independiente</i>	43
	CONCLUSIONES	44
	RECOMENDACIONES	45
	BIBLIOGRAFIA	
	ANEXOS	

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 2- 1: Interacciones Medicamentosas de los beta-bloqueante.....	13
Tabla 4- 1: Características organolépticas.....	29
Tabla 4- 2: Diámetro de tabletas por laboratorio farmacéutico	30
Tabla 4- 3: Espesor de tabletas por laboratorio.	31
Tabla 4- 4: Valores de dureza en Newton (N) por laboratorio.	32
Tabla 4- 5: Valores de friabilidad por laboratorio farmacéutico.....	33
Tabla 4- 6: Tiempo de disgregación por laboratorio.	34
Tabla 4- 7: Resultados de Disolución.....	36
Tabla 4- 8: Absorbancias y tiempo de retención en concentraciones conocidas de estándar.	37
Tabla 4- 9: Área bajo la curva de las alícuotas del laboratorio farmacéutico “K”.	39
Tabla 4- 10: Área bajo la curva de las alícuotas del laboratorio farmacéutico “M”.....	39
Tabla 4- 11: Área bajo la curva de las alícuotas del laboratorio farmacéutico “MK”.....	40
Tabla 4- 12: Área bajo la curva de las alícuotas del laboratorio farmacéutico “A”	40
Tabla 4- 13: Porcentaje de disolución de las alícuotas por laboratorio.	41
Tabla 4- 14: Valor de AIC para cada modelo matemático por laboratorio.	42
Tabla 4- 15: Eficiencia de disolución.....	43
Tabla 4- 16: Valores de f1 y f2 tras la comparación con el medicamento de referencia	43

ÍNDICE DE ILUS

TRACIONES

Ilustración 2-1 Medicamentos para la hipertensión arterial de primera elección	9
Ilustración 2-2: Medicamentos de segunda elección o específicas para la hipertensión Arterial.	10
Ilustración 2-3: 2-[4-[2-hidroxi-3-(propan-2-ilamino)propoxi]fenil]acetamida.....	11
Ilustración 2-4: Mecanismo de Acción de los beta-bloqueantes	12
Ilustración 2-5: Clasificación de las Formas Farmacéuticas	15
Ilustración 2-6: Fundamentos de la Cromatografía Líquida de Alta Resolución.	18
Ilustración 3-1: Instrumento Pie de Rey Digital	37
Ilustración 3-2: Durómetro PHARMA TEST PBT-411.....	23
Ilustración 3-3: Friability Tester Modelo FTV-2.....	24
Ilustración 3-4: Disintegration QC-21Hanson Research®.....	24
Ilustración 3-5: Disolutor Vankel 6010	25
Ilustración 3-6: Cromatógrafo Líquido de Alta Resolución (HPLC) Modelo SIL-10 ^a	26
Ilustración 4-1: Valor promedio de diámetro y espesor por laboratorio.....	46
Ilustración 4-2: Representación de los valores promedio de dureza por laboratorio.	33
Ilustración 4-3: Porcentaje de pérdida de peso por laboratorio farmacéutico.	34
Ilustración 4-4: Rango de disgregación de las tabletas por laboratorio.....	35
Ilustración 4-5: Identificación del pico de atenolol en la solución estándar.....	36
Ilustración 4-6: Cromatograma de atenolol, propranolol, carvedilol.....	37
Ilustración 4-7: Curva de calibración del estándar.....	38
Ilustración 4-8: Construcción de Perfiles de disolución por laboratorio.	41

ÍNDICE DE ANEXOS

ANEXO A: CERTIFICADO DEL ESTANDAR DE ATENOLOL

ANEXO B: CROMATOGRAMA DE LA SOLUCIÓN ESTANDAR 30 PPM

ANEXO C: CROMATOGRAMA DE LA SOLUCIÓN ESTANDAR 100 PPM

ANEXO D: CROMATOGRAMA DE LA SOLUCION ESTANDAR 0.111 mg/mL

ANEXO E: CROMATOGRAMA DEL REFERENCIA "A" AL MINUTO 30.

ANEXO F: CROMATOGRAMA DEL LAB "K" AL MINUTO 30

ANEXO G: CROMATOGRAMA DEL LAB "K" VS REFERENCIA

ANEXO H: CROMATOGRAMA DEL LAB "M" AL MINUTO 30.

ANEXO I: CROMATOGRAMA DEL LAB "M" VS REFERENCIA

ANEXO J: CROMATOGRAMA DEL LAB "MK" AL MINUTO 30.

ANEXO K: CROMATOGRAMA DEL LAB "MK" VS REFERENCIA

RESUMEN

En el Ecuador, el alto costo a los medicamentos comerciales, su limitada disponibilidad en el sector público y la baja percepción hacia los medicamentos genéricos sobre su calidad, son factores que influyen en la adherencia al tratamiento, por lo tanto, el objetivo del presente trabajo fue evaluar la equivalencia farmacéutica *in vitro* de atenolol 100 mg en fármacos genéricos frente a la marca comercial Tenormin®. La metodología utilizada tuvo un enfoque cuantitativo y cuantitativo de tipo comparativo, efectuado mediante diversos ensayos descritos en la farmacopea de los estados unidos. considerando la metodología especificada en la USP 44 NF 39 se determinó la equivalencia farmacéutica de los genéricos frente al de referencia a través del cumplimiento de los siguientes ensayos: características organolépticas, geométricas, ensayo de dureza, friabilidad, disgregación y disolución, en el último ensayo se elaboró los perfiles de disolución a 3, 5, 10, 20, y 30 minutos, tiempo en el cual deben alcanzar el 80 % de principio activo disuelto según la monografía de atenolol, en el cual se indica que todos los genéricos presentan una rápida disolución, cabe destacar que existió una variación en el porcentaje de la cantidad disuelta de cada laboratorio y en los valores del factor de similitud, f_2 para: K ($f_2=66,215$), M ($f_2=40,961$) y MK ($f_2=56,026$), concluyendo que el genérico M, no presenta equivalencia farmacéutica dado que no cumple con ciertos parámetros de calidad sin embargo los genéricos K y MK al cumplir con todos los parámetros de calidad se consideran equivalentes farmacéuticos, teniendo la capacidad de ser intercambiables terapéuticamente con el de referencia Tenormin®.

Palabras clave: < EQUIVALENCIA FARMACÉUTICA >, < IN-VITRO >, < MEDICAMENTO GENÉRICO >, < MEDICAMENTO REFERENCIA >, < FACTOR DE SIMILITUD >, < CROMATOGRAFÍA LÍQUIDA DE ALTA RESOLUCIÓN >.

1430-DBRA-UPT-2023

A handwritten signature in black ink is written over a circular blue stamp. The stamp contains the text "UNIDAD DOCUMENTAL UPT" around its perimeter.

SUMMARY / ABSTRACT

In Ecuador, the high cost of commercial drugs, their limited availability in the public sector, and the low perception of generic medicines about their quality influence adherence to treatment. Therefore, this study aimed to evaluate the in vitro pharmaceutical equivalence of atenolol 100 mg in generic drugs against the trademark Tenormin®. The methodology used had a quantitative and quantitative approach of comparative type, carried out through various tests described in the pharmacopeia of the United States. Considering the method specified in USP 44 NF 39, the pharmaceutical equivalence of generics to the reference determines through compliance with the following tests: organoleptic characteristics, a geometric test of hardness, friability, disintegration, and dissolution, in the last test, the dissolution profiles elaborates at 3, 5, 10, 20, and 30 minutes, time in which they must reach 80% of dissolved active ingredient according to the monograph of atenolol, which indicates that all generics present a rapid dissolution, It should note that there was a variation in the percentage of the dissolved amount of each laboratory and the values of the similarity factor, F2 for K ($f_2 = 66.215$), M ($f_2 = 40.961$), and MK ($f_2 = 56.026$), concluding that the generic M, does not present pharmaceutical equivalence since it does not meet specific quality parameters however the generics K and MK to meet all quality parameters are considered pharmaceutical equivalents, having the ability to be therapeutically interchangeable with the reference Tenormin®.

Keywords: < PHARMACEUTICAL EQUIVALENCE >, < IN-VITRO >, < GENERIC DRUG >, < REFERENCE DRUG >, < SIMILARITY FACTOR >, < HIGH-PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHY >.



EDISON RENATO RUIZ LOPEZ

0603957044

INTRODUCCIÓN

En el Ecuador, el mercado farmacéutico abarca dos líneas de medicamentos, los innovadores que se caracterizan por la infinidad de estudios de seguridad, calidad, efectividad, estudios de biodisponibilidad y por su elevado costo de adquisición. y los medicamentos genéricos que, al no presentar los mismos estudios son más económicos y accesible, sin embargo, estos deben cumplir con diversos parámetros de calidad para su aprobación y comercialización dentro del territorio ecuatoriano de acuerdo a la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria (ARCSA).

Los estudios de equivalencia farmacéutica tienen como objetivo, brindar información sobre la seguridad, eficacia y calidad de los medicamentos genéricos, mediante ensayos comparativos con un medicamento de referencia cuyos resultados determinarán si son terapéuticamente intercambiables, disminuyendo de tal manera el costo para la adquisición de medicamentos que es un factor clave en la adherencia al tratamiento de los pacientes.

En el país las principales causas de muerte son atribuidas a las enfermedades crónicas no transmisibles, dado que al no ser causadas principalmente por una infección aguda tienden a requerir de tratamiento y cuidados a largo plazo.

En el Ecuador la hipertensión arterial es una de las enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT) con mayor prevalencia, ocupando el cuarto lugar en la tasa de mortalidad del país, considerando que 1 de cada 5 ecuatorianos es hipertensa, cabe mencionar que en una encuesta realizada por STEPS en año 2018, el 16,2 % de los encuestados, a pesar de seguir su tratamiento con antihipertensivos registraba niveles elevados de presión arterial. El presente estudio tiene como objetivo evaluar la equivalencia farmacéutica *in vitro* de Atenolol de 100 mg en fármacos genéricos frente a la marca comercial Tenormin® mediante ensayos comparativos especificados en la USP 44 NF 39.

CAPÍTULO I

1. DIAGNÓSTICO DEL PROBLEMA

1.1 Planteamiento del problema

La pandemia por covid-19 afectó drásticamente la economía mundial y local limitando el acceso a los servicios de salud especialmente a los grupos vulnerables, además, cabe resaltar que la tasa nacional de desempleo en junio del 2020 fue de 1 millón de personas, aumentando la pobreza de 4,3 a 6,4 millones de personas correspondiente al 37 % de toda la población Ecuatoriana, cabe mencionar que, en el año 2022 el presupuesto general dirigido al sector de salud fue de 3.143 millones de dólares mismo que deberá cubrir el desabastecimiento de medicamentos producido tanto por el covid-19, como por la reducción presupuestaria del año 2021, conforme a los datos emitidos por el ministerio de economía y finanzas, por lo antes mencionado se estima una baja adherencia en los tratamientos, a causa de los bajos recursos de los pacientes para la adquisición de medicamentos y por la limitada disponibilidad en el sector público (MSP, 2020, pp. 23-25) (Ruales, 2022. párr. 1-2) (Noriega, 2021, pp. 8-10).

En un estudio realizado en la ciudad de Ibarra mediante encuestas, se logra percibir que un 60% de personas tiene preferencia hacia los medicamentos genéricos, denotando que su elección se debe más por el bajo costo que por la calidad de los mismos, por otro lado, el 95% de encuestados reconoce que los medicamentos comerciales poseen una mayor calidad en comparación a los medicamentos genéricos. En un estudio similar al anterior realizado en la universidad del Azuay, determina que un 56 % opta por medicamentos comerciales, en tanto que el 17 % de encuestados tiene una percepción negativa de los medicamentos genéricos y un 37 % mantienen una percepción neutral enfocado a la efectividad farmacológica (Vargas, 2016, pp.75-76) (Iñiguez, 2019, pp. 65-66).

El alto costo de los medicamentos comerciales, su limitada disponibilidad en el sector público y la percepción de los pacientes relacionada a la baja efectividad de los medicamentos genéricos, son factores que influyen en la adherencia al tratamiento farmacológico en la sociedad, elevando de esta manera la tasa de morbilidad de Enfermedades Crónicas No Transmisibles en el país.

En la actualidad 1 de cada 5 ecuatorianos entre 18 a 69 años de ambos sexos es hipertensa representando el 19,8 % de toda la población, conforme a un estudio realizado por la Organización Panamericana de la Salud (OPS). De acuerdo a las encuestas realizadas por STEPS, se menciona que el 12.6 % de participantes padecían hipertensión arterial (HTA) pero no seguía un tratamiento

farmacológico por diversos factores, sin embargo, el 16,2 % de los encuestados, a pesar de seguir su tratamiento con antihipertensivos registraba niveles elevados de presión arterial (MSP; INEC; OPS/OMS, 2018, pp. 3-4) (OPS, 2021, párr. 5).

1.2 Justificación

En la actualidad las políticas públicas ecuatorianas sobre la óptima dotación de medicamentos de calidad a la sociedad, no se ejecutan de manera adecuada, violando el derecho a la salud consagrado en el art. 9 de la Ley Orgánica de Salud. Por lo que la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria (ARCSA) para garantizar la seguridad, calidad y eficacia de los medicamentos estableció criterios y requisitos de estudios in-vitro que determinen la biodisponibilidad y equivalencia farmacéutica mediante la evaluación de las características físicas, química y farmacológicas (Adrián, 2021, p. 181).

Debido a la carencia de estudios en el país, que demuestren la equivalencia farmacéutica de los genéricos frente a un medicamento de referencia y a la elevada incidencia de personas con hipertensión arterial a pesar de seguir un tratamiento farmacológico, nace la necesidad de una evaluación de equivalencia farmacéutica que determine la eficacia de los medicamentos genéricos antihipertensivos expendidos en el territorio ecuatoriano, con el objetivo de proporcionar información sobre su calidad y efectividad.

Considerando dicha problemática nace la importancia de la evaluación de equivalencia farmacéutica en el atenolol 100 mg, principio activo que se encuentra en el anexo 1 del instructivo externo desarrollado por el Arcsa para demostrar su bioequivalencia y biodisponibilidad en los medicamentos de uso y consumo humano, cuyo objetivo radica en brindar tanto a los profesionales de la salud como a los pacientes hipertensos información veraz sobre la seguridad, calidad y eficacia que presenten los medicamentos genéricos en estudio, de la misma manera los resultados del presente estudio permitirán al Ministerio de Salud Pública (MSP) la adquisición y dotación de medicamentos de calidad a las diferentes casas de salud, permitiendo de esta manera el acceso a una farmacoterapia eficaz de tal manera que la tasa de morbi-mortalidad de pacientes con esta patología en el Ecuador descienda (MSP, 2018) (ARCSA, 2020, pp. 8-9).

La factibilidad de la presente investigación se debe a la disponibilidad de los medicamentos genérico como al de referencia, la existencia de materiales, equipos y reactivos disponibles en la Facultad de Ciencias de la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, bienes que ayudarán a la realización de este estudio bajo la tutela del tutor, miembro asesor y técnicos de laboratorio.

1.3 Objetivos

1.3.1 Objetivo general

- Evaluar la equivalencia farmacéutica *in vitro* de Atenolol de 100 mg en fármacos genéricos frente a la marca comercial Tenormin®.

1.3.2 Objetivos específicos

- Determinar las características físicas y químicas de tabletas de Atenolol 100 mg en fármacos genéricos y Tenormin®.
- Cuantificar la cantidad de Atenolol de 100 mg en fármacos genéricos y de marca
- Definir y comparar el perfil de disolución de tabletas de Atenolol de 100 mg de fármacos genéricos y Tenormin®.

CAPÍTULO II

2. MARCO TEORICO

2.1 Antecedentes de la investigación

En un estudio de equivalencia farmacéutica *in vitro* de tres fármacos genéricos de atenolol realizado por Begum R. y colaboradores en la universidad de Dhaka, Bangladesh demuestra mediante ensayos de dureza, friabilidad, desintegración y disolución la similitud de los fármacos en estudio, determinando la equivalencia entre el fármaco de referencia y los genéricos los mismos que tienen la capacidad de ser intercambiables (Begum, 2019, pp. 45-47).

Melgar Fernández, en la determinación de la intercambiabilidad Terapéutica entre comprimidos de atenolol genérico y comprimidos de Tenormin® comercializado en Perú, indica que los estudios de control de calidad, uniformidad y disolución, se realizó conforme a los parámetros establecidos en la USP para medicamentos sólidos orales, determinando que ambos medicamentos no son bioequivalentes a pesar de que los medicamentos genéricos están dentro del rango de aceptabilidad, dado que en los resultados, los medicamentos genéricos presentaron un perfil de disolución bajo con respecto al de referencia (Melgar J., 2017, pp. 43-50)

Jiménez Cevallos en el 2017 ejecutó un estudio para evaluar los parámetros de calidad de las tabletas de atenolol genéricos, elaborado por dos laboratorios farmacéuticos y su posterior comparación con el producto innovador, en el cual los ensayos de control de calidad tanto a las tabletas genéricas como al innovador, comercializado en la ciudad de Guayaquil, muestran una diferencia significativa, evidenciando que los medicamentos genéricos no son bioequivalentes terapéuticamente (Cevallos J, 2017, pp. 21-27).

Un estudio elaborado en el salvador sobre la “Determinación de la equivalencia terapéutica *in vitro* de tabletas de atenolol dispensadas en el hospital nacional rosales durante el año 2005” demuestra gráficamente que, en el perfil de disolución, las tabletas de atenolol genérico liberan el 75,06 % de principio activo a diferencia del producto de referencia que libera el 80% en un lapso de tiempo de 20 minutos, considerando que en ningún punto del perfil de disolución logra alcanzar al de referencia (Solano M, 2008, pp. 82-113).

2.2 Referencias teóricas

2.2.1 Prevalencia de enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT)

Las enfermedades crónicas no transmisibles o ECNT son aquellas que están asociadas a factores genéticos, fisiológicas y del entorno ambiental que tienen un periodo de duración extenso.

2.2.1.1 Prevalencia de enfermedades crónicas no transmisibles a nivel mundial

- Cardiopatía isquémica
- Accidente cerebrovascular
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
- Cáncer de tráquea, bronquios y pulmón
- Enfermedad de Alzheimer y otras demencias
- Enfermedades diarreicas
- Diabetes mellitus
- Nefropatías (OMS;2020, párr. 4-10).

2.2.1.2 Prevalencia de enfermedades crónicas no transmisibles en el Ecuador

- Enfermedades isquémicas
- Diabetes mellitus
- Enfermedades cerebrovasculares
- Enfermedades hipertensivas
- Cirrosis (INEC, 2022, p. 21).

2.2.2 Enfermedad cardiaca hipertensiva

La enfermedad cardiaca hipertensiva debe a una elevación de la presión arterial, producto de una hipertrofia ventricular izquierda (HVI), miocardiopatía dilatada y/o miocardiopatía restrictiva con insuficiencia cardiaca (Tratamiento de la hipertensión arterial, 2020, pp. 42-43).

2.2.3 Presión arterial

La presión arterial es la fuerza que ejerce la sangre en las paredes arteriales, durante la sístole del corazón, necesaria para la distribución de oxígeno y nutrientes por medio del sistema circulatorio a todo el organismo. Para la lectura de la presión arterial se considera el valor sistólico sobre el valor diastólica considerando un valor normal menor a 120 y menor a 80 (Espinosa B, 2018, pp. 1-2).

2.2.4 Hipertensión arterial

Se denomina hipertensión al incremento de la presión sistólica como de la diastólica, que puede terminar en las rupturas de las arterias cuando no es regulado, llegando a producir el deceso de la persona por un shock hipovolémico en consecuencia de la pérdida de sangre (Díaz R, 2021, pp. 9-13).

2.2.5 Factores de riesgo para desarrollar HTA

Existen factores ambientales o biológicos que pueden incrementar el riesgo al desarrollo de la hipertensión arterial entre las cuales se puede mencionar:

- Diabetes mellitus.
- Dieta no saludable.
- Inactividad física o sedentarismo.
- Obesidad.
- Ingesta alcohólica.
- Tabaquismo.
- Antecedentes familiares.
- Edad avanzada.
- Etnia afrodescendiente (MSP, 2019, p. 20).

2.2.6 Tratamiento

Un tratamiento abarca diversos medios sean de carácter higiénico, dietético, físico, quirúrgico o farmacológico que ayuden en la prevención, el control o la cura de la sintomatología de una patología.

2.2.6.1 *Tratamiento no farmacológico*

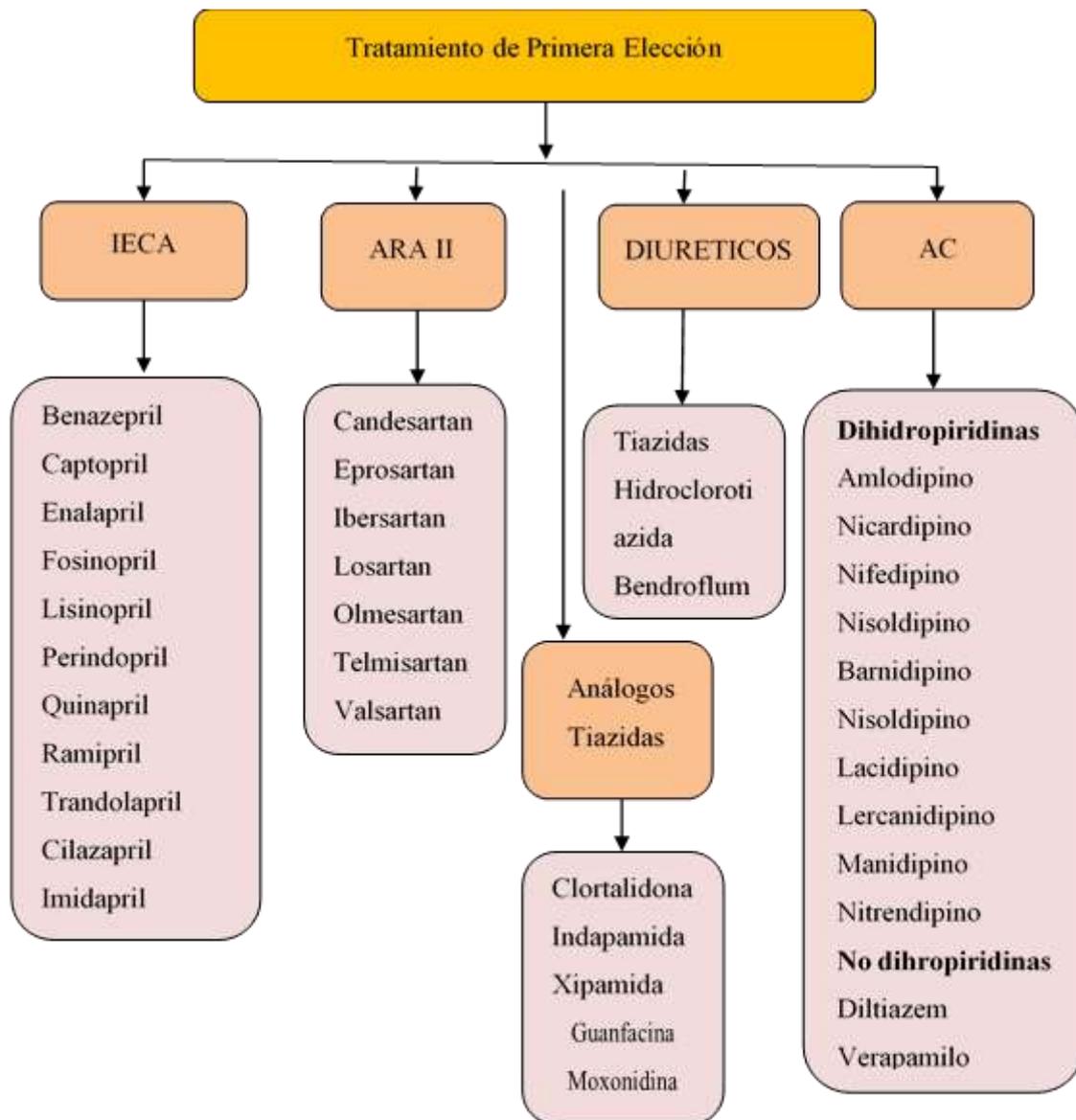
Se constituye como la primera intervención no química, capaz de prevenir o disminuir el desarrollo de una enfermedad, dentro las actividades no farmacológicas podemos mencionar:

- Dieta balanceada en base al consumo de verdura, legumbres, fruta fresca, pescado, nueces, alimentos integrales y ácidos grasos insaturados como el aceite de oliva, considerando además una reducción del consumo de carne roja, alimentos grasos y bebidas azucaradas.
- Consumo bajo de sal en los alimentos
- Limitada ingesta de alcohol.
- Evitar el consumo de cigarrillo.
- Control exhaustivo en la ingesta de productos que contengan cafeína
- Actividad física durante un periodo de 30-45 min diarios
- Evitar sustancias, drogas o fármacos que tengan la capacidad para elevar la PA.
- Priorizar la ingesta de alimentos o suplementos ricos en potasio, debido que se les atribuye la disminución de la presión arterial (PA).
- Efectuar técnicas de relajación para reducir el estrés en la persona evitando el progreso de cualquier enfermedad. (Tratamiento de la hipertensión arterial, 2020, pp. 42-43).

2.2.6.2 *Tratamiento farmacológico*

El tratamiento farmacológico se inicia en el momento de la progresión de la hipertensión arterial, es decir, en aquellos pacientes con presión arterial $\geq 160/\geq 100$ mmHg independientemente del riesgo cardiovascular, teniendo en cuenta la valoración clínica individual del profesional sanitario para determinar el tratamiento antihipertensivo más adecuado. En este caso.

Dentro de la terapia farmacológica para la hipertensión arterial tenemos a los de primera elección como se indica en la **ilustración 2-1** los cuales se pueden identificarse por sus prefijos pril, sartán y dipino, cabe recalcar que existen medicamentos que se utilizan para hipertensión pero no mantienen dichos prefijos. Cuando el paciente no presenta mejoraría con el tratamiento de primera elección el médico tratante considera el uso medicamentos específicos los cuales se detallan en el **ilustración 2-2** esencialmente a los beta-bloqueantes que se caracterizan por presentar el prefijo “lol” sean estos cardioselectivo o no cardioselectivo.



(IE CA): Inhibidores del enzima convertidor de angiotensina

(ARA II): Antagonista de los receptores de angiotensina II

(AC): Antagonistas de calcio

Ilustración 2-1 Medicamentos para la hipertensión arterial de primera elección

Fuente: CBTA, 2020, pp. 9-10.

Realizado por: Alvarez L, 2023.

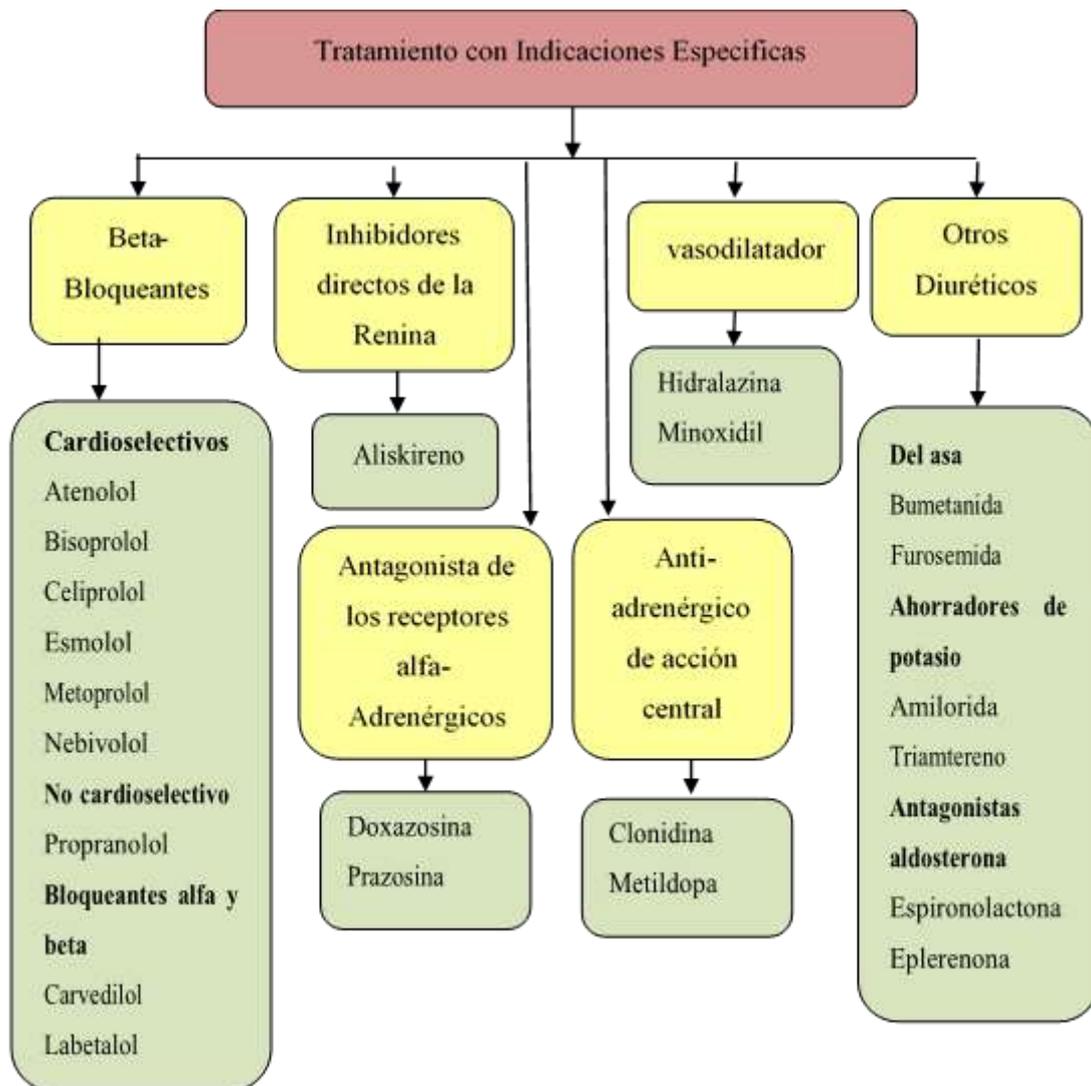


Ilustración 2-2: Medicamentos de segunda elección o específicas para la hipertensión Arterial.

Fuente: CBTA, 2020, pp. 9-10.

Realizado por: Alvarez L, 2023.

2.2.7 Atenolol

El Atenolol (**ilustración 2-3**) es un fármaco beta-bloqueante cardioselectivo de los receptores beta 1, capaz de producir una disminución de la presión arterial en dosis baja, cuya acción se basa en la inhibición los efectos producidos por la hormona epinefrina, de tal manera que el corazón bombee sangre con menor fuerza, evitando el daño a las arterias del sistema circulatorio, además cabe recalcar que al presentar características lipofílicos presenta escasos efectos en el SNC siendo utilizado primordialmente en enfermedades cardiovasculares (AEP, 2021, p. 1).

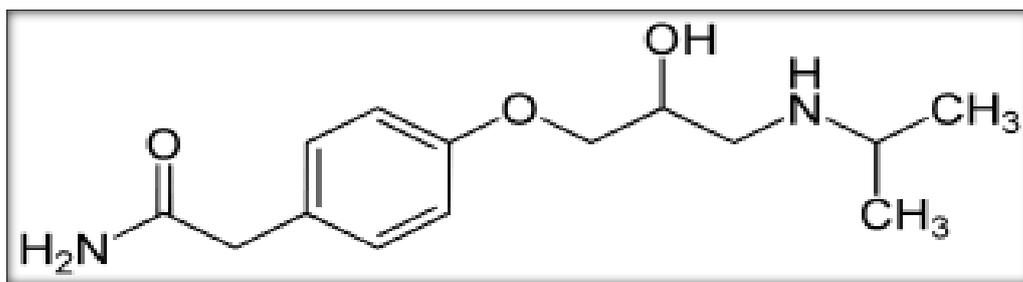


Ilustración 2-3: 2-[4-[2-hidroxi-3-(propan-2-ilamino)propoxi]fenil]acetamida.

Fuente: AEP, 2021.

2.2.7.1 Farmacocinética

Luego de la liberación del principio activo, contenido en las tabletas, el 50 % es absorbido por las microvellosidades del intestino delgado, considerando que la afinidad por las proteínas plasmáticas es del 6 al 16 %, la concentración plasmática máxima varía de 300 a 700 mg/ml en un tiempo de 2 a 4 horas, distribuido en todos los tejidos extravasculares, sin embargo, luego de una ingesta de 50 o 100 mg del principio activo, este se filtra al sistema nervioso central (SNC) en una proporción mínima. La semi-vida del atenolol es de 6 a 7 horas, siendo el 10% metabolizado por el organismo y tras su excreción el 3% se recupera de la orina como metabolito hidroxilado con una actividad farmacológica del 10%. (Vademécum, 2009, párr. 2).

2.2.7.2 Farmacodinamia

Al bloquear los receptores beta-1 se impide la unión de la noradrenalina, inhibiendo la activación de la enzima adelinato ciclasa, encargada de generar el AMPc y a su vez la proteína cinasa PKA causantes de la fosforilación de los canales de calcio, que produce un incremento en su concentración como se indica en la **ilustración 2-4**, elevando de tal manera la frecuencia cardíaca, su contractibilidad y relajación cardíaca, denotando así que el atenolol al ser un beta- bloqueante cardioselectivo cumple su efecto antihipertensivo, inducido por las catecolaminas en los receptores cardíacos, reduciendo el gasto cardíaco e impidiendo la secreción de renina y de los centros vasomotores (Vademécum, 2009, párr. 1).

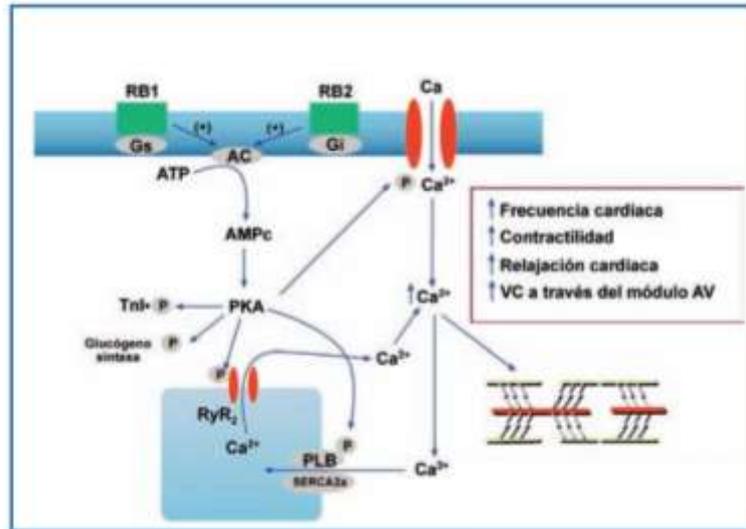


Ilustración 2-4: Mecanismo de Acción de los beta-bloqueantes

Fuente: Tamargo J., 2011.

2.2.7.3 Posología

La dosis inicial para la hipertensión arterial es de 50 mg/día, en cuyos casos no exista una evolución positiva a los 7 o 14 días de administración del medicamento, el médico especialista duplicará su dosis diaria, sin embargo, si se requiere una reducción adicional se puede combinar con otros antihipertensivos (Vademécum, 2009, párr. 4).

2.2.7.4 Contraindicaciones

El atenolol está contraindicado en pacientes con bradicardia sinusal, bloqueo Aurícula Ventricular mayor al primer grado, shock cardiogénico e insuficiencia cardíaca declarada. También está contraindicado en personas con hipersensibilidad al atenolol (Vademécum, 2009, párr. 4).

2.2.7.5 Interacciones medicamentosas

Tabla 2-1: Interacciones medicamentosas de los beta-bloqueante.

Atenolol (Beta- Bloqueante)	+	Fármacos que reducen la producción de catecolaminas	=	pueden tener un efecto aditivo causando bradicardia e hipotensión que puede desencadenar en vértigo, síncope e hipertensión postural.
		bloqueadores de canales de calcio (verapamilo, nifedipino)		
		Amiodarona		
		Anti arrítmicos clase I		Se han asociado con bradicardia severa, asistolia e insuficiencia cardíaca.
		Beta bloqueadores		Exacerba la hipertensión de rebote que sigue a la retirada de la clonidina por lo que la administración de ambos fármacos debe estar separada por varios días.
		AINES		Disminuye el efecto antihipertensivo.
		Aspirina		No muestra interacción clínica durante el tratamiento de un infarto agudo de miocardio.
		Digitálicos		Aumentan el riesgo de bradicardia.
		Ampicilina		Reduce la Biodisponibilidad del Atenolol.
		Antidepresivos tricíclicos Barbitúricos fenotiazinas		Riesgo de hipotensión
		Inhibidores de la prostaglandina Sintetasa (Ibuprofeno, indometacina)		Disminuye los efectos hipertensores de los Beta-bloqueantes.

Fuente: PEDIAMÉCUM, 2021.

Realizado por: Alvarez L, 2023.

2.2.8 Medicamento

Forma farmacéutica constituida por una o más sustancias, elaborados por laboratorios farmacéuticos establecidos, que se encargan de la elaboración mediante una fórmula de composición en peso, volumen y porcentajes establecidos bajo investigación, así como del envasado, etiquetado, su distribución y posterior comercialización que ayudará en el diagnóstico, tratamiento, mitigación y profilaxis de una enfermedad, anomalía física o sintomatológica, así como en el restablecimiento de las funciones orgánicas de los seres humanos y/o animales (ARCSA, 2019, p. 5).

2.2.8.1 Principio activo

Sustancia activa con actividad farmacológica capaz de agonizar o antagonizar procesos biológicos, mismo que puede ser formulada con excipientes para producir el medicamento de dosificación (ARCSA, 2019, p. 5).

2.2.8.2 Excipiente

La sustancia inactiva del medicamento diferente del principio activo incorporado para facilitar la preparación, conservación y administración de diversas formas farmacéuticas, siendo la única sustancia capaz de diferir entre un medicamento genérico y marca (ARCSA, 2019, pp. 5-6).

2.2.9 Formas farmacéuticas

Es la disposición individualizada, adquirida tras la mezcla homogénea del principio activo y excipientes para constituir un medicamento estable y de fácil administración, encontrándose de tal manera en estado sólido, líquido o semisólido como se indica en **ilustración 2-5**, cabe resaltar que el control de calidad para las formas farmacéuticas estériles es más riguroso dado que su administración es directa a la circulación o en áreas de mayor sensibilidad como las gotas oftálmicas (Pablo Velera, 2017, p. 9).

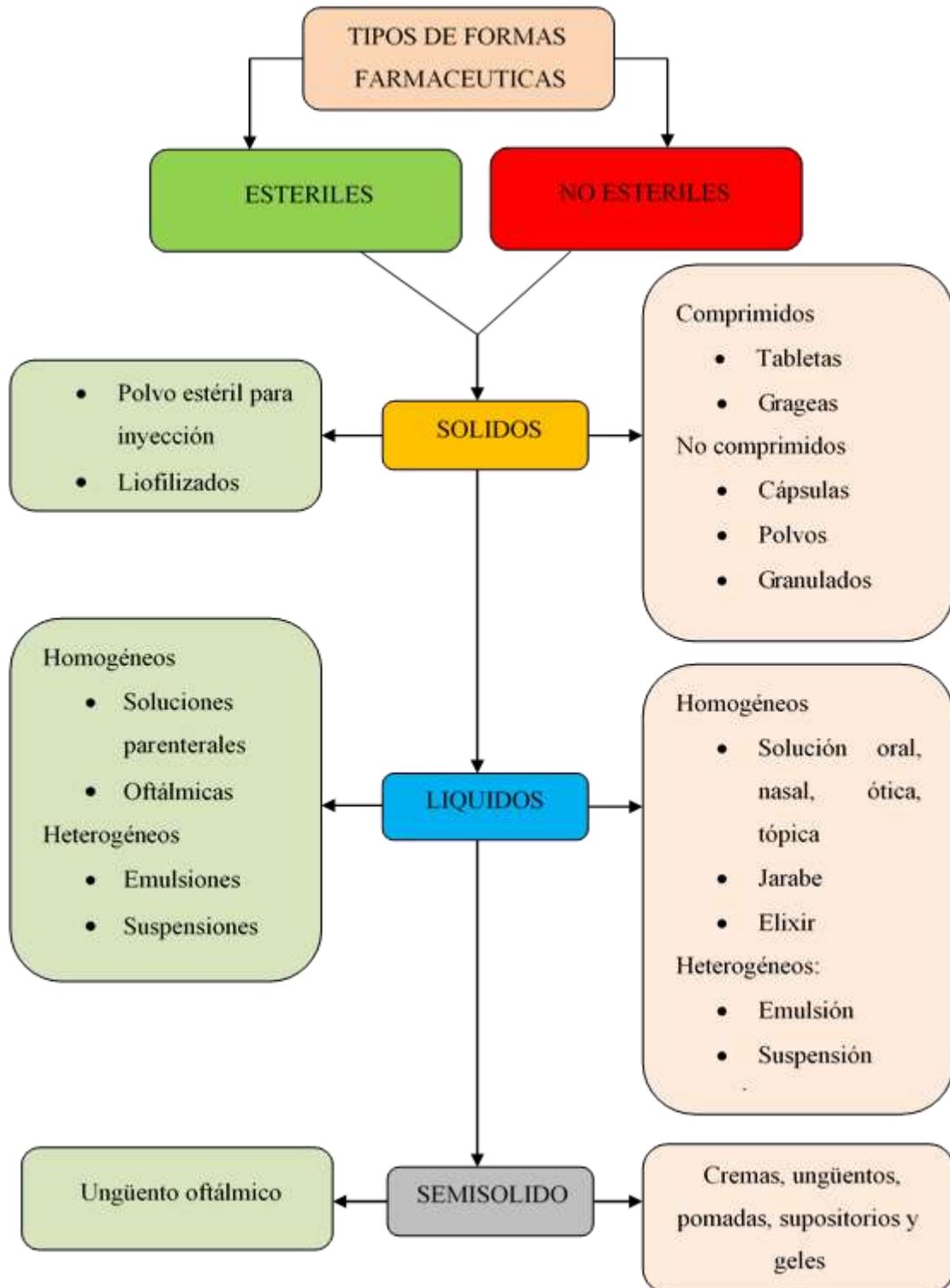


Ilustración 2-5: Clasificación de las Formas Farmacéuticas

Fuente: Pablo Vera, 2017.

Realizado por: Alvarez L, 2023.

2.2.9.1 *Tabletas*

Es aquella forma farmacéutica que se elabora por compresión de la mezcla homogénea que contiene el principio activo con sus respectivos excipientes, dispuesta en forma de polvo. Mismas que pueden ser ranuradas para facilitar su deglución, además de poder disponer de una cubierta entérica cuya finalidad es evitar la degradación del medicamento en el estómago (Pablo Velera, 2017, p. 10).

2.2.10 *Medicamento genérico y comercial*

2.2.10.1 *Medicamento comercial*

Los medicamentos que se investigan y comercializan con nombres únicos se denominan medicamentos de comerciales. Está protegido por patente, por lo que no puede ser comercializado por otros fabricantes mientras dure la patente (normalmente 20 años). Después de la expiración de la patente, se denomina medicamento innovador, pero ya no está patentado, cuando esto sucede, se libera la posibilidad de utilizar la sustancia activa para la preparación del medicamento, independientemente del innovador (ARCSA, 2020, p. 5).

2.2.10.2 *Medicamento genérico*

Los medicamentos genéricos se refieren a productos elaborados con los ingredientes activos de medicamentos innovadores, y su formulación difiere a la fórmula utilizada para la fabricación de medicamentos innovadores debido a la diferencia en los excipientes, como saborizantes, estabilizantes y, especialmente, en el modo de preparación. (ARCSA, 2020, p. 5).

2.2.11 *Equivalencia farmacéutica*

Dos formas de farmacéuticas se consideran equivalentes si contienen cantidades similares del principio activo de acuerdo con las pruebas de disolución y valoración prescritas por la Farmacopea de los Estados Unidos (USP). Sin embargo, debido a las diferencias en los excipientes y procesos de fabricación, la equivalencia farmacéutica no significa necesariamente equivalencia terapéutica (ARCSA, 2020, p. 4).

2.2.12 Solución estándar o patrón primario.

Los estándares son preparaciones que contienen concentraciones conocidas de elementos o sustancias específicas.

Los patrones primarios, son sustancias que se utilizan como referencia al evaluar o estandarizar. Suelen ser sustancias sólidas que cumplen las siguientes características:

- Alto grado de pureza.
- Estable a temperatura ambiente
- Debe poder secarse en el horno
- No absorbe gas
- Debe reaccionar rápida y estequiométricamente con su titulante.

Estas funciones están diseñadas para minimizar los errores en los cálculos estequiométricos y evitar la interferencia de los resultados durante el análisis. Cabe señalar que la cantidad recomendada de patrón primario es de 100 mg o al menos 50 mg para reducir el error relativo del pesaje.

2.2.13 Cromatografía líquida de alta resolución (HPLC)

El principio de HPLC se basa en la separación de los compuestos de la mezcla según su afinidad por la fase móvil o la fase estacionaria, que pasa a través de una columna constituida por micro esferas, a una presión generada por una bomba.

Una mezcla que contiene los analitos A, B y C interactúa de manera diferente con la fase estacionaria a medida que pasa por la columna, según sus propiedades. Los analitos con la afinidad más baja por la fase estacionaria se mueven más rápido. Por el contrario, aquellos con mayor afinidad permanecerán en la columna por más tiempo y serán detectados en último lugar, como se muestra en la **ilustración 2-6**.

En la cromatografía, los compuestos que son similares se atraen entre sí. Los compuestos polares son atraídos por otros compuestos polares, pero los compuestos no polares son atraídos por otros compuestos no polares (Fernández, 2020, pp. 1-5).

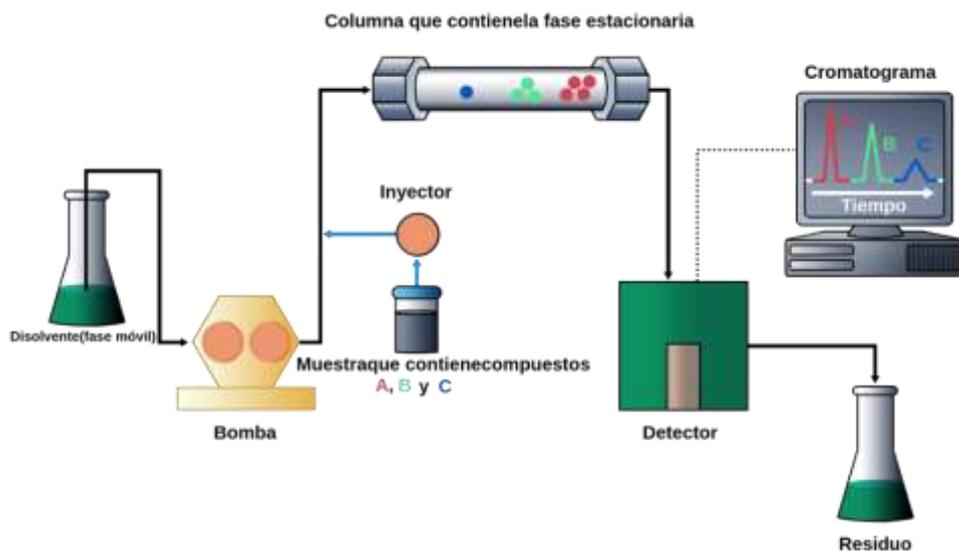


Ilustración 2-6: Fundamentos de la Cromatografía Líquida de Alta Resolución.

Fuente: Fernández, 2020.

2.2.14 Ensayos en tabletas para parámetros de calidad.

El control de calidad es un modo de verificar que un producto cumple con las normas de seguridad y calidad. Este sistema permite detectar errores o carencias de un producto o proceso de fabricación. Diversos parámetros de prueba nos permitirán demostrar la equivalencia farmacéutica de fármacos, dado que nos proporcionan información sobre la biodisponibilidad del principio activo.

- Características organolépticas
- Características geométricas
- Identificación del principio activo
- Valoración o contenido
- Friabilidad
- Dureza
- Disgregación
- Disolución (Calvo, 2015, p. 2).

2.2.14.1 *Identificación del principio activo*

El tiempo de retención del pico de Atenolol de la Solución muestra corresponde de la Solución estándar, según se obtienen en la valoración. (USP 44 – NF 39, 2021).

2.2.14.2 *Valoración del principio activo*

Las tabletas de Atenolol contienen no menos de 90% y no más de 110.0% de la cantidad declarada de Atenolol (C₁₄H₂₂N₂O₃).

2.2.14.3 *Dureza*

Se denomina dureza a la fuerza de ruptura de las tabletas por medio de una carga comprensiva, en donde se examina la estabilidad mecánica mediante la resistencia que oponen a una fuerza de presión que actúa diametralmente y que es capaz de romperlas. El objetivo de este ensayo es determinar la capacidad de las tabletas para soportar los rigores del manejo de fabricación, transporte y distribución de los mismos hasta llegar a los usuarios finales (USP 44 – NF 39, 2021, p. 1217).

2.2.14.4 *Friabilidad*

Es la medición de la resistencia donde debe existir una escasa pérdida de material de la tableta, se relaciona con la capacidad para resistir golpes sin que se llegue a desmoronar durante el proceso de manufactura (USP 44 – NF 39, 2021).

2.2.14.5 *Disgregación*

La disgregación se basa en el tiempo requerido por una forma farmacéutica sólida para desintegrarse en un tiempo determinado y bajo condiciones de operación preestablecidas. Se puede aplicar a cápsulas y tabletas con o sin recubrimiento (USP 44 – NF 39, 2021).

2.2.14.6 *Disolución*

El ensayo de disolución se utiliza para determinar el comportamiento de los principios activos contenidos en una forma farmacéutica sólida oral, mediante la evaluación de las propiedades físicas y biofarmacéuticas del producto. Aplicando el método especificado en la monografía de la USP para determinar el límite de principio activo disuelto (USP 44 – NF 39, 2021).

2.2.15 Modelos matemáticos

2.2.15.1 Modelo dependiente

Orden cero

La cinética de orden cero se utiliza para describir la liberación de formas farmacéuticas que se disgregan lentamente, retardando la liberación del principio activo, determinando que la concentración del fármaco disuelto no influye en el proceso cinético es decir que la velocidad de disolución es constante e independiente de la concentración del fármaco (Flores Rendon, 2015, pp. 4-6).

$$Q_1 = Q_0 + k_0 \cdot t$$

Donde Q_1 se corresponde con la cantidad de fármaco disuelto a tiempo t , Q_0 es la cantidad inicial de fármaco, t es tiempo y k_0 es la constante del proceso.

Orden uno

Este modelo describe la absorción y/o eliminación de algunos fármacos, mediante la cantidad de fármaco disuelto en disolución. Es decir que la velocidad de disolución es directamente proporcional a la concentración (Flores Rendon, 2015, pp. 4-6).

$$\ln Q = \ln Q_0 - k \cdot t$$

Donde Q es la cantidad de fármaco liberada en tiempo t , Q_0 es la cantidad inicial de fármaco en la disolución y k es la constante de primer orden que regula el proceso.

Raíz cuadrada

La cinética de liberación de la raíz cuadrada, proporciona buenos datos de ajuste en fármacos con procesos de liberación modificada o semisólidos (Andreetta, 2003, pp. 355-363).

Raíz cubica

El modelo de Hixson Crowell supone que el área normal de la partícula es comparable a la raíz cubica de su volumen, es decir que la liberación del fármaco depende de la velocidad con que se disuelven cada una de las partículas que contiene (Costa & Sousa, 2016).

Weibull

El modelo Weibull se encuentra conformado por una ecuación empírica, adaptada para describir el proceso de disolución y liberación, dicha ecuación se puede aplicar, a las diferentes curvas de disolución, la cual mediante la siguiente ecuación (Flores Rendon, 2015, pp. 4-6).

2.2.15.2 Modelo independiente

Este modelo se fundamenta en la utilización de las ecuaciones del factor de diferencia f_1 , y del factor de similitud f_2 , las cuales ayudan considerablemente a establecer, la similitud o diferencia que se manifiestan entre dos perfiles de disolución, efectuados en condiciones similares de estudio brindando información acerca del error relativo, que se tiene entre dos curvas expresadas en porcentaje a cada uno de los tiempos que se encuentran establecidos (Segovia, 2007, pp. 10-14).

CAPÍTULO III

3. MARCO METODOLÓGICO

El presente trabajo de integración curricular se basó en la investigación de la equivalencia farmacéutica *in vitro* de atenolol frente a Tenormin®, en el cual se empleó varios equipos de la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo ubicados en el laboratorio de tecnología farmacéutica y de investigación de la Facultad de Ciencias.

3.1 Recolección y criterios de inclusión de los medicamentos

Los medicamentos genéricos utilizados en el presente estudio fueron obtenidos en las farmacias “BQPHARMA” y “FARMASUR” ubicadas en la ciudad de Riobamba las cuales cumplieron con las siguientes especificaciones, tabletas de 100 mg de atenolol, pertenecientes a un mismo lote de fabricación con buenas características físicas e integridad tanto en su envase primario y secundario, con fecha de caducidad dentro de un plazo moderado, mismos que debían encontrarse dentro de un intervalo de tiempo de caducidad; los cuales fueron almacenados en el Laboratorio de Tecnología Farmacéutica de la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo. El medicamento de referencia se importó de la ciudad de México como Tenormin® 100 mg fabricado por el laboratorio AZTRACENCA S.A, bajo los criterios ya mencionados.

3.2 Ensayos de control de calidad para formas farmacéuticas solidas

3.2.1 *Características Organolépticas*

Se seleccionó 10 tabletas de atenolol pertenecientes a cada uno de los laboratorios a estudiar; a continuación, se observó de manera individual cada tableta considerando la uniformidad de su color, forma y aspecto general (USP 44 – NF 39, 2021).

3.2.2 *Características geométricas*

A 20 tabletas pertenecientes al mismo laboratorio se midió el diámetro y espesor de forma individual por medio de un instrumento apropiado (**ilustración 3-1**) (USP 44 – NF 39, 2021).



Ilustración 3-1: Instrumento Pie de Rey Digital

Fuente: ESPOCH, 2023.

3.2.3 *Dureza*

Para el ensayo se empleó el durómetro disponible en la ESPOCH (**ilustración 3-2**), y se seleccionó 6 tabletas de cada laboratorio, colocando una a una en el durómetro de forma diametral, posteriormente, se aumentó la presión del equipo hasta la ruptura de la muestra (USP 44 – NF 39, 2021 p. 1217).



Ilustración 3- 2: Durómetro PHARMA TEST PBT-411.

Fuente: ESPOCH, 2023.

3.2.4 *Friabilidad*

Se pesó un conjunto de 20 tabletas en una balanza analítica de cada laboratorio farmacéutico, se visualizó que las tabletas no presentaban grietas y se limpiaron sucesivamente con un cepillo suave para eliminar las partículas de polvo de su superficie. Colocando todas las tabletas en el dispositivo pre-programado (**ilustración 3-3**) a 25 rpm para iniciar la prueba (USP 44 – NF 39, 2021 pp. 1217).



Ilustración 3-3: Friability Tester Modelo FTV-2

Fuente: NEOFARMACO CIA. LTDA, 2023.

3.2.5 Disgregación

El siguiente ensayo se ejecutó en el disgregador (**ilustración 3-4**) disponible en el laboratorio de tecnología farmacéutica de la Facultad de Ciencias ESPOCH. Se seleccionó 18 tabletas de cada laboratorio, empleando 6 tabletas con su respectivo peso en cada pocillo del equipo, posteriormente se sumergió la canastilla en el medio de disolución especificado por la USP temperado a 37°C, y se tomó el tiempo con un cronometro hasta que no exista ningún residuo sobre la rejilla (USP 44 – NF 39, 2021, p 905).



Ilustración 3- 4: Disintegration QC-21Hanson Research®

Fuente: ESPOCH, 2023.

3.2.6 Disolución

Preparación del Medio: El tampón de acetato 0,1 N, se preparó mezclando 404,1 mL de acetato de sodio 0,1 N con 495,9 mL de ácido acético 0,1 N y se ajustó con hidróxido de sodio diluido hasta alcanzar un pH de 4,6.

Preparación de la Fase Móvil: Se disolvió 1,1 g de 1-heptanosulfonato de sodio y 0,71 g de fosfato de potasio di básico anhidro en 700 mL de agua. Posteriormente se agregó 2 mL de dibutilamina y se ajustó el pH a 3,0 con ácido fosfórico 0,8 M. Por último, se añadió 300 mL de

metanol, y se filtró con papel filtro de una porosidad 0,5 µm. Para de usar la solución en el HPLC, se des-gasificó en el sonicador durante 30 minutos.

Solución Estándar: se disolvió 1,1 mg del estándar de atenolol al 99,89% en 10 mL de fase móvil obteniendo una concentración de 0,111 mg/mL.

Solución Muestra: De cada laboratorio farmacéutico se eligió 12 tabletas, de las cuales se usó 6, que fueron colocadas en cada vaso del equipo (**ilustración 3-5**), evitando que se formen burbujas en la superficie de cada tableta. Teniendo en consideración que el equipo debe mantener las condiciones especificadas por la USP. Al transcurso de 30 minutos se extrajo una alícuota de 2 ml de cada vaso y se filtró. posteriormente se tomó 1 ml del filtrado y se agregó en un 1 ml de la fase móvil des-gasificada, seguidamente se homogenizó y se colocó en el frasco ámbar del equipo para su posterior lectura en el HPLC (**ilustración 3-6**).

El porcentaje de principio activo se calculó con la siguiente formula

$$\% \text{ de Atenolol} = (r_U/r_S) \times C_s \times V \times D \times (100/L)$$

r_U = respuesta del pico de la Solución muestra

r_S = respuesta del pico de la Solución estándar

C_s = concentración de ER Atenolol USP en el Estándar solución (mg/mL)

V = volumen de Medio, 900 mL

D = factor de dilución para la Solución muestra

L = Declaración de la etiqueta de la tableta (mg) (USP 44 – NF 39, 2021).



Ilustración 3- 5: Disolutor Vankel 6010

Fuente: ESPOCH, 2023.

Especificaciones del HPLC para efectuar el ensayo de disolución

- **Modo:** Cromatografía líquida (LC)
- **Detector:** UV 226nm
- **Columna:** 3,9 mm × 30 cm; embalaje L1 (C18)
- **Caudal:** 0,6 ml/min

- **Tamaño de inyección:** 30 μL
- **Muestra:** Solución estándar
- **Eficiencia de la columna:** No menos de 5000 platos teóricos
- **Factor de seguimiento:** NMT 2.0
- **Desviación estándar relativa:** no más de 2,0 %



Ilustración 3- 6: Cromatógrafo Líquido de Alta Resolución (HPLC) Modelo SIL-10^a

Fuente: ESPOCH, 2023.

3.3 Tipo de investigación

La presente investigación es de carácter analítico experimental y comparativo.

3.4 Análisis de modelos matemáticos

Los resultados obtenidos en las pruebas de control de calidad que se efectuaron, fueron ingresados en la base de datos de Microsoft Excel 2016, mismo que fue de utilidad para una interpretación estadística adecuada.

3.4.1 *Aplicación del Modelo Dependiente*

Este método se lo utilizó, para reconocer la cinética de cómo se produce la liberación del fármaco, y apreciar el modelo cinético al que se ajusta cada uno de los laboratorios empleados: cinética de orden cero, primer orden, raíz cuadrada, raíz cubica y modelo de Weibull, inmersos dentro del modelo dependiente, los cuales se realizó mediante la herramienta “análisis de datos”, que se encuentra formando parte de Microsoft Excel 2016, determinando el modelo al que mejor se ajusta basado en la función de Akaike (AIC).

3.4.2 Aplicación del modelo independiente

El modelo independiente a través del factor f1 y f2 nos permite determinar si los perfiles de disolución de los laboratorios genéricos en ensayo son equivalentes al de referencia, para lo cual se realizó el cálculo del factor de similitud (f2) y del factor de diferencia (f1) con las siguientes fórmulas:

$$f1 = \left(\frac{\sum |Rt - Tt|}{\sum (Rt)} \right) * 100$$

$$f2 = 50 * \log \left(\frac{100}{\sqrt{1 + \frac{\sum (Rt - Tt)^2}{n}}} \right)$$

De donde:

n= número de puntos del muestreo.

Rt= % de disolución del medicamento de referencia

Tt= % de disolución del medicamento genérico.

Criterio de aceptación f1 y f2 para determinar la equivalencia farmacéutica

- ✓ Factor de diferencia (f1): aceptable entre 0 y 15, siendo 0 la ideal. Lo cual indica que prácticamente no hay diferencia entre los genéricos y el de referencia.
- ✓ Factor de similitud (f2): aceptable entre 50 y 100, siendo 100 el ideal. Lo cual indica que prácticamente los genéricos son iguales, o muy parecidos al de referencia (Segovia, 2007, pp. 10-14).

3.5 Materiales, Equipos y Reactivos

3.5.1 Materiales

- Pipetas de vidrio de 10mL, 1mL
- Peras de succión
- Varillas de vidrio
- Balones de aforo de 1000mL, 100mL, 10mL
- Probetas de 2000 mL, 1000mL, 250mL
- Vasos de precipitación de 1000 mL, 50mL
- Embudos

- Porta- embudos
- Tubos de ensayo de 10mL
- Gradilla para tubos de ensayo
- Papel filtro

3.5.2 *Equipos*

- Balanza Analítica de precisión $\pm 0,0001\text{g}$ Radwag®
- Desintegrador Hanson Research®
- Durómetro Pharma Test®
- Friabilizador Erweka®
- Disolutor Vankel 6010
- Cromatógrafo Líquido de Alta Resolución (HPLC) Modelo SIL-10A
- Peachímetro Sper Scientific®

3.5.3 *Reactivos*

- Atenolol 120 tabletas MK® (MK)
- Atenolol 120 tabletas Kronos® (K)
- Atenolol 120 tabletas Mintlab® (M)
- Comercial 120 tabletas Astrazeneca® (A)
- Fosfato dibásico de potasio
- Metanol
- 1-heptanosulfonato de sodio
- Dibutilamina
- Ácido fosfórico
- Hidróxido de sodio
- Ácido acético
- Acetato de sodio
- Estándar de Atenolol USP con pureza de 99,89%

CAPÍTULO IV

4. MARCO DE ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS

En el siguiente capítulo se detallan los resultados obtenidos en los diferentes ensayos, los cuales determinarán la equivalencia farmacéutica entre medicamentos genéricos y el medicamento de referencia.

4.1 Control de calidad

4.1.1 Características organolépticas

Tabla 4- 1: Características organolépticas

Laboratorio		Color	Olor	Sabor	Forma	Aspectos Generales
Referencia	A	Blanco	Inodoro	Amargo	Tableta cóncava estándar en dos partes.	Una cara ranurada y en la otra cara se observa el número 100.
	K	Blanco			Tableta cóncava estándar.	Lisas en ambas caras.
M	Celeste	Tableta cóncava estándar en dos partes.			Lisas en una cara y en la otra se observa una ranura.	
MK	Blanco	Tableta cóncava estándar.			Lisas en una cara y en la otra cara presenta el logo de la empresa.	

Realizado por: Alvarez L, 2023

Análisis: Todos los laboratorios presentaron la misma forma cóncava estándar, dos de ellos mostraron una ranura en la tableta con la finalidad de facilitar el fraccionamiento y su deglución, cabe mencionar que el color de las tabletas del laboratorio M son celestes, considerando que cada medicamento genérico como comercial puede diferir en dependencia de las especificaciones del laboratorio fabricante, cabe recalcar que la calidad y efectividad no se ven afectado por los excipientes utilizados durante su manufactura.

4.1.2 Características geométricas

Tabla 4- 2: Diámetro de tabletas por laboratorio farmacéutico

Número de tabletas	Laboratorios							
	Genéricos						Referencia	
	K		M		MK		A	
1	11,4 mm		11,2 mm		8,6 mm		10,1 mm	
2	11,4 mm		11,1 mm		8,6 mm		10,1 mm	
3	11,4 mm		11,2 mm		8,6 mm		10,1 mm	
4	11,3 mm		11,2 mm		8,6 mm		10,1 mm	
5	11,4 mm		11,2 mm		8,6 mm		10,0 mm	
6	11,3 mm		11,2 mm		8,6 mm		10,1 mm	
7	11,4 mm		11,2 mm		8,6 mm		10,1 mm	
8	11,4 mm		11,2 mm		8,6 mm		10,1 mm	
9	11,4 mm		11,1 mm		8,6 mm		10,1 mm	
10	11,3 mm		11,2 mm		8,5mm		10,1 mm	
11	11,4 mm		11,2 mm		8,6 mm		10,1 mm	
12	11,3 mm		11,2 mm		8,6 mm		10,0 mm	
13	11,4 mm		11,2 mm		8,6 mm		10,1 mm	
14	11,3 mm		11,2 mm		8,6 mm		10,1 mm	
15	11,4 mm		11,2 mm		8,6 mm		10,1 mm	
16	11,4 mm		11,2 mm		8,6 mm		10,1 mm	
17	11,4 mm		11,1 mm		8,5 mm		10,1 mm	
18	11,4 mm		11,2 mm		8,6 mm		10,1 mm	
19	11,3 mm		11,2 mm		8,6 mm		10,1 mm	
20	11,4 mm		11,2 mm		8,6 mm		10,1 mm	
Total	227,4 mm		223,7 mm		171,8 mm		201,8 mm	
Promedio	11,37 mm ± 5%		11,185 mm ± 5%		8,59 mm ± 5%		10,09 mm ± 5%	
Desviación estándar	0,0470	✓	0,0366	✓	0,0308	✓	0,0308	✓

Diámetro; ✓ = cumple; x= no cumple

Realizado por: Alvarez L, 2023

Tabla 4- 3: Espesor de tabletas por laboratorio.

Número de tabletas	Laboratorios						
	Genéricos					Referencia	
	K		M		MK	A	
1	4,7 mm		5,5 mm		5,1 mm		5,1 mm
2	4,7 mm		5,4 mm		5,0 mm		5,1 mm
3	4,7 mm		5,5 mm		5,1 mm		5,1 mm
4	4,7 mm		5,5 mm		5,1 mm		5,1 mm
5	4,7 mm		5,5 mm		5,1 mm		5,1 mm
6	4,6 mm		5,5 mm		5,1 mm		5,1 mm
7	4,7 mm		5,4 mm		5,1 mm		5,1 mm
8	4,7 mm		5,5 mm		5,1 mm		5,0 mm
9	4,7 mm		5,5 mm		5,0 mm		5,1 mm
10	4,7 mm		5,5 mm		5,1 mm		5,1 mm
11	4,6 mm		5,5 mm		5,1 mm		5,1 mm
12	4,7 mm		5,4 mm		5,1 mm		5,1 mm
13	4,7 mm		5,5 mm		5,1 mm		5,1 mm
14	4,6 mm		5,5 mm		5,0 mm		5,1 mm
15	4,7 mm		5,5 mm		5,1 mm		5,1 mm
16	4,7 mm		5,4 mm		5,1 mm		5,1 mm
17	4,6 mm		5,5 mm		5,1 mm		5,1 mm
18	4,7 mm		5,5 mm		5,0 mm		5,1 mm
19	4,7 mm		5,4 mm		5,1 mm		5,0 mm
20	4,6 mm		5,5 mm		5,1 mm		5,1 mm
Total	93,5 mm		109,5 mm		101,6 mm		101,8 mm
Promedio	4,675 mm ± 5%		5,475 mm ± 5%		5,08 mm ± 5%		5,09 mm ± 5%
Desviación estándar	0,0444	✓	0,0444	✓	0,0410	✓	0,0308 ✓

Espesor: ✓ = cumple; x = no cumple

Realizado por: Alvarez L, 2023

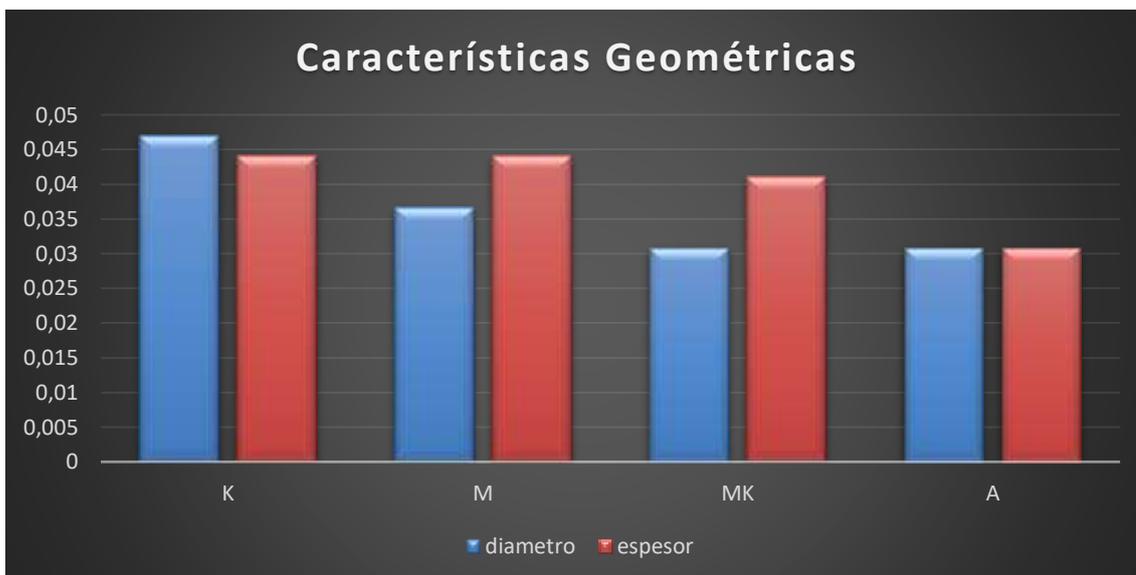


Ilustración 4- 1: Valor promedio de diámetro y espesor por laboratorio.

Realizado por: Alvarez L, 2023

Análisis: Acorde a los valores obtenidos de las propiedades geométricas de diámetro y espesor (tablas 4-2 y 4-3), se puede concluir que todos los laboratorios en prueba cumplen con las especificaciones de la USP, considerando que el valor calculado de la desviación estándar de 20 tabletas no supera el $\pm 5\%$ (ilustración 4-1). La variación de diámetro y espesor de las tabletas entre laboratorios se debe a que cada fabricante se maneja bajo diversas especificaciones que se encuentran validadas por cada casa farmacéutica.

4.1.3 Dureza

Tabla 4- 4: Valores de dureza en Newton (N) por laboratorio.

Número de tabletas	Laboratorios							
	Genéricos					Referencia		
	K	M	MK	A				
1	84,25 N	39,64 N	65,78 N	88,82 N				
2	93,05 N	36,78 N	69,36 N	90,1 N				
3	91,38 N	38,22 N	48,59 N	89,83 N				
4	90,14 N	44,13 N	45,02 N	85,76 N				
5	80,82 N	51,82 N	69,9 N	86,75 N				
6	89,59 N	39,3 N	65,25 N	87,53 N				
Promedio	88,205 N	✓	41,648 N	χ	60,650 N	✓	88,132 N	✓

Dureza: ✓ = cumple; x= no cumple

Realizado por: Alvarez L, 2023

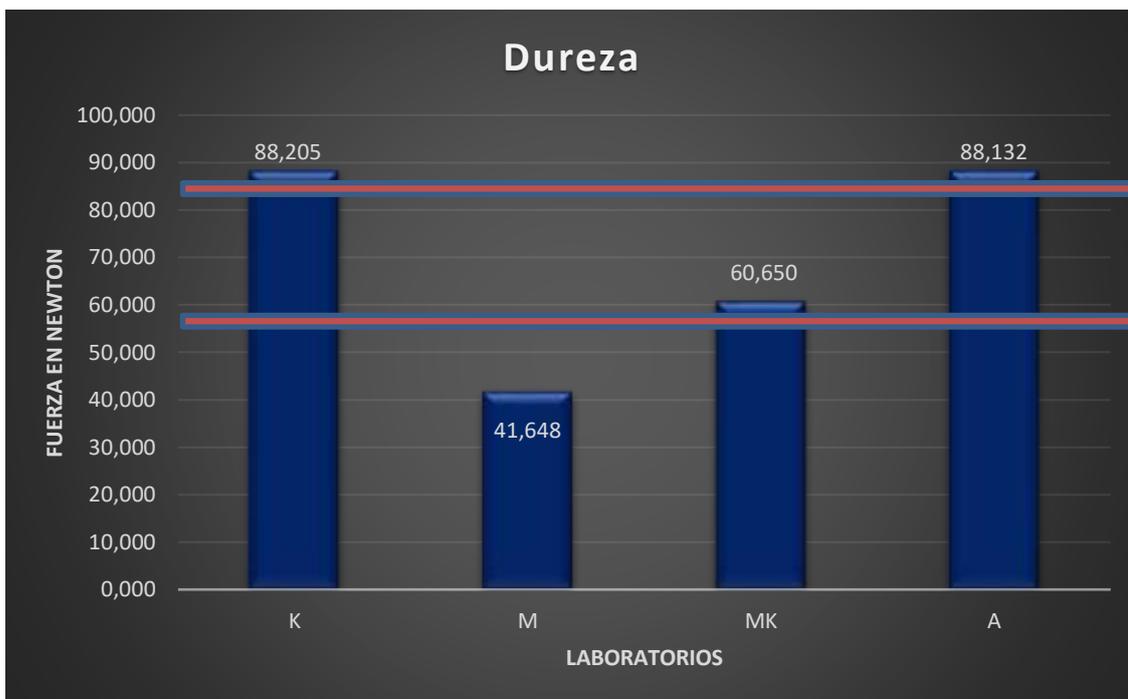


Ilustración 4- 2: Representación de los valores promedio de dureza por laboratorio.

Realizado por: Alvarez L, 2023

Análisis: En los resultados obtenidos en el ensayo de dureza efectuado a 6 tabletas de un mismo lote para cada laboratorio (**tabla 4-4**), se observó que tres laboratorios cumplían con la especificación de la USP debido a que se encontraban dentro del rango aceptable (58.8399–88.2598 N). Como se muestra en la **ilustración 4-2**, el medicamento de referencia abreviado con la sigla (A) así como los genéricos (K) y (MK) se encuentran dentro del rango aceptable. El genérico (M) que presenta un valor de dureza más bajo, presentando una mayor susceptibilidad al fraccionamiento durante su transporte o manipulación.

4.1.4 Friabilidad

Tabla 4- 5: Valores de friabilidad por laboratorio farmacéutico.

Número de tabletas	Laboratorios							
	Genéricos						Referencia	
	K		M		MK		A	
	Antes	Después	Antes	Después	Antes	Después	Antes	Después
Peso	4,3138g	4,3127 g	4,941g	4,9199g	2,899g	2,8963g	4,268g	4,2677 g
Pérdida de peso %	0,0255 %	✓	0,433 %	✓	0,0966 %	✓	0,0281 %	✓

Friabilidad: ✓ = cumple; x = no cumple

Realizado por: Alvarez L, 2023

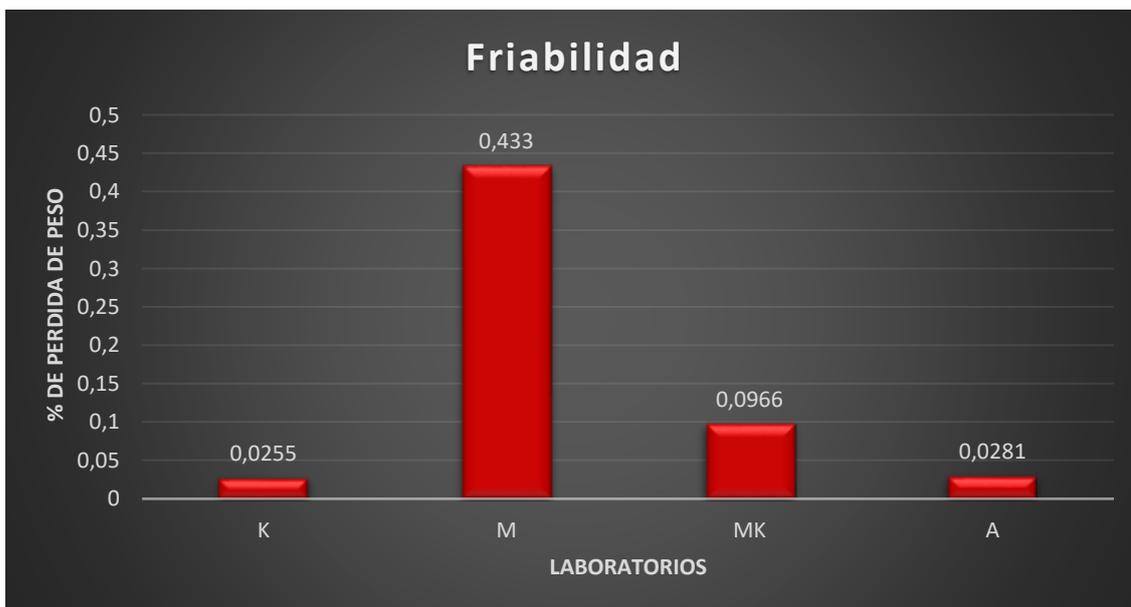


Ilustración 4- 3: Porcentaje de pérdida de peso por laboratorio farmacéutico.

Realizado por: Alvarez L, 2023.

Análisis: En el ensayo de friabilidad se puede apreciar una pérdida menor al 1 % de su peso después de la prueba, el cual se efectuó a 20 tabletas por laboratorio como se indica en la **tabla 4-5**, cumpliendo con las especificaciones de la USP. Como se muestra en el **ilustración 4-3**, todos los laboratorios cumplen con este parámetro de calidad, sin embargo, el genérico (M) fue el medicamento que presentó un mayor porcentaje de pérdida de peso, existiendo una correlación con el resultado de dureza, debido que, al presentar un valor bajo de dureza, este presentaba una alta susceptibilidad al fraccionamiento. Sin embargo, si el valor de dureza es alto y el de friabilidad es bajo, la tableta presenta una baja probabilidad de fraccionarse o disolverse, retrasando de tal manera la liberación del principio activo.

4.1.5 Tiempo de Disgregación

Tabla 4- 6: Tiempo de disgregación por laboratorio.

		Laboratorios							
		Genéricos						Referencia	
		K		M		MK		A	
Tiempo	Primera tableta	0''34''97		0''46''15		0''53''23		6''26''01	
	Última tableta	4''50''09	✓	1''05''32	✓	4''18''17	✓	7''29''55	✓

Tiempo de disgregación: ✓ = cumple; x = no cumple

Realizado por: Alvarez L, 2023



Ilustración 4- 4: Rango de disgregación de las tabletas por laboratorio.

Realizado por: Alvarez L. 2023.

Análisis: En el **ilustración 4-4** se puede observar que los valores de disgregación se encuentran bajo el rango normal declarado por la USP, la cual establece que las 6 tabletas en prueba deben desintegrarse en un tiempo máximo de 30 minutos para ser aceptado. Conforme a lo antes mencionado y como se visualiza en la **tabla 4-6**, todos los laboratorios cumplen con este parámetro de calidad, dado que el tiempo máximo de disgregación para los genéricos fue de 4 minutos con 50 segundos, existiendo una diferencia significativa con respecto al tiempo de disgregación del medicamento de referencia (A) que tarda 7 minutos con 29 segundos en disgregarse.

Los resultados la disgregación son directamente proporcionales a la dureza, a mayor dureza mayor tiempo de disgregación del medicamento, debido a que el medicamento se encuentra muy compactado, sin embargo, existen otros factores como el pH del medio o la afinidad del mismo con el medicamento que afectan la disgregación.

4.1.6 Disolución

El ensayo de disolución indica la cantidad de principio activo disuelto en el medio especificado por la USP, en el cual se menciona que, al transcurrir los 30 minutos, la liberación del principio activo debe ser mayor al 80% (Q), teniendo en consideración que al superar ese porcentaje las tabletas utilizadas en el ensayo son aceptadas debido a que cumple con el porcentaje requerido en el tiempo especificado, tal como se muestra en la **Tabla 4-7**.

Tabla 4- 7: Resultados de Disolución

	Laboratorios farmacéuticos							
	Genéricos						Referencia	
	K		M		MK		A	
D (%)	95,133	✓	95,213	✓	93,919	✓	98,581	✓

D (%) = % de atenolol liberado a los 30 min; ✓ = cumple; x = no cumple

Realizado por: Alvarez L, 2023

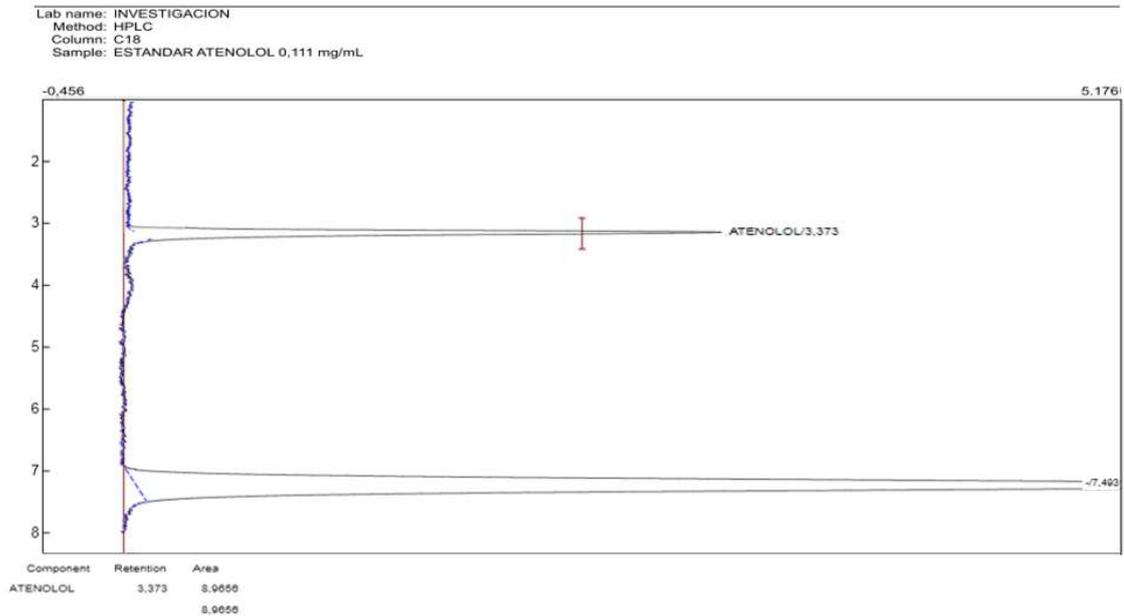


Ilustración 4- 5: Identificación del pico de atenolol en la solución estándar.

Realizado por: Alvarez L, 2023

Un requisito muy importante para el ensayo de disolución es la identificación del pico de atenolol y el tiempo de retención en el cromatograma (**Gráfico 4-5**), para lo cual se utilizó una estándar de referencia del principio activo con un grado de pureza del 99.89 % a diferentes concentraciones como se indica en la **tabla 4-8**, tomando en consideración la concentración de 0,111 mg/ ml para conocer la concentración de cada una de las muestras obtenidas, mediante la aplicación de la fórmula establecida en la monografía de atenolol.

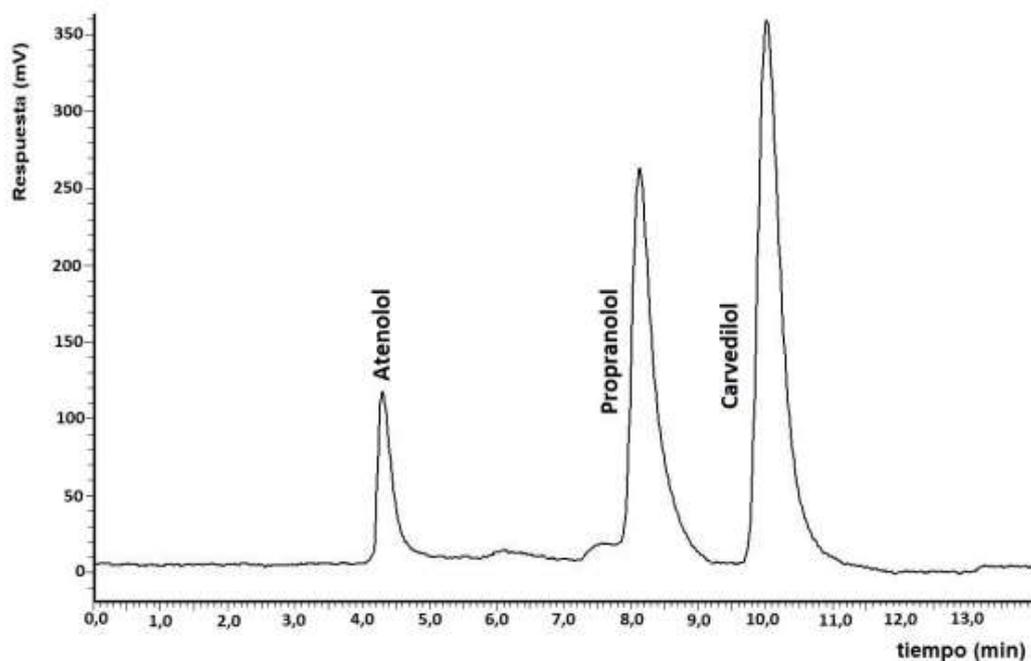


Ilustración 4- 6: cromatograma de atenolol, propranolol, carvedilol

Fuente Brunetto María, 2011

De acuerdo al estudio realizado por Brunetto María y colaboradores sobre el desarrollo y validación de un método rápido de cromatografía líquida de alta resolución para la determinación de atenolol, propranolol y carvedilol, establece que el tiempo de retención para el atenolol es de 4 minutos.

4.1.6.1 Curva de calibración del estándar de Atenolol

Tabla 4- 8: Absorbancias y tiempo de retención en concentraciones conocidas de estándar.

Concentración (ppm)	Área Bajo la Curva	Tiempo de Retención
30	2,8062	3,42
50	3,9303	3,423
100	8,3574	3,140
111	8,9656	3,373

Realizado por: Alvarez L, 2023

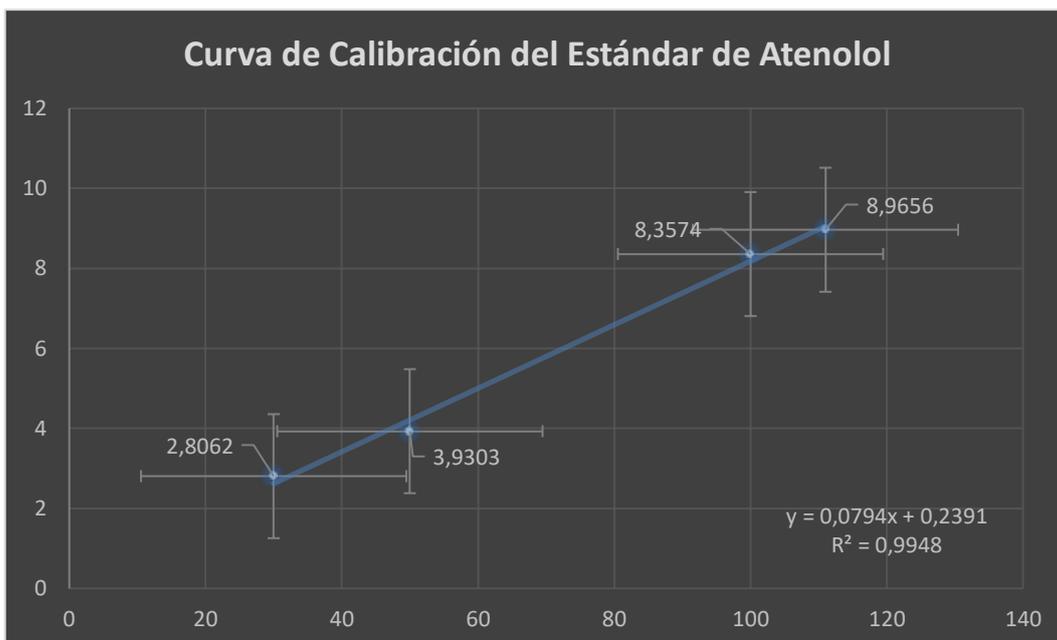


Ilustración 4- 7:Curva de calibración del estándar

Realizado por: Alvarez L, 2023

Análisis: En la **tabla 4-8** se puede observar que el tiempo de retención para atenolol es de $3,34 \pm 0,15$ minutos considerando que el tiempo varió por las condiciones de estabilidad del equipo en su temperatura y presión, por otro lado, como se puede ver en el **gráfico 4-6** los valores de las áreas bajo la curva tienden a seguir la linealidad, la cual indica la exactitud de las mediciones efectuadas, determinando que si existe una variación, esta se justifica por el estrecho margen de concentración del estándar en las que efectuó el ensayo.

Una vez extrapolado los datos se obtuvo la ecuación de la recta mediante regresión lineal y el coeficiente de determinación dando un valor de 0,9948, siendo otro factor determinante en la fiabilidad de los resultados. Dentro de la farmacopea de los Estados Unidos, se menciona que la solución estándar de atenolol debe prepararse a una concentración de 0,01 mg/mL, sin embargo, a esta concentración, el principio activo no se detectó de manera adecuada en el HPLC disponible en la ESPOCH, dado que se observó irregularidades durante la formación del área bajo la curva, debido a su baja concentración, por lo que no se tomó en cuenta para la realización de la curva de calibración.

4.2 Perfiles de Disolución

Para la elaboración de los perfiles de disolución, se tuvo como prioridad mantener las mismas condiciones experimentales, para cada laboratorio farmacéutico en estudio, cuya finalidad fue minimizar la variación de los resultados, obteniendo de tal manera un elevado nivel de confianza

que permita comparar su comportamiento de disolución. Con el área bajo la curva de la solución estándar a una concentración de 0,111 mg/ml se calculó las concentraciones disueltas, de cada una de las muestras en el tiempo establecido como se indica en la **tabla 4-13**.

Tabla 4- 9: Área bajo la curva de las alícuotas del laboratorio farmacéutico “K”.

Laboratorio K						
N° Vaso	Tiempo disolutor (min)					
	Lectura HPLC					
	3	5	10	20	30	
	Tiempo de Retención = 3,35 ± 0,02 (minutos)					
1	Área bajo la curva	5,583	6,891	8,505	8,525	8,541
2		5,567	7,191	8,422	8,501	8,536
3		5,572	7,289	8,416	8,515	8,538
4		5,497	6,987	8,505	8,513	8,541
5		5,585	7,102	8,42	8,579	8,532
6		5,601	7,927	8,545	8,557	8,539
Media		5,5675	7,2312	8,4688	8,5317	8,5378

Realizado por: Alvarez L, 2023

Tabla 4- 10: Área bajo la curva de las alícuotas del laboratorio farmacéutico “M”.

Laboratorio M						
N° Vaso	Tiempo disolutor (min)					
	Lectura HPLC					
	3	5	10	20	30	
	Tiempo de Retención = 3,37 ± 0,02 (minutos)					
1	Área bajo la curva	7,7758	8,1463	8,4595	8,5315	8,5498
2		6,9356	7,9457	8,5008	8,5412	8,5506
3		7,6153	8,3468	8,3593	8,5201	8,5314
4		6,8948	8,4149	8,5096	8,5298	8,5471
5		7,4165	8,2747	8,5192	8,5476	8,5503
6		6,9976	8,3465	7,4603	8,5307	8,5409
Media		7,2726	8,2458	8,3015	8,5335	8,5450

Realizado por: Alvarez L, 2023

Tabla 4- 11: Área bajo la curva de las alícuotas del laboratorio farmacéutico “MK”.

Laboratorio MK						
N° Vaso	Tiempo disolutor (min)					
	Lectura HPLC					
	3	5	10	20	30	
	Tiempo de Retención = 3,38 ± 0,02 (minutos)					
1	Área bajo la curva	5,9243	7,2034	7,4065	7,9879	8,4272
2		6,2498	7,3879	7,6032	8,1043	8,4073
3		5,7815	6,8943	7,3029	7,8793	8,4371
4		5,5298	7,0022	7,3042	7,9523	8,4168
5		6,1255	7,4572	7,5093	8,2001	8,4432
6		5,6456	7,4687	7,6311	8,0005	8,4413
Media		5,8761	7,2356	7,4595	8,0207	8,4288

Realizado por: Alvarez L, 2023

Tabla 4- 12: Área bajo la curva de las alícuotas del laboratorio farmacéutico “A” (referencia).

Laboratorio A						
N° Vaso	Tiempo disolutor (min)					
	Lectura HPLC					
	3	5	10	20	30	
	Tiempo de Retención = 3,48 ± 0,03 (minutos)					
1	Área bajo la curva	5,6797	6,8307	8,3893	8,6937	8,8124
2		5,5788	6,7968	8,3547	8,6893	8,8639
3		5,4803	5,9975	8,4661	8,6078	8,8434
4		4,5806	6,6072	8,3989	8,6859	8,8656
5		4,4765	5,9869	8,3295	8,5796	8,8411
6		5,3795	6,7971	8,3956	8,6998	8,8571
Media		5,1959	6,5027	8,3890	8,6594	8,8472

Realizado por: Alvarez L, 2023

4.2.1 Cálculo del porcentaje disuelto (QT)

$$\% \text{ Disuelto} = \frac{\text{area bajo la curva de la S. muestra}}{\text{area bajo la curva de la solución estándar}} * C_s * V * D * \frac{100}{L}$$

Cs= concentración de la Solución Estándar (0,111 mg/ml).

V= Volumen (900 mL).

D= Factor de dilución (1/1).

L= mg del medicamento en estudio (100 mg).

Tabla 4- 13: Porcentaje de disolución de las alícuotas por laboratorio.

Tiempo (min)	K	M	MK	A
	% Disolución			
0	0	0	0	0
3	62,036	81,036	65,475	57,896
5	80,574	91,880	80,623	72,457
10	94,364	92,500	83,118	93,475
20	95,065	95,085	89,371	96,488
30	95,133	95,213	93,919	98,581

Realizado por: Alvarez L, 2023

4.2.2 Construcción de los perfiles de disolución.

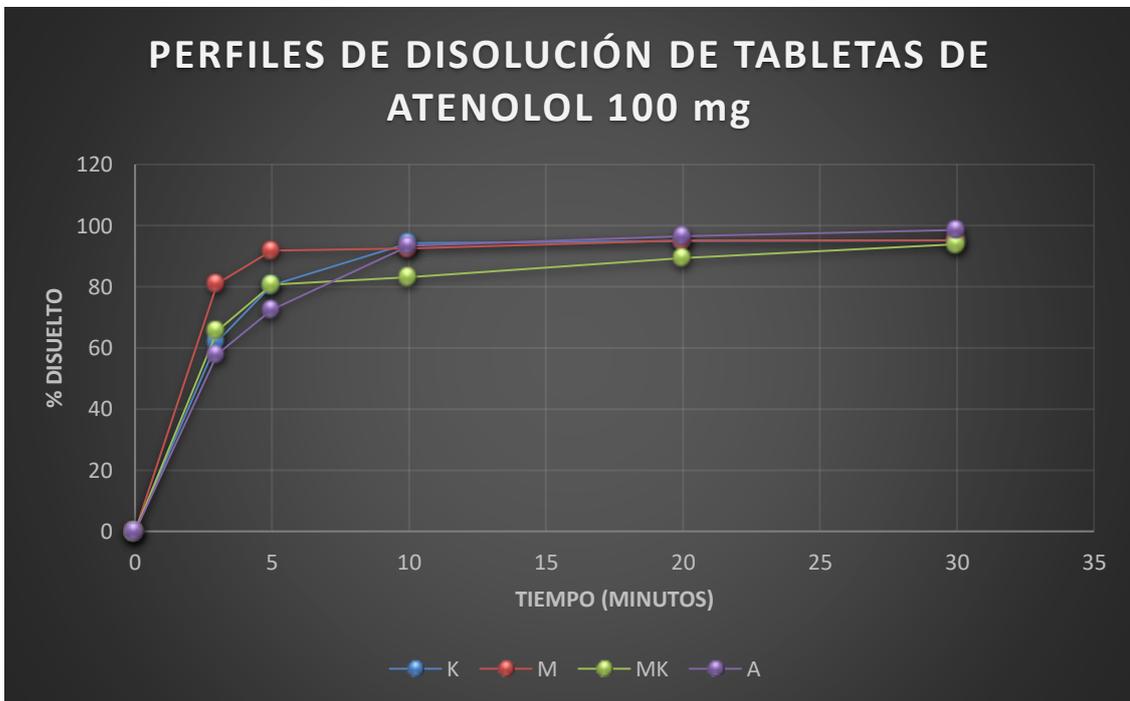


Ilustración 4- 8: Construcción de Perfiles de disolución por laboratorio.

Realizado por: Alvarez L, 2023

Análisis: como se visualiza en el **gráfico 4-7** el medicamento de referencia (A) y el genérico (K), mantienen un proceso de liberación constante, sin embargo, el fármaco de referencia supera al genérico en el minuto 30 con un porcentaje considerable, en tanto que los dos genéricos restantes (M) y (MK) a pesar de cumplir con la tolerancia de 90% de liberación acorde a lo establecido en

la USP no presenta una liberación constante, considerando que a los 10 minutos alcanzan más del 80% de liberación del principio activo.

Dentro del estudio realizado por Melgar Fernández en Lima del 2018, se evidencia que el medicamento de referencia tarda más en disolverse en un medio a pH 4,6 en comparación con los otros perfiles, estableciendo que presenta una mejor disolución en un medio ácido. En concordancia con lo antes mencionado es notable el retardo en la disolución del medicamento de referencia dado que en la presente investigación se usó un medio a pH de 4,6 establecida por la USP, siendo el pH un factor muy importante para la disolución de los medicamentos.

4.3 Análisis de los Modelos Matemáticos

El análisis de modelos matemáticos en el estudio de equivalencia farmacéutica es de suma importancia, dado que proporciona información, para seleccionar el modelo ideal para cada perfil de disolución en base al criterio del AIC. Además, permite conocer si los genéricos en prueba son equivalentes o no al de referencia, gracias a los factores de similitud y diferencia

4.3.1 Aplicación del modelo dependiente

Tabla 4- 14: Valor de AIC para cada modelo matemático por laboratorio.

	K	M	MK	A
FUNCIONES	AIC			
O. CERO	13,9863424	20,2711798	-0,17388774	-3,87556806
O. UNO	-22,6153653	-8,39876999	-12,4984098	-11,612872
RAIZ CUADRADA	13,9863424	20,2711798	-0,17388774	-3,87556806
RAIZ CUBICA	7,39466867	13,6795061	-6,76556148	-10,4672418
FUNCION DE WEIBULL	-6,62220663	-4,91483572	-29,8156468	-21,4964524

Realizado por: Alvarez L, 2023

Análisis: como se puede observar en la **tabla 4-14** cada laboratorio se ajusta a un modelo matemático de acuerdo a los valores obtenidos en la AIC, considerando que el valor mínimo de todos los modelos es el que mantiene un mayor ajuste, de las cuales los genéricos K y M se ajustan al modelo de orden uno, en donde la velocidad de disolución es proporcional a la concentración, sin embargo, el genérico MK y el de referencia A se ajustan al modelo de weibull, el cual se encuentra adaptado para describir el proceso cinético de disolución y liberación expresado como la fracción acumulada del fármaco disuelto. Cabe señalar que este modelo permitirá conocer la constante de disolución (Kd) y velocidad máxima de disolución.

4.3.1.1 Eficiencia de disolución por laboratorio farmacéutico

La eficiencia de disolución (ED) caracteriza la liberación del fármaco definida como el área bajo la curva de disolución sobre el área que describe el 100 % de disolución a un tiempo determinado

Tabla 4- 15: Eficiencia de disolución

Laboratorio	Área bajo la curva Disolución	Área disolución Ideal	Eficiencia de Disolución	% de disolución
K	2571,144	3000	0,85239567	85,240 %
M	2644,835		0,81085267	81,085 %
MK	2432,558		0,88161167	88,161 %
A	2557,187		0,857048	85,705 %

Realizado por: Alvarez L, 2023

Análisis: Dentro de los valores obtenidos en la **tabla 4-15** se puede concluir que el genérico M presenta la mayor eficiencia de disolución en comparación a los otros medicamentos, existiendo concordancia con los resultados obtenidos en los ensayos de disgregación, friabilidad y dureza. El genérico presentaba un elevado valor de friabilidad y menor tiempo de disgregación que se traduce en términos farmacocinéticos en que su liberación será rápida.

4.3.2 Aplicación del modelo independiente

Tabla 4- 16: Valores de f1 y f2 tras la comparación con el medicamento de referencia

	K	M	MK
Factor de diferencia (f_1)	4,548	14,030	10,371
Factor de similitud (f_2)	66,215	40,961	56,026

Realizado por: Alvarez L, 2023

Análisis: Se considera como equivalencia farmacéutica a dos medicamentos cuando el valor de diferencia f_1 es menor o igual a 15, y el valor de similitud f_2 es mayor a 50, conforme a los datos de la **tabla 4-16** los genéricos correspondiente a K y MK son terapéuticamente intercambiables con el de referencia A, dado que los valores calculados de f_1 y f_2 se encuentran dentro del rango de aceptabilidad, por otro lado el genérico M no presenta equivalencia farmacéutica debido a que su valor de f_2 no cumple con el criterio de similitud, cabe mencionar que este medicamento se aproxima mucho para ser intercambiable

CONCLUSIONES

- Se evaluó la equivalencia farmacéutica *in vitro* del Atenolol de 100 mg concluyendo que, los medicamentos genéricos K y MK presentan equivalencia farmacéutica frente al medicamento de referencia, acorde a los datos obtenidos en el modelo independiente, en el cual se observó que los valores calculados matemáticamente de los factores f_1 y f_2 se encontraban dentro del rango de aceptabilidad, siendo intercambiables con el medicamento de referencia A.
- Se determinó las características físico químicas de las tabletas de atenolol, acorde a las especificaciones de la farmacopea de los Estados Unidos, de tres laboratorios farmacéuticos que expenden su forma genérica en el territorio ecuatoriano, así como del medicamento de referencia aprobado por el ARCSA, evidenciado que existe diferencias en los ensayos, debido a que cada laboratorio maneja sus propias formulaciones, procesos, equipos, y excipientes para su elaboración, siendo la más notable la característica de color en las tabletas del laboratorio (M).
- Se cuantificó la cantidad real de atenolol contenida en cada tableta que se declara 100 mg, evidenciando que el medicamento de referencia presenta una mayor cantidad de principio activo en disolución en comparación a los genéricos. Cabe señalar que todos presentaron una disolución rápida debido que a los 20 minutos ya superaban el 80 % de principio activo disuelto.
- Se comparó los perfiles de disolución de los medicamentos genéricos frente al de referencia, mediante la eficiencia de disolución, factor de diferencia y factor de similitud, concluyéndose que el genérico M a pesar de presentar una buena eficiencia de disolución no es equivalentemente farmacéutico, debido a que presenta un valor bajo en el factor de similitud, por otro lado los genéricos M y MK si presentan equivalencia farmacéutica considerando que f_1 y f_2 están dentro del rango de aceptabilidad, siendo terapéuticamente intercambiables, es decir, que su calidad, seguridad y eficacia es muy similar al de referencia.

RECOMENDACIONES

Modernizar el equipo HPLC de la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo para que se promueva la ejecución de estudios de equivalencia farmacéutica de medicamentos genéricos, permitiendo un óptimo aprendizaje de los estudiantes de Bioquímica y Farmacia.

Se recomienda seguir todos los lineamientos conforme a la USP, para evitar errores en el análisis de los diferentes ensayos, obteniendo el 100 % de confiabilidad en los resultados.

Para garantizar la equivalencia y bioequivalencia farmacéutica de los medicamentos recomendaría que ARCSA considere dentro de su plataforma una herramienta que permita evidenciar los resultados.

BIBLIOGRAFIA

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS. *Ficha Tecnica Atenolol* [Blog]. Laboratorios Cinfa, 2021. [Consulta: 05 de Noviembre del 2022]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/63146/63146_ft.pdf.

ANDREETTA, Hector. "Fármacos de Acción Prolongada, Mecanismos de Liberación. Usos de distintos modelos". *Acta Farmaceutica Bonaerens*. [En línea], 2003, (Argentina) Vol. 22(4). pp. 355-363. [Consulta: 15 de Enero de 2023]. Disponible en: <http://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/6610>

ARCSA. *ANEXO 2: GUÍA EXTERNA Buenas Prácticas de Farmacia y Dispensación para Farmacias y Botiquines*. [En línea]. version (3.0). Quito - Ecuador., 2019. [Consulta: 04 Enero 2023]. Disponible en: https://www.controlsanitario.gob.ec/wp-content/uploads/downloads/2019/07/Anexo2_GE-D.2.2-EST-02_V.3.0_Guia_BPFD_consulta_publica.pdf.

ARCSA. *Instructivo externo: criterios y requisitos para demostrar bioequivalencia y biodisponibilidad, en los medicamentos de uso y consumo humano*. [En línea]. Quito - Ecuador. 2020. [Consulta: 01 Diciembre 2022.]. Disponible en: [Usuario/Downloads/Borrador-Instructivo-Externo_Criterios-y-requisitos-para-demostrar-Bioequivalencia...-V.11-20.11.2020.pdf](#).

ÁVILA ORMAZA , Diego Adrian. "The Ecuadorian State as guarantor of the right to Health and its breach in the management of public policy regarding the provision of quality medicines". *Revista de la Facultad de Derecho de México* [En línea] ,2021, (Mexico) volumen (), p. 181 . [Consulta: 20 Junio 2022]. Disponible en: <http://revistas.unam.mx/index.php/rfdm/article/view/80986/71448>.

BEGUM, Rehana & AMRAN, Shah. *In vitro Pharmaceutical Equivalence Study of Three Brands of Atenolol Tablets Available in Bangladesh*. [En línea] (Trabajo de Titulación). Universidad de Dhaka, Bangladesh. 2019. pp.45-47. [Consulta: 22 de Noviembre del 2022]. Disponible en: <file:///C:/Users/Usuario/Downloads/31379.pdf>.

CALVO, B.; ESQUISABEL A.; HERNÁNDEZ R. & IGARTUA M. *Tecnología Farmaceutica, Tema 8: Ensayos de Comprimido, num 8*. [En línea]: OpenCourseWare, 2015. [Consulta: 07 de noviembre del 2022]. Disponible en:

https://ocw.ehu.es/pluginfile.php/47646/mod_resource/content/1/10122015_materiales_de_estudio/TEMA_8.-Ensayos_de_comprimidos.pdf.

COSTA, Paulo & SOUSA, Manuel. "Modeling and comparison of dissolution profiles". European Journal of Pharmaceutical Sciences ELSEVIER [En línea], 2016, (Estados Unidos) Vol. 13(2), pp.123-133. [Consulta: 15 de Enero de 2023]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0928098701000951?via%3Dihub>.

DÍAZ SOTO, Raquel. & BELDA HOFHEINZ, Sylvia. "Hipertension Arterial". Sociedad y Fundación Española de Cuidados Intensivos pediátricos [En línea], 2021, (España), Vol. 1.(629), pp. 1-2. [Consulta: 12 de Enero de 2023]. Disponible en: https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/44_hipertension_arterial.pdf

ESPINOSA, Alfredo. "Arterial Hypertension: Figures to Define it at the Onset". Scielo. [En línea], 2018, (Cuba) Vol. 8(1) [Consulta: 22 de junio del 2022]. ISSN 2221-2434. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S2221-24342018000100008&script=sci_arttext&tlng=en

Estadísticas vitales registro estadísticos de defunciones generales 2021. [Blog]. [Consulta: 23 de Octubre del 2022]. Disponible en: https://www.ecuadorencifras.gob.ec/documentos/webinec/Poblacion_y_Demografia/Defunciones_Generales_2021/Principales_resultados_EDG_2021_v2.pdf.

FERNANDEZ LOPEZ, Jose. *Cromatografía de líquidos de alta resolución* [En línea]. San Vicente del Raspeig - España: Bitstream, 2020 [Consulta: 12 de Enero de 2023]. Disponible en: <https://rua.ua.es/dspace/bitstream/10045/8248/4/T4cromatliquid.pdf>

FORMENTINI, Enrique. Conceptos básicos y alcances de los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia. [En línea] (Trabajo de Titulación). Universidad del Litoral, Facultad de Ciencias Veterinarias; Escuela de Medicina Veterinaria. (Argentina). 2019. pp, 1-9 [Consulta: 07 de Noviembre del 2022]. Disponible en: <http://grupomontevideo.org/ndca/casaludanimal/wp-content/uploads/2019/05/Formentini-EA-2018-Conceptos-b%C3%A1sicos-y-alcances-de-los-estudios-de-bioequivalencia-1.pdf>.

Guía de Práctica Clínica (GPC) Hipertensión Arterial. [Blog]. [Consulta: 20 de Junio del 2022]. Disponible en: https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2019/06/gpc_hta192019.pdf.

IÑIGUEZ LEÓN, Fernanda SAQUICELA AGUILAR, María & ORTIZ GONZÁLEZ, Diana. Análisis de los factores que influyen en la decisión de compra de las medicinas genéricas en el cantón Cuenca del año 2018 [En línea]. (Trabajo de titulación) (Tercer Nivel). Universidad del Azuay, Cuenca, Ecuador. 2019. pp. 79-80. [Consulta: 25 de Octubre del 2022]. Disponible en: <https://dspace.uazuay.edu.ec/handle/datos/8909>.

JDA. "Tratamiento de la hipertensión arterial: nuevas guías". Boletín Terapéutico Andaluz [En línea], 2020, (España) Vol. 35(4), pp.1-10. [Consulta: 01 de Diciembre de 2022]. ISSN : 0212-9450. Disponible en: https://www.comcordoba.com/wp-content/uploads/2021/02/CADIME_BTA_2020_35_04.pdf.

JIMENÉZ CEVALLOS, Raul Alejandro. Estudio de los parámetros de calidad de las tabletas de atenolol de 50 mg genéricas elaboradas por dos laboratorios farmacéuticos y su comparación con el producto innovador [En línea]. (Trabajo de titulación) (Tercer Nivel). Universidad de Guayaquil, Guayaquil, Ecuador. 2017. pp 21-27. [Consulta: 22 de Junio del 2022]. Disponible en: <http://repositorio.ug.edu.ec/bitstream/redug/23016/1/BCIEQ-T-0228%20Jim%c3%a9nez%20Cevallos%20Ra%c3%bal%20Alejandro.pdf>.

MEJIA, Laura y ALBERTO, Luis. Equivalencia terapéutica in vitro de atenolol tabletas y amlodipino besilato tabletas comercializadas y distribuidas en la ciudad del Cusco [En línea]. (Trabajo de titulación) (Tercer Nivel). Universidad Nacional de San Antonio Abad del Cusco, Cusco, Perú. 2017. pp. 30-45. [Consulta: 22 de Junio del 2022]. Disponible en: <http://repositorio.unsaac.edu.pe/handle/20.500.12918/3310>.

MELGAR FERNÁNDEZ, Juliana. Intercambiabilidad terapéutica entre atenolol genérico y el medicamento innovador Tenormin®. [En línea] (Trabajo de titulación) (Tercer Nivel). Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga, Ayacucho, Perú. 2017. [Consulta: 21 de junio del 2022]. Disponible en: <http://repositorio.unsch.edu.pe/handle/UNSCH/4166>.

MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA. *Lista de medicamentos incluidos en el certificado sanitario de provisión de medicamentos.* [En línea]. 2016. [Consultado: 06 Junio 2022.] Disponible en: https://www.controlsanitario.gob.ec/wp-content/uploads/downloads/2014/04/listado_medicamentos.pdf.

Evaluación socioeconómica. pdna covid-19 ecuador. [Blog]. [Consulta: 25 de Octubre del 2022]. Disponible en:

https://sni.gob.ec/documents/10180/4534845/Informe+Evaluaci%C3%B3n+Socio+Economica_PDNA.pdf/bf1ff6a4-4a67-4f5f-abab-5512f821d270.

NORIEGA, Lucia; CALÁN, Tatiana; COSIOS, Andrea & ZÚÑIGA, Byron. *Presupuesto general del estado prorrogad.* [En línea]. Quito - Ecuador: Ministerio de Economía y finanzas, 2021. [Consulta: 20 de Agosto de 2022]. Disponible en: https://www.finanzas.gob.ec/wp-content/uploads/downloads/2021/09/INFORME-TECNICO-PRESUPUESTO-PRORROGADO_VFINAL.pdf#:~:text=E1%20Presupuesto%20General%20del%20Estado%20prorrogado%20para%20el%20a%C3%B1o%202021,consumo%2C%20que%20en%20relaci%C3%B3n%20a

OMS. *Causas de defunción a nivel mundial* [Blog]. 09 de Diciembre, 2020. [Consulta: 23 de Octubre del 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>.

OPS. *Ecuador implementa el programa HEARTS para luchar contra la hipertensión* [Blog]. 17 de Mayo, 2021. [Consulta: 03 de Noviembre del 2022]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/noticias/17-5-2021-ecuador-implementa-programa-hearts-para-luchar-contrahipertension>.

OPS/OMS. *Vigilancia de enfermedades no transmisibles y factores de riesgo* [Blog]. 2018. [Consulta: 20 de Junio de 2022]. Disponible en: <https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2020/10/INFORME-STEPS.pdf>

PABÓN VELERA, Yadira; GONZÁLEZ, Julio & LUZ, Karinne. *Formas Farmacéuticas* [En línea]. Num. 12. Pasto- Colombia: Universidad Cooperativa de Colombia. 2017. [Consulta: 01 de Enero del 2023]. Disponible en: <https://repository.ucc.edu.co/server/api/core/bitstreams/8399ea97-2c17-4836-a879-15602a1ebc21/content>

PEDIAMÉCUM. *"Atenolol"*. Asociación Española de Pediatría. [En línea], 2021, (España), pp. 1-4. [Consulta: 04 de Noviembre del 2022]. Disponible en: <https://www.aeped.es/pediamecum/generatepdf/api?n=83659>.

RENDON FLORES, Laura. Estudios de equivalencia in vitro de formulaciones genericas [En línea] (Trabajo de Titulación). (Tercer Nivel) Universidad Complutense, Facultad de Farmacia,

Madrid, España. 2015. pp. 3-20. [Consulta: 12 de Enero del 2023]. Disponible en: <http://147.96.70.122/Web/TFG/TFG/Memoria/LAURA%20REDONDO%20FLOREZ.pdf>

RESOLUCIÓN ARCSA 15. Normativa sanitaria bioequivalencia en medicamentos consumo humano.

RUALES, José. *Ministerio de Salud tendrá un incremento del 12% en su presupuesto para el 2023. Proforma Presupuestaria 2023.* [Blog]. Quito: Edición Médica, 2022. [Consulta: 18 de 12 de 2022]. Disponible en: <https://www.edicionmedica.ec/secciones/gestion/ministerio-de-salud-tendra-un-incremento-del-12-por-ciento-a-su-presupuesto-para-el-2023-99959>.

SEGOVIA, Rosa. *Cinéticas de disolución.* [Blog] 2007. [Consulta: 25 de Diciembre de 2022]. Disponible en: <https://es.scribd.com/document/98814717/Cinetica-de-Disolucion#>.

SOLANO MELARA, Norbis Salvador; SALAZAR HERRERA, Oscar Armando & ERROA AVALOS, Ramiro Willi. Determinación de la equivalencia terapéutica in vitro de tabletas de atenolol dispensadas en el hospital nacional rosales. [En línea] (Trabajo de Titulación). (Tercer Nivel) Universidad del Salvador, Facultad de Química y Farmacia, Salvador. 2008. pp. 82 - 113. [Consulta: 14 de Noviembre del 2022]. Disponible en: <https://ri.ues.edu.sv/id/eprint/3124/1/16100286.pdf>

TAMARGO MENÉNDE, J. & DELPÓN MOSQUERA, E. "Farmacología de los bloqueantes de los receptores beta-adrenérgicos". Beta [En línea], 2011. pp. 1-16. [Consulta: 19 de Febrero de 2023]. Disponible en: <https://e-lactancia.org/media/papers/Betabloqueantes-FK-Eta2011.pdf>

VADEMECUM. *Propiedades Farmacológicas Atenolol* [Blog]. Argentina: Centro colaborador de La Administración Nacional de Medicamentos, alimentos y Tecnología Médica, 10 de Marzo del 2009. [Consulta: 26 de Junio del 2022]. Disponible en: <https://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/a056.htm>

VARGAS POZO, Paúl Eduardo. Estudio del comportamiento del consumidor de farmacos genericos y de marca en la ciudad de ibarra [En línea] (Trabajo de Titulación), (Tercer Nivel) Universidad tecnológica equinoccial, Facultad de Ciencias Administrativas, Quito - Ecuador. 2016. pp. 75 - 76. [Consulta: 03 de Noviembre del 2022]. Disponible en: http://repositorio.ute.edu.ec/bitstream/123456789/16992/1/66836_1.pdf.



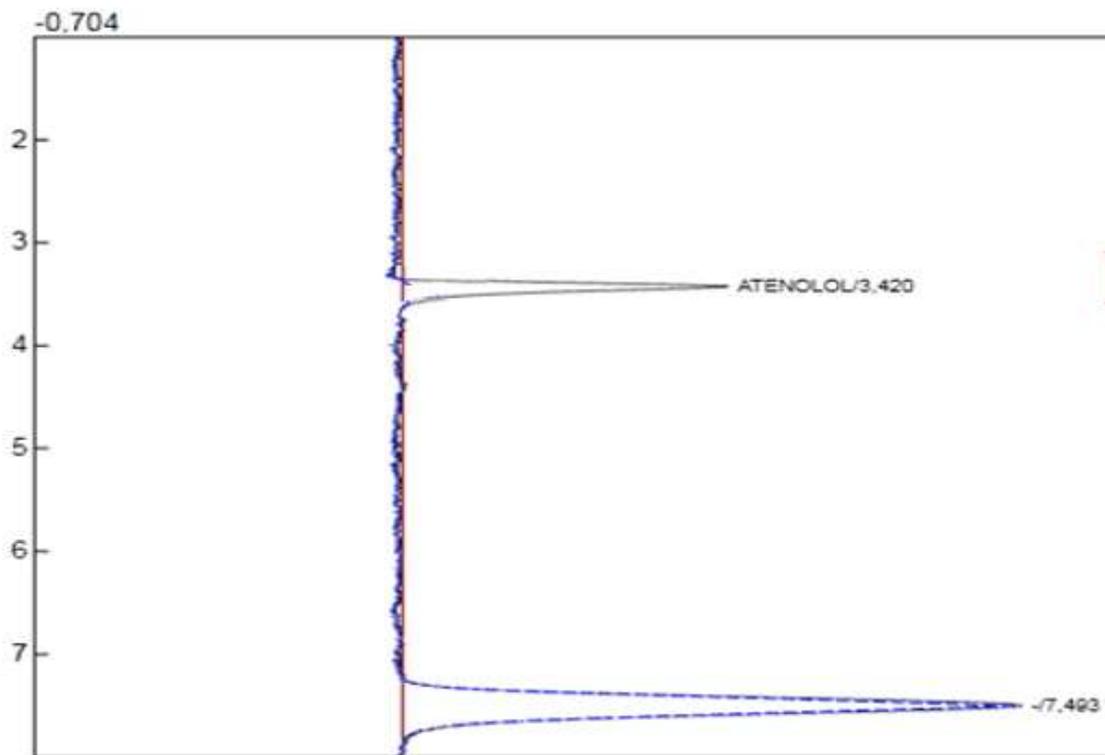
ANEXOS

ANEXO A: CERTIFICADO DEL ESTADAR DE ATENOLOL

ATENOLOL																																																																																																																															
Código:	A12	N° Análisis:		Laboratorio:	CMP214982																																																																																																																										
F.exp:	ene-24	F. reanálisis:	mar-23																																																																																																																												
VALORACION																																																																																																																															
Equivalencia del Estándar:																																																																																																																															
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th colspan="2" style="text-align: center;">Datos Estándar</th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="padding: 2px;">Peso teórico</td> <td style="padding: 2px;">50,0</td> <td style="padding: 2px;">mg</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">Peso real</td> <td style="padding: 2px;">49,7</td> <td style="padding: 2px;">mg</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">Dilución 1</td> <td style="padding: 2px;">100</td> <td style="padding: 2px;">ml</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">Alicuota 1</td> <td style="padding: 2px;">1</td> <td style="padding: 2px;">ml</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">Dilución 2</td> <td style="padding: 2px;">50</td> <td style="padding: 2px;">ml</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">Potencia</td> <td style="padding: 2px;">0,9940</td> <td></td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">Abs</td> <td style="padding: 2px;">0,367</td> <td></td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">Conc. (St):</td> <td style="padding: 2px;">0,00994</td> <td style="padding: 2px;">mg/ml</td> </tr> </tbody> </table>								Datos Estándar			Peso teórico	50,0	mg	Peso real	49,7	mg	Dilución 1	100	ml	Alicuota 1	1	ml	Dilución 2	50	ml	Potencia	0,9940		Abs	0,367		Conc. (St):	0,00994	mg/ml																																																																																													
Datos Estándar																																																																																																																															
Peso teórico	50,0	mg																																																																																																																													
Peso real	49,7	mg																																																																																																																													
Dilución 1	100	ml																																																																																																																													
Alicuota 1	1	ml																																																																																																																													
Dilución 2	50	ml																																																																																																																													
Potencia	0,9940																																																																																																																														
Abs	0,367																																																																																																																														
Conc. (St):	0,00994	mg/ml																																																																																																																													
$\frac{Abs\ M}{Abs\ St} \times Conc\ (St) \times \frac{100 \times 50 \times PT}{1 \times PR} = mg$ $\frac{mg \times 100 \times Pot\ St}{PT} = \%$																																																																																																																															
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 10%;">MUESTRA</th> <th style="width: 10%;">Peso Real (g)</th> <th style="width: 10%;">Dilución 1 (ml)</th> <th style="width: 10%;">Alicuota 1 (ml)</th> <th style="width: 10%;">Dilución 2 (ml)</th> <th style="width: 10%;">Abs</th> <th style="width: 10%;">mg</th> <th style="width: 10%;">%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>1</td><td>50,2</td><td>100</td><td>1</td><td>50</td><td>0,380</td><td>51,20</td><td>101,90</td></tr> <tr><td>2</td><td>49,7</td><td>100</td><td>1</td><td>50</td><td>0,366</td><td>49,86</td><td>99,13</td></tr> <tr><td>3</td><td>49,9</td><td>100</td><td>1</td><td>50</td><td>0,369</td><td>50,07</td><td>99,54</td></tr> <tr><td>4</td><td>49,6</td><td>100</td><td>1</td><td>50</td><td>0,365</td><td>49,83</td><td>99,06</td></tr> <tr><td>5</td><td>49,5</td><td>100</td><td>1</td><td>50</td><td>0,365</td><td>49,93</td><td>99,26</td></tr> <tr><td>6</td><td>50,2</td><td>100</td><td>1</td><td>50</td><td>0,376</td><td>50,72</td><td>100,82</td></tr> <tr><td>7</td><td>49,8</td><td>100</td><td>1</td><td>50</td><td>0,372</td><td>50,48</td><td>100,35</td></tr> <tr><td>8</td><td>49,4</td><td>100</td><td>1</td><td>50</td><td>0,364</td><td>49,89</td><td>99,19</td></tr> <tr><td>9</td><td>49,9</td><td>100</td><td>1</td><td>50</td><td>0,375</td><td>50,89</td><td>101,16</td></tr> <tr><td>10</td><td>49,4</td><td>100</td><td>1</td><td>50</td><td>0,363</td><td>49,76</td><td>98,91</td></tr> <tr> <td colspan="6" style="padding: 5px;">Peso Teórico PT (g):</td> <td style="padding: 5px;">30,00</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="6"></td> <td style="padding: 5px;">Promedio:</td> <td style="padding: 5px;">99,82</td> </tr> <tr> <td colspan="6"></td> <td style="padding: 5px;">S:</td> <td style="padding: 5px;">0,93</td> </tr> <tr> <td colspan="6"></td> <td style="padding: 5px;">RSD:</td> <td style="padding: 5px;">0,93</td> </tr> </tbody> </table>								MUESTRA	Peso Real (g)	Dilución 1 (ml)	Alicuota 1 (ml)	Dilución 2 (ml)	Abs	mg	%	1	50,2	100	1	50	0,380	51,20	101,90	2	49,7	100	1	50	0,366	49,86	99,13	3	49,9	100	1	50	0,369	50,07	99,54	4	49,6	100	1	50	0,365	49,83	99,06	5	49,5	100	1	50	0,365	49,93	99,26	6	50,2	100	1	50	0,376	50,72	100,82	7	49,8	100	1	50	0,372	50,48	100,35	8	49,4	100	1	50	0,364	49,89	99,19	9	49,9	100	1	50	0,375	50,89	101,16	10	49,4	100	1	50	0,363	49,76	98,91	Peso Teórico PT (g):						30,00								Promedio:	99,82							S:	0,93							RSD:	0,93
MUESTRA	Peso Real (g)	Dilución 1 (ml)	Alicuota 1 (ml)	Dilución 2 (ml)	Abs	mg	%																																																																																																																								
1	50,2	100	1	50	0,380	51,20	101,90																																																																																																																								
2	49,7	100	1	50	0,366	49,86	99,13																																																																																																																								
3	49,9	100	1	50	0,369	50,07	99,54																																																																																																																								
4	49,6	100	1	50	0,365	49,83	99,06																																																																																																																								
5	49,5	100	1	50	0,365	49,93	99,26																																																																																																																								
6	50,2	100	1	50	0,376	50,72	100,82																																																																																																																								
7	49,8	100	1	50	0,372	50,48	100,35																																																																																																																								
8	49,4	100	1	50	0,364	49,89	99,19																																																																																																																								
9	49,9	100	1	50	0,375	50,89	101,16																																																																																																																								
10	49,4	100	1	50	0,363	49,76	98,91																																																																																																																								
Peso Teórico PT (g):						30,00																																																																																																																									
						Promedio:	99,82																																																																																																																								
						S:	0,93																																																																																																																								
						RSD:	0,93																																																																																																																								
DATOS (ST): ATENOLOL; LRA4029; Fecha Exp: ENE/2024																																																																																																																															
OTROS ENSAYOS																																																																																																																															
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 80%; padding: 5px;">% Agua:</td> <td style="padding: 5px;">1,19</td> </tr> </table>								% Agua:	1,19																																																																																																																						
% Agua:	1,19																																																																																																																														
Realizado por: <u>SO</u> Aprobado por: Fecha: <u>30/Sep/2022</u>																																																																																																																															

ANEXO B: CROMATOGRAMA DE LA SOLUCIÓN ESTANDAR 30 PPM

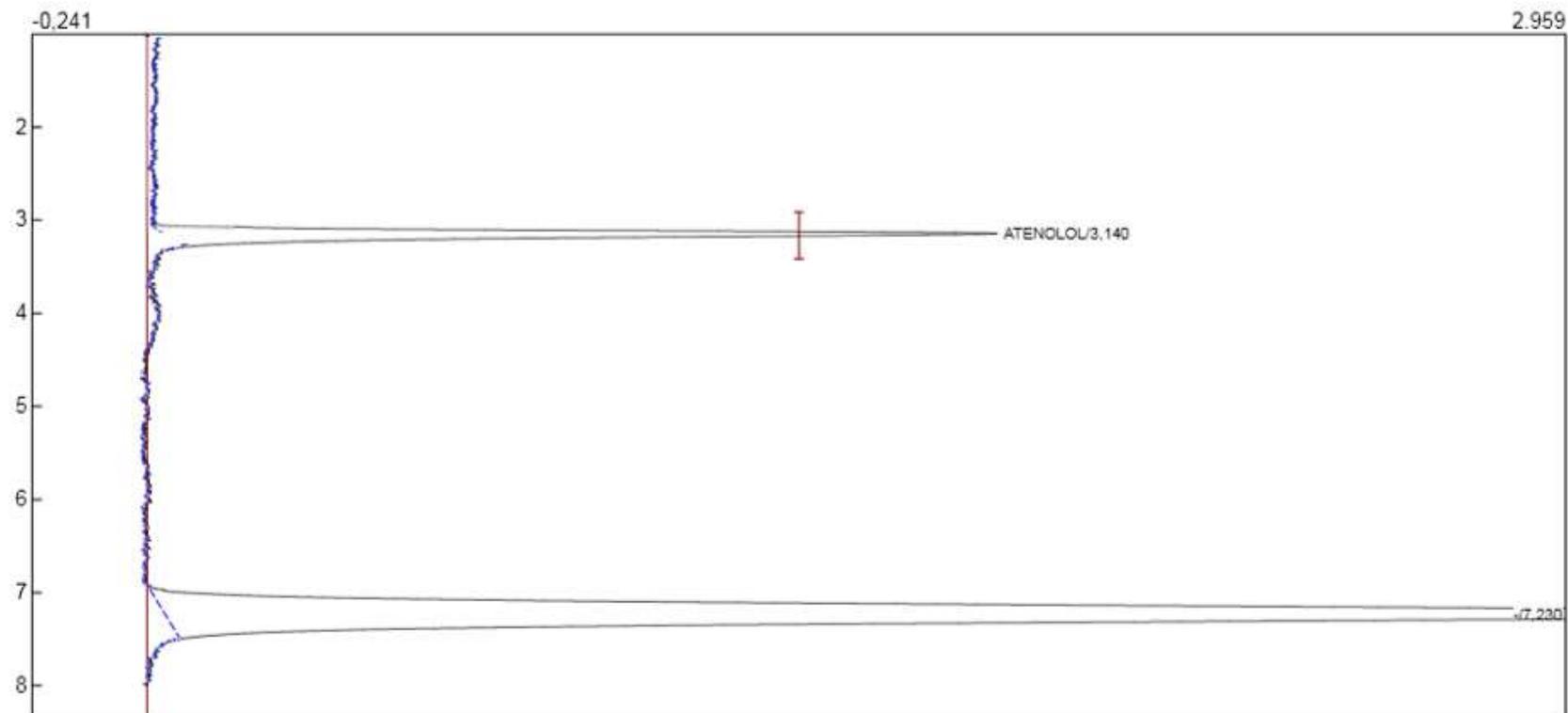
Lab name: INVESTIGACION
Method: Cromatografía Líquida
Column: C18
Sample: Estandar 30 ppm



Component	Retention	Area
ATENOLOL	3,420	2,8062
		2,8062

ANEXO C: CROMATOGRAMA DE LA SOLUCIÓN ESTANDAR 100 PPM

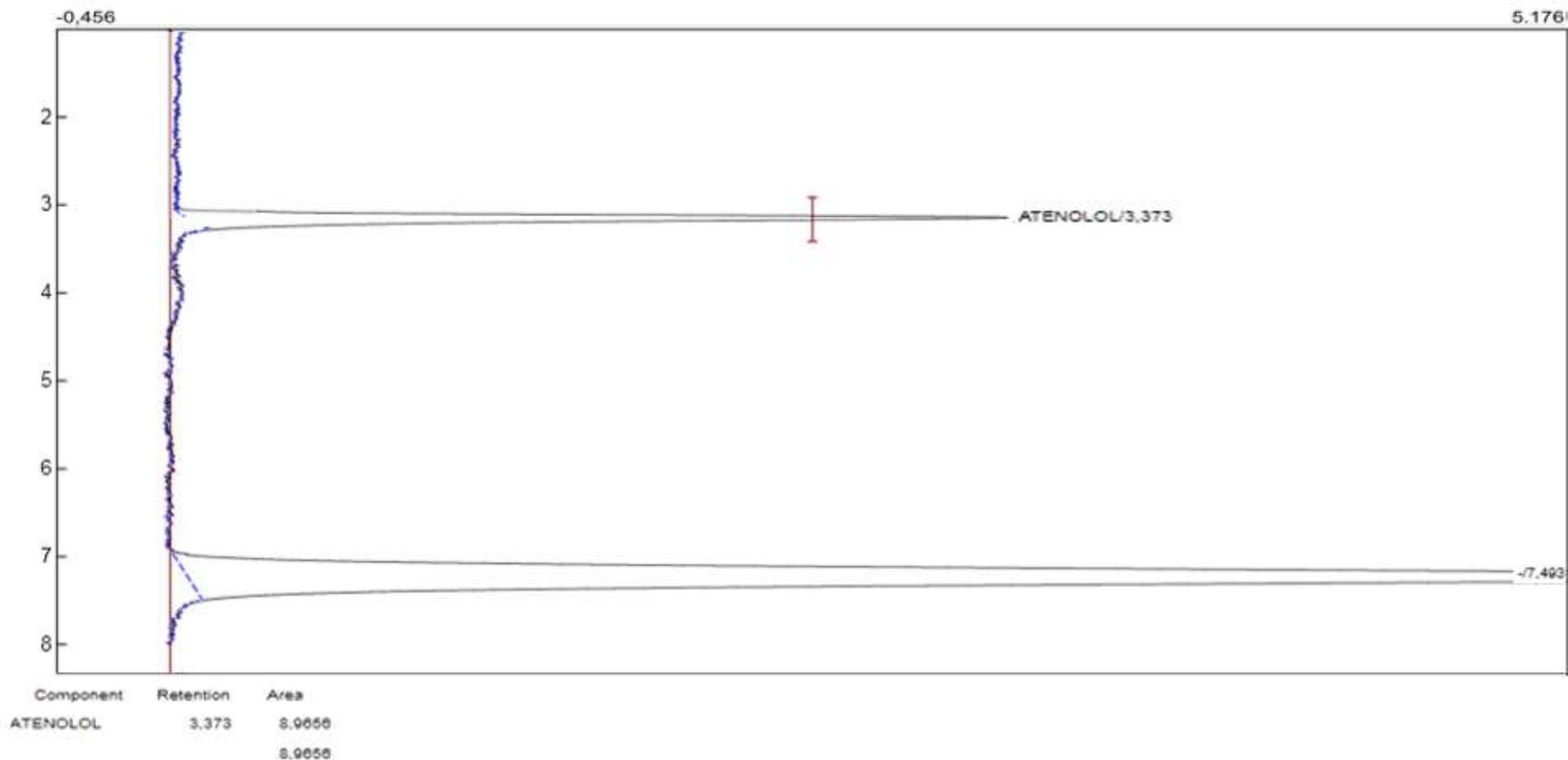
Lab name: INVESTIGACION
Method: Cromatografía Liquida
Column: C18
Sample: Estandar 100 ppm



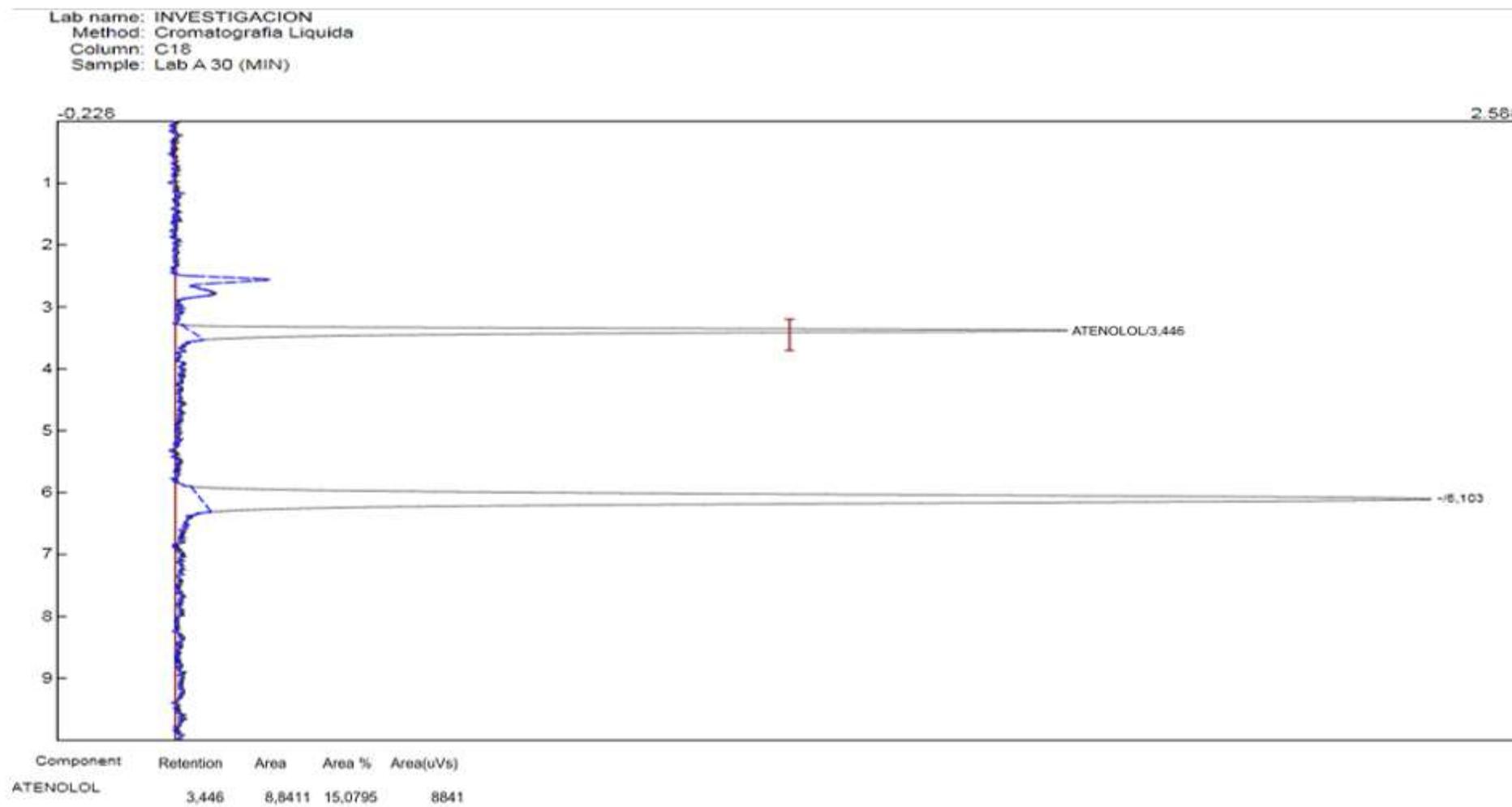
Component	Retention	Area
ATENOLOL	3,140	8,3574
		8,3574

ANEXO D: CROMATOGRAMA DE LA SOLUCION ESTANDAR 0.111 mg/mL

Lab name: INVESTIGACION
Method: HPLC
Column: C18
Sample: ESTANDAR ATENOLOL 0,111 mg/mL

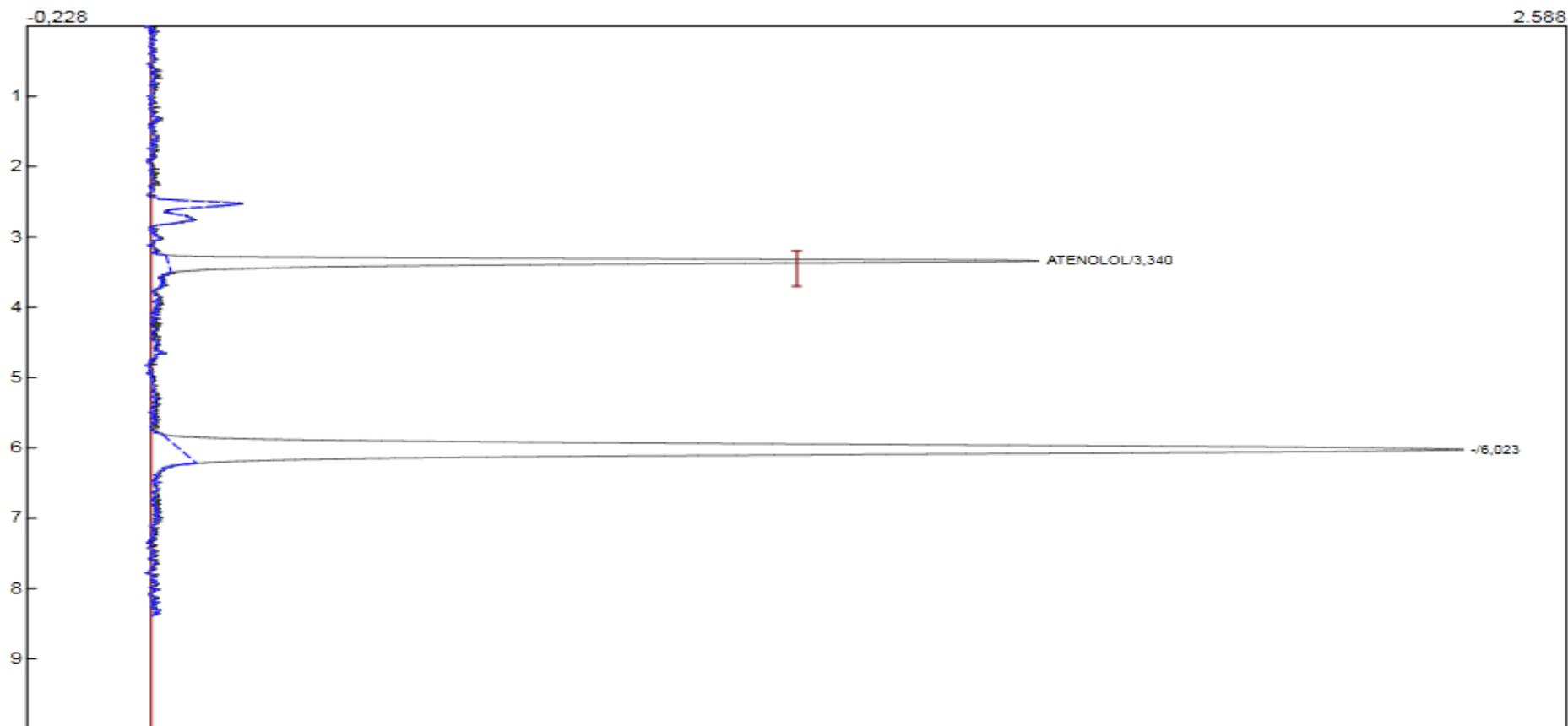


ANEXO E: CROMATOGRAMA DEL REFERENCIA "A" AL MINUTO 30.



ANEXO F: CROMATOGRAMA DEL LAB "K" AL MINUTO 30

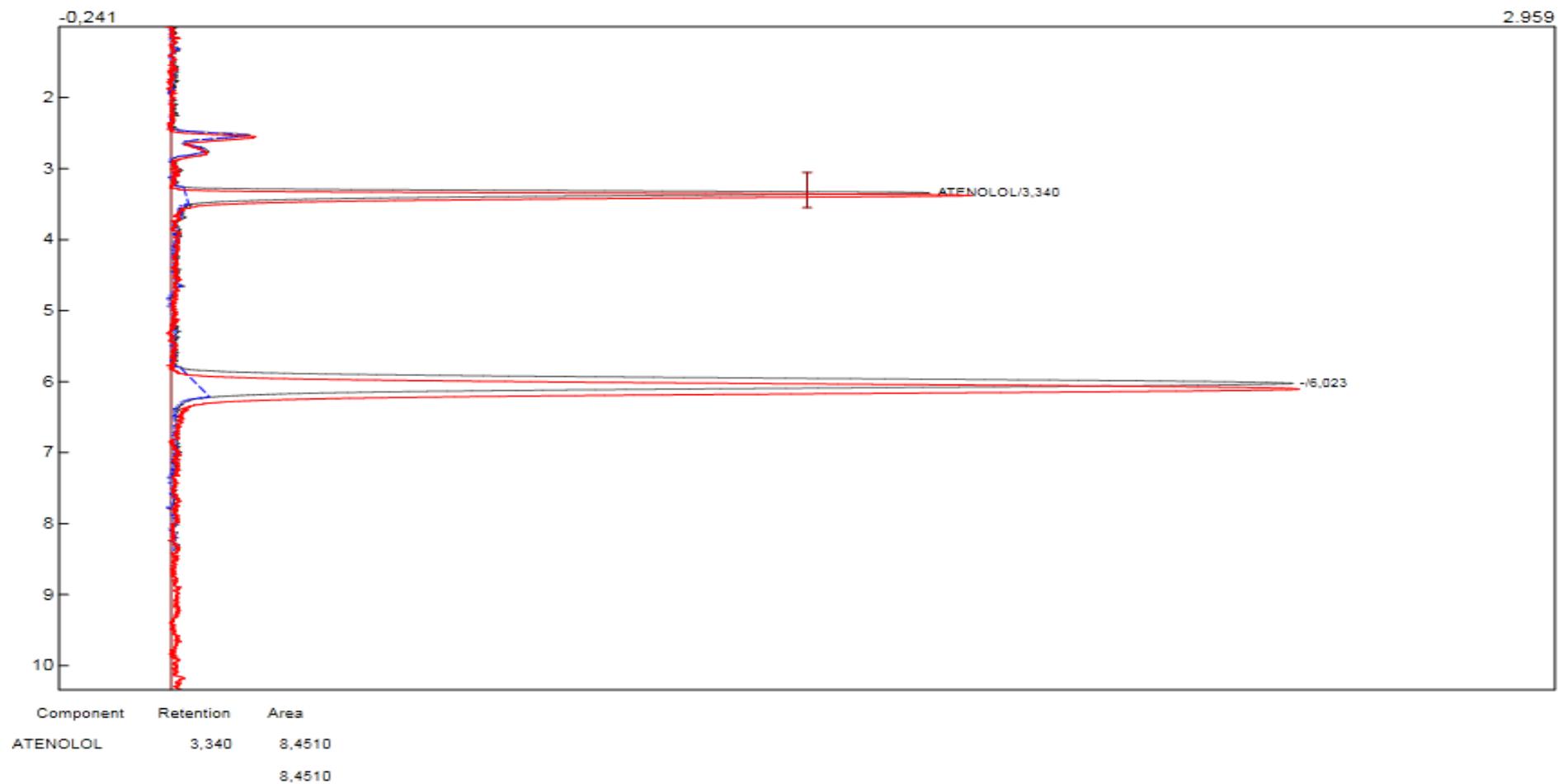
Lab name: INVESTIGACION
Method: Cromatografia Liquida
Column: C18
Sample: Lab K 30 (min)



Component	Retention	Area
ATENOLOL	3,340	8,4510
		8,4510

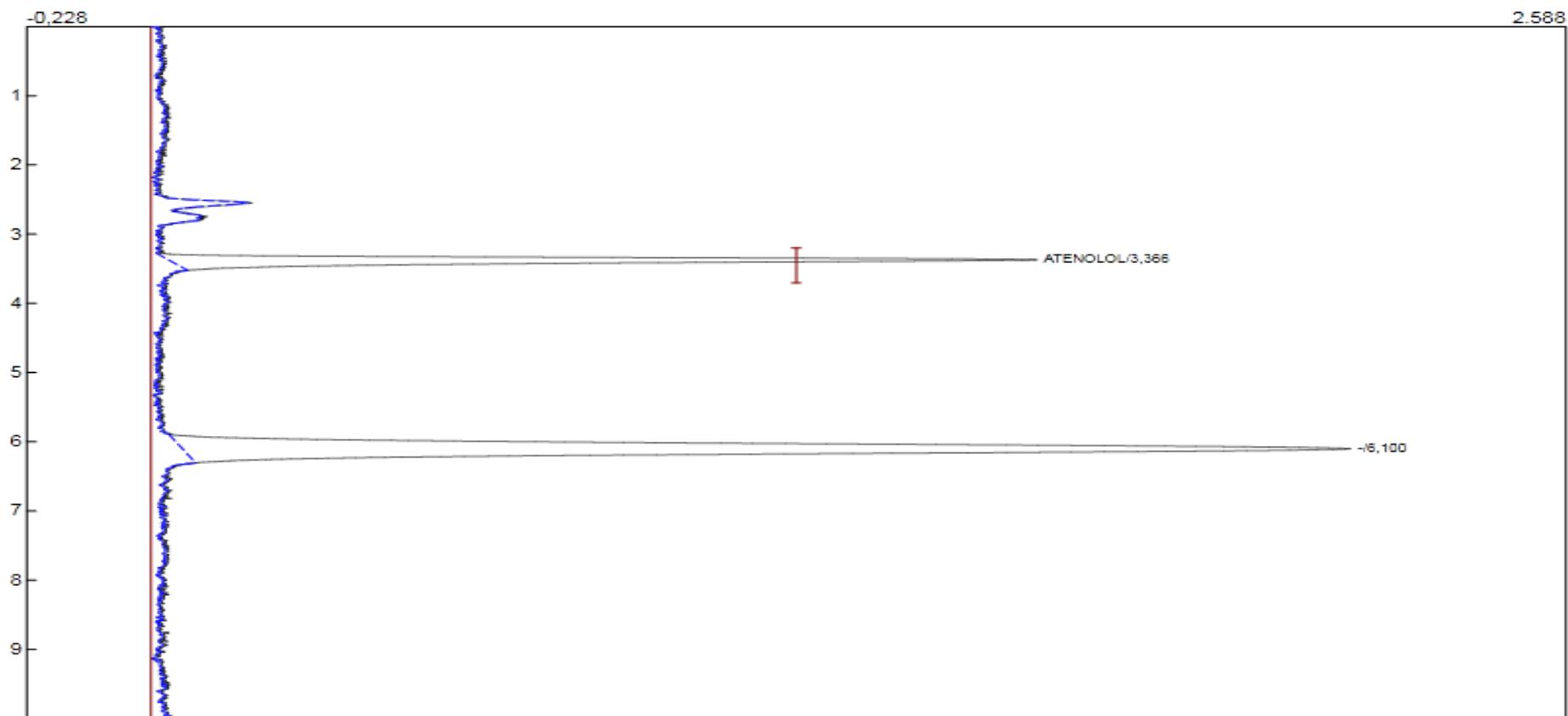
ANEXO G: CROMATOGRAMA DEL LAB "K" VS REFERENCIA

Lab name: INVESTIGACION
Method: Cromatografia Liquida
Column: C18
Sample: Lab K Vs Lab A



ANEXO H: CROMATOGRAMA DEL LAB "M" AL MINUTO 30.

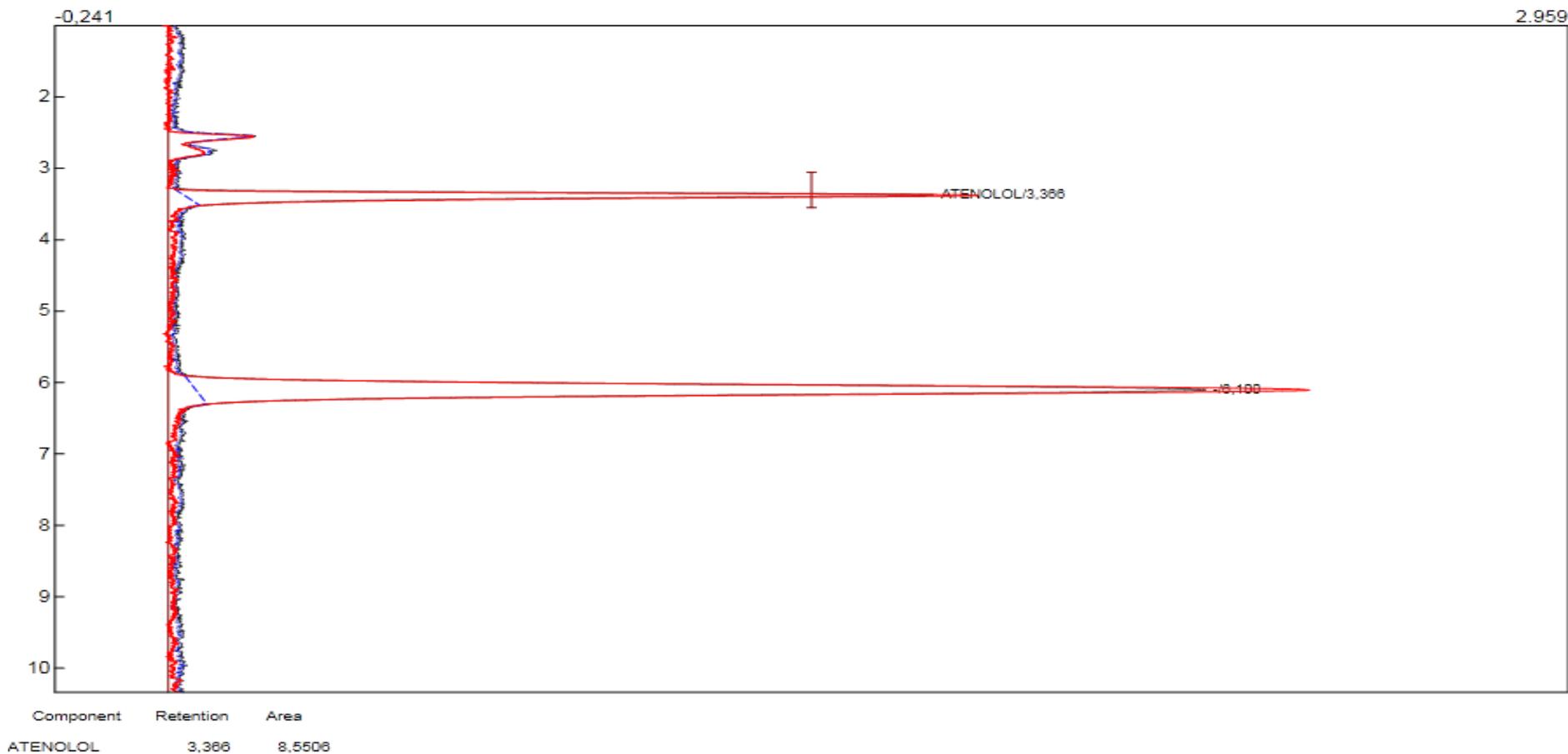
Lab name: INVESTIGACION
Method: Cromatografia Liquida
Column: C18
Sample: Lab M



Component	Retention	Area
ATENOLOL	3,366	8,5506
		8,5506

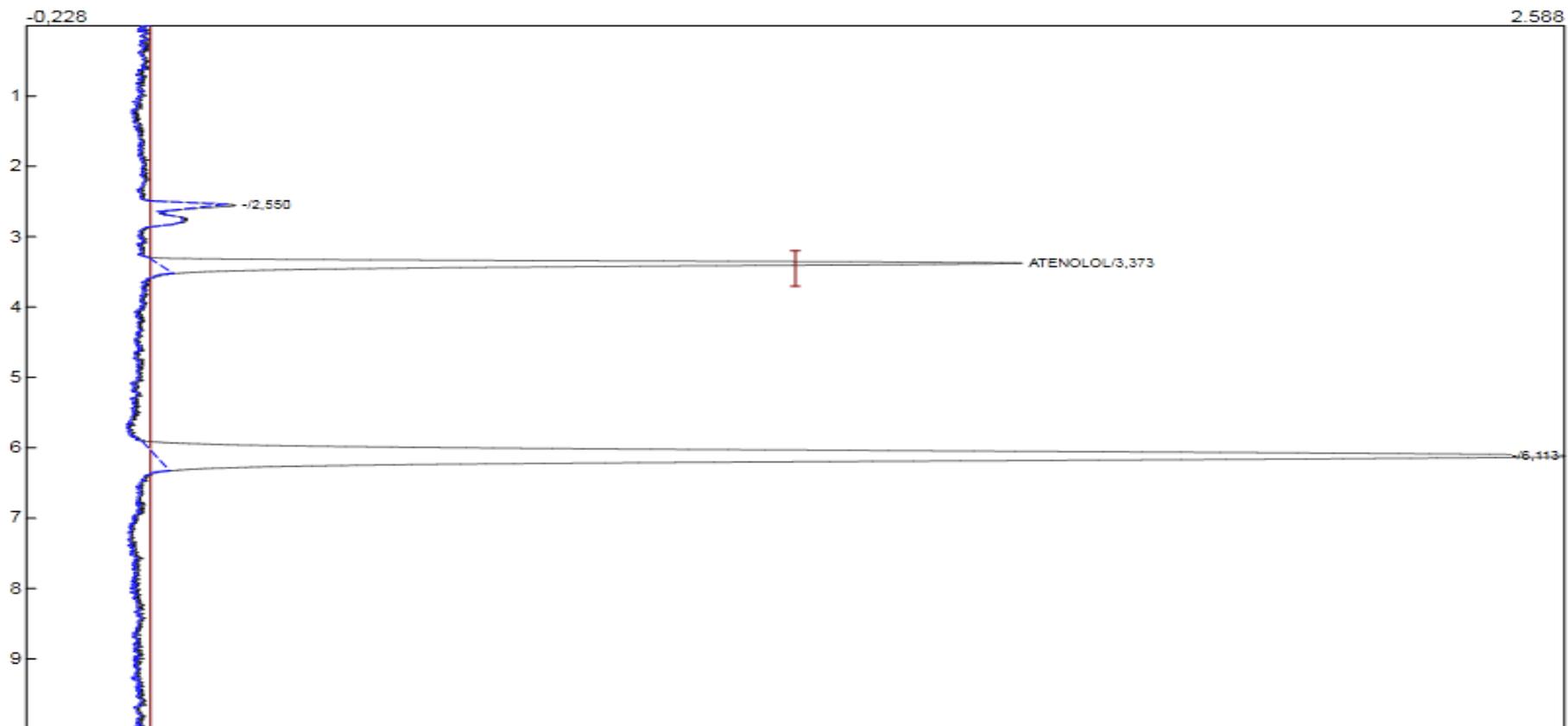
ANEXO I: CROMATOGRAMA DEL LAB "M" VS REFERENCIA

Lab name: INVESTIGACION
Method: Cromatografia Liquida
Column: C18
Sample: Lab M Vs Lab A



ANEXO J: CROMATOGRAMA DEL LAB "MK" AL MINUTO 30.

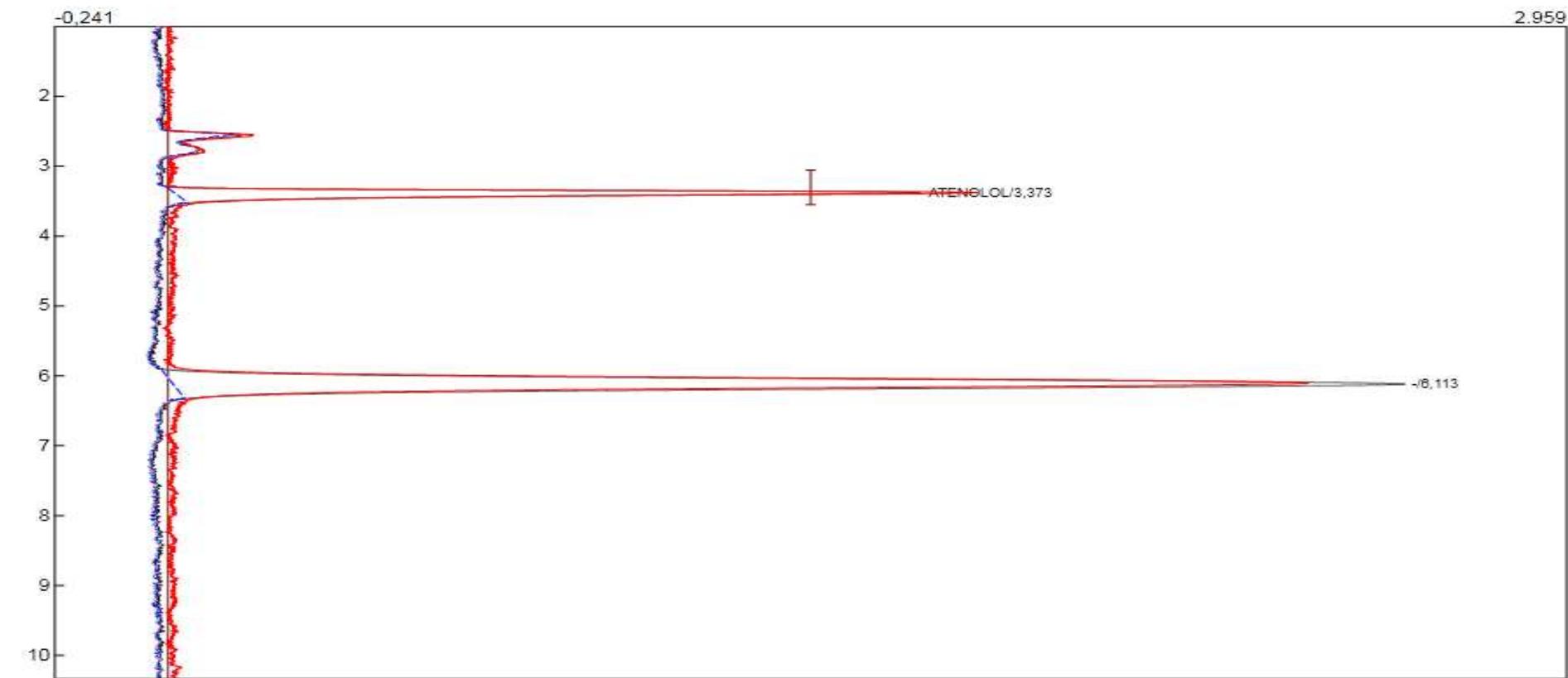
Lab name: INVESTIGACION
Method: Cromatografia Liquida
Column: C18
Sample: Lab MK



Component	Retention	Area
ATENOLOL	3,373	8,4432

ANEXO K: CROMATOGRAMA DEL LAB "MK" VS REFERENCIA

Lab name: INVESTIGACION
Method: Cromatografia Liquida
Column: C18
Sample: Lab MK Vs Lab A



Component	Retention	Area
ATENLOLOL	3,373	8,4432



esPOCH

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: 15 / 08 / 2023

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

1430-DBRA-UPT-2023