



ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO

FACULTAD DE CIENCIAS

CARRERA BIOQUÍMICA Y FARMACIA

**ESTUDIO DE EQUIVALENCIA FARMACÉUTICA *IN VITRO*
SOBRE COMPRIMIDOS DE ATENOLOL 50 MG PROVENIENTES
DE TRES DIFERENTES LABORATORIOS DE ECUADOR**

Trabajo de Integración Curricular

Tipo: Trabajo Experimental

Presentado para optar al grado académico de:

BIOQUÍMICO FARMACÉUTICO

AUTOR:

ALAN STEVEN TOLEDO TACURI

Riobamba – Ecuador

2023



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

ESTUDIO DE EQUIVALENCIA FARMACÉUTICA *IN VITRO*
SOBRE COMPRIMIDOS DE ATENOLOL 50 MG PROVENIENTES
DE TRES DIFERENTES LABORATORIOS DE ECUADOR

Trabajo de Integración Curricular

Tipo: Trabajo Experimental

Presentado para optar al grado académico de:

BIOQUÍMICO FARMACÉUTICO

AUTOR: ALAN STEVEN TOLEDO TACURI

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

Riobamba – Ecuador

2023

© 2022, Alan Steven Toledo Tacuri

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

Yo, ALAN STEVEN TOLEDO TACURI, 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 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, 6 de enero de 2023

Alan Steven Toledo Tacuri

092117629-3

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

El Tribunal del Trabajo de Integración Curricular certifica que: El Trabajo de Integración Curricular; Tipo: Trabajo Experimental, **ESTUDIO DE EQUIVALENCIA FARMACÉUTICA *IN VITRO* SOBRE COMPRIMIDOS DE ATENOLOL 50 MG PROVENIENTES DE TRES DIFERENTES LABORATORIOS DE ECUADOR**, realizado por el señor: **ALAN STEVEN TOLEDO TACURI**, 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. John Marcos Quispillo Moyota, M.Sc. PRESIDENTE DEL TRIBUNAL	_____	2023 – 01 – 06
BQF. Diego Renato Vinuesa Tapia, M.Sc. DIRECTOR DEL TRABAJO DE INTEGRACIÓN CURRICULAR	_____	2023 – 01 – 06
BQF. Byron Stalin Rojas Oviedo, M.Sc. MIEMBRO DEL TRIBUNAL	_____	2023 – 01 – 06

DEDICATORIA

Dedico esta tesis con todo mi corazón a mis padres, quienes me han apoyado en cada uno de los momentos en mi trayectoria estudiantil. Sin su esfuerzo nada de esto podría ser posible. Por eso les doy mi trabajo en ofrenda por su paciencia y amor incondicional. Además, quiero dedicar este trabajo a mi bisabuela, que hoy ya no se encuentra entre nosotros; a ella, si me está viendo, gracias infinitas por formar el ser humano que hoy en día soy y por motivarme a ser un profesional.

Alan

AGRADECIMIENTO

Al culminar este trabajo, arduo y lleno de dificultades, es inevitable sentir un egocentrismo que me lleva a concentrar la mayor parte del mérito en el aporte que he hecho. Sin embargo, el mismo análisis objetivo me enseña que la magnitud de este aporte resultaría imposible sin la participación de personas e instituciones que han facilitado las cosas para que este trabajo llegue a un feliz término. Por ello, es justo y necesario expresar mis agradecimientos consecuentes.

Agradezco infinitamente a mis padres, Hector Toledo Martínez y Tania Tacuri Guanga, por apoyarme en todo el trayecto de mi vida estudiantil y nunca dejarme desamparado, por emigrar en busca de un futuro mejor para mí a riendas de perderse momentos importantes de la vida, por nunca desfallecer y por sus largos años de trabajo, gracias totales.

Debo agradecer de manera especial y sincera al profesor Diego Renato Vinueza Tapia por aceptarme en realizar este trabajo experimental; por guiarme en cada uno de los pasos durante el desarrollo y por responder con eficacia, eficiencia y claridad a cada una de mis dudas y preguntas. Además, agradezco al BQF. Byron Stalin Rojas Oviedo por ayudarme en la revisión y corrección de mis dudas durante el trabajo. Al BQF. Benjamín Andrés Roman Santos por ayudar en el uso y manejo de los equipos de laboratorio.

Quiero expresar mis agradecimientos hacia el señor Raúl Jiménez Cevallos por ayudarme despejando algunas dudas en el desarrollo de la presente tesis.

También quiero agradecer a mi compañera Mirian Fernanda Auqui Guamán por su apoyo y capacidad de explicar temas de interés los cuales domina a la perfección.

Por último y no menos importante, a mi compañera de vida Mishelle Karolina Corral García, por estar presente en cada instancia estudiantil, por las largas noches y madrugadas de estudio, por acompañarme y motivarme a no desfallecer en los momentos difíciles, por brindarme su amistad y apoyo incondicional y por sobre todo a enseñarme a perseverar en mis metas.

Alan

ÍNDICE DE CONTENIDO

ÍNDICE DE TABLAS.....	ix
ÍNDICE DE ILUSTRACIONES.....	x
ÍNDICE DE ANEXOS.....	xi
RESUMEN.....	xiii
SUMMARY.....	xiv
INTRODUCCIÓN.....	1

CAPÍTULO I

1.	DIAGNÓSTICO DEL PROBLEMA.....	2
1.1.	Antecedentes.....	2
1.2.	Planteamiento del problema.....	2
1.3.	Justificación.....	3
1.4.	Objetivos.....	4
1.4.1.	<i>General</i>	4
1.4.2.	<i>Específicos</i>	4

CAPÍTULO II

2.	MARCO TEÓRICO.....	5
2.1.	Antecedentes de investigación.....	5
2.1.1.	<i>Latino América</i>	5
2.1.2.	<i>Ecuador</i>	6
2.2.	Referencias Teóricas.....	6
2.2.1.	<i>Alternativas farmacéuticas</i>	6
2.2.2.	<i>Equivalencia terapéutica</i>	7
2.2.3.	<i>Bioequivalencia</i>	7
2.2.4.	<i>Eficacia</i>	7
2.2.5.	<i>Farmacocinética</i>	7
2.2.6.	<i>Medicamento comparador</i>	7
2.2.7.	<i>Medicamento genérico</i>	8
2.2.8.	<i>Producto farmacéutico multifuente</i>	8
2.2.9.	<i>Sistema de Clasificación Biofarmacéutica</i>	8
2.2.10.	<i>Factores de diferencia y similitud</i>	9

2.2.11.	<i>Atenolol</i>	9
2.2.11.1.	<i>Farmacodinámica</i>	10
2.2.11.2.	<i>Farmacocinética</i>	10
2.2.11.3.	<i>Distribución</i>	11
2.2.11.4.	<i>Posología</i>	11
2.2.11.5.	<i>Contraindicaciones y advertencias</i>	12
2.2.11.6.	<i>Reacciones adversas</i>	14

CAPÍTULO III

3.	MARCO METODOLÓGICO	15
3.1.	Diseño de la investigación	15
3.2.	Unidad de análisis	15
3.3.	Universo y muestra	15
3.3.1.	<i>Universo</i>	15
3.3.2.	<i>Muestra</i>	15
3.4.	Muestreo	15
3.5.	Uniformidad de peso	16
3.6.	Características organolépticas	16
3.6.1.	<i>Color</i>	16
3.6.2.	<i>Diámetro y espesor</i>	16
3.7.	Dureza o fuerza de los comprimidos	16
3.8.	Friabilidad	16
3.9.	Desintegración	17
3.10.	Disolución	17
3.11.	Valoración e identificación del principio activo	17
3.12.	Uniformidad de dosis	18
3.13.	Análisis estadístico	19
3.14.	Diagrama resumen de procedimientos	19
3.14.1.	<i>Uniformidad de peso</i>	19
3.14.2.	<i>Dureza o Fuerza de Ruptura</i>	19
3.14.3.	<i>Friabilidad</i>	20
3.14.4.	<i>Desintegración</i>	20
3.14.5.	<i>Disolución</i>	21
3.14.6.	<i>Uniformidad de dosis</i>	21
3.15.	Operacionalización de variables	22
3.15.1.	<i>Variable dependiente</i>	22

3.15.2.	<i>Variable independiente</i>	22
---------	-------------------------------------	----

CAPÍTULO IV

4.	MARCO DE ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS	23
4.1.	Características organolépticas	23
4.1.1.	<i>Comprimidos Laboratorio Genérico (A1, A2)</i>	23
4.1.2.	<i>Comprimidos Laboratorio Genérico (B1, B2)</i>	23
4.1.3.	<i>Comprimidos Laboratorio Genérico (C1, C2)</i>	23
4.1.4.	<i>Comprimidos Laboratorio Genérico D</i>	23
4.2.	Peso, diámetro y espesor de los comprimidos	24
4.3.	Dureza	25
4.4.	Friabilidad	26
4.5.	Tiempo de disgregación	27
4.6.	Datos de valoración	28
4.7.	Variación de peso	29
4.8.	Disolución	30
4.9.	Perfiles de disolución	31
4.9.1.	<i>Porcentaje de Atenolol liberado y construcción de los perfiles de disolución</i>	31
4.10.	Comparación de los perfiles de disolución	35
4.10.1.	<i>Aplicación del método del modelo independiente</i>	35
4.10.2.	<i>Aplicación del método del modelo independiente</i>	36
	CONCLUSIONES	37
	RECOMENDACIONES	38
	GLOSARIO	
	BIBLIOGRAFÍA	
	ANEXOS	

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1-4:	Características geométricas y peso de los comprimidos de Atenolol 50 mg.....	24
Tabla 2-4:	Dureza de los comprimidos de Atenolol 50 mg.	25
Tabla 3-4:	Friabilidad de los comprimidos de Atenolol 50 mg.	26
Tabla 4-4:	Tiempo de desintegración de los comprimidos de Atenolol 50 mg.	27
Tabla 5-4:	Porcentaje de Principio activo de los comprimidos de Atenolol 50 mg.	28
Tabla 6-4:	Datos de Variación de Peso de los comprimidos de Atenolol 50 mg.....	29
Tabla 7-4:	Ensayo de disolución de los comprimidos de Atenolol de 50 mg de diferentes casas farmacéuticas.	30
Tabla 8-4:	Datos de los porcentajes de Atenolol liberado en el perfil de disolución en cada punto de muestreo.	31
Tabla 9-4:	Criterio de Información de Akaike (AIC) para cada lote de atenolol 50 mg.....	35
Tabla 10-4:	Factor de similitud (f1) y diferencia (f2).	36

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES

Ilustración 1-2:	Estructura química de atenolol.....	9
Ilustración 1-3:	Diagrama de flujo de uniformidad de peso.....	19
Ilustración 2-3:	Diagrama de flujo de dureza o fuerza de ruptura.....	19
Ilustración 3-3:	Diagrama de flujo de friabilidad.....	20
Ilustración 4-3:	Diagrama de flujo de friabilidad.....	20
Ilustración 5-3:	Diagrama de flujo de disolución.....	21
Ilustración 6-3:	Diagrama de flujo de disolución.....	21
Ilustración 1-4:	Curva de calibración estándar de Atenolol USP.....	31
Ilustración 2-4:	Perfiles de disolución de los comprimidos de atenolol 50 mg Lote A e innovador.....	32
Ilustración 3-4:	Perfiles de disolución de los comprimidos de Atenolol 50 mg Lote B e innovador.....	33
Ilustración 4-4:	Perfiles de disolución de los comprimidos de Atenolol 50 mg Lote C e innovador.....	34

ÍNDICE DE ANEXOS

ANEXO A: EQUIPOS Y MATERIALES

ANEXO B: GRÁFICOS DE LOS MODELOS DEPENDIENTES

ÌNDICE DE ABREVIATURAS

A	Laboratorio Genérico 1
ANOVA	análisis de varianza múltiple
AIC	Criterio de Información de Akaike
ARCSA	Agencial Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria
AUC	Área Bajo la Curva
B	Laboratorio Genérico 2
BBA	bloqueantes de los receptores β -adrenérgicos
BCS	Sistema de Clasificación Biofarmacéutica
BE	Bioequivalencia
C	Laboratorio Genérico 3
Cmax	Concentración máxima
D	Innovador
DCI	Denominación Común Internacional
DEM	Desviación Estándar Media
FDA	Food and Drug Administration
HCl	Ácido clorhídrico
ICH	Conference on Harmonisation
INSPI	Instituto Nacional de Investigación en Salud Pública
IFA	Ingrediente Farmacéutico Activo
HTA	Hipertensión Arterial
OMS	Organización Mundial de Salud
pH	Potencial de Hidrógeno
Tmax	Tiempo máximo
USP	United States Pharmacopeia

RESUMEN

El presente trabajo experimental tuvo como objetivo determinar equivalencia terapéutica *in vitro* sobre comprimidos de atenolol 50 mg provenientes de tres diferentes laboratorios farmacéuticos de Ecuador en comparación con el medicamento innovador. El desarrollo de esta tesis tuvo un enfoque analítico, transversal y comparativo debido a que se establece una relación entre las variables propuestas y los resultados que se obtienen. Se utilizó lotes de los laboratorios: Ecuaquímica (A1, A2), LIFE (B1, B2), Bagó (C1, C2) y el medicamento innovador Tenormin (D) seleccionados por muestreo probabilístico por conglomerados. A cada comprimido se realizó control de calidad, evaluación de características organolépticas, ensayo de disgregación, dureza, peso, uniformidad de contenido, disolución y construcción de perfiles de disolución. Se utilizó Microsoft Excel y Minitab para la ejecución del modelo dependiente e independiente; todos los resultados fueron comparados con la United States Pharmacopeia (USP). Se estudió un total de 140 comprimidos, de los cuales el 100% presentó una apariencia regular, olor suigéneris (A, B), todos presentaron un aspecto óptimo en general. Se observó ranuras e inscripciones en los lotes B, C y D. El 100% de los lotes cumplieron con los criterios de dureza, todos los lotes cumplieron con los parámetros de uniformidad de contenido y tiempo de disgregación. Los perfiles de disolución de todos los lotes de medicamentos genéricos tuvieron un comportamiento similar al lote del medicamento innovador. La confrontación de perfiles de disolución a través del modelo dependiente mostró que se ajusta mejor al modelo de Raíz Cúbica, mientras que el modelo dependiente mostró que los comprimidos de Atenolol 50 mg son similares al innovador. Así, se concluye que los 2 lotes de cada laboratorio de medicamentos genéricos de Atenolol 50 mg son equivalentes farmacéuticos de su innovador. Se recomienda abarcar una mayor cantidad de marcas genéricas en estudios a futuro.

Palabras clave: <ATENOLOL>, <EQUIVALENCIA FARMACÉUTICA>, <MEDICAMENTO INNOVADOR>, <MEDICAMENTO GENÉRICO>, <PERFILES DE DISOLUCIÓN>, <BIOEQUIVALENCIA>.

0166-DBRA-UPT-2023



SUMMARY

The main objective of this research study was to determine the in vitro therapeutic equivalence against the atenolol 50 mg tablets, from three different pharmaceutical laboratories in Ecuador. The development of this study had an analytical, transversal, and comparative approach due to the fact that a relationship that was established between the variables proposed and the results obtained. Batches from the laboratories were used: Ecuaquímica (A1, A2), LIFE (B1, B2), Bagó (C1, C2), and the innovative drug Tenormin (D) selected by probabilistic sampling by clusters. Each tablet underwent quality control, evaluation of organoleptic characteristics, disintegration test, hardness, weight, content uniformity, dissolution, and construction of dissolution profiles. Microsoft Excel and Minitab were used for the execution of the dependent and independent variables. All the results were compared with the United States Pharmacopeia (USP). A total of 140 tablets were studied, of which 100% presented a regular appearance, and suigeneris odor (A, B), all of them presented an optimal appearance in general. Grooves and inscriptions were observed in batches B, C, and D, 100% of the batches met the hardness criteria. All batches met the parameters of content uniformity and disintegration time. The dissolution profiles of all the batches of generic drugs behaved similarly to those of the innovated drug. The confrontation of dissolution profiles through the dependent model showed that it fits better to the Cubic Root model, while the dependent model showed that Atenolol 50 mg tablets are similar to the innovative drug. Thus, it is concluded that each laboratory's 2 batches of Atenolol 50 mg generic drugs are pharmaceutical equivalents of its innovator. It is recommended that a larger number of generic brands be covered in future studies.

Keywords: <ATENOLOL>, <PHARMACEUTICAL EQUIVALENCE>, <INNOVATOR DRUG>, <GENERIC DRUG>, <DISSOLUTION PROFILES>, <BIOEQUIVALENCE>.



Mgs. Evelyn Carolina Macias Silva
C.I 0603239070

INTRODUCCIÓN

En nuestro país, existe gran desconfianza en el uso de medicamentos genéricos, lo que ha provocado una gran discusión en cuanto a la intercambiabilidad de estos medicamentos multifuente con respecto a los medicamentos innovadores, es por ello que los laboratorios nacionales y extranjeros de medicamentos genéricos, prestan mucho interés en garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los fármacos por medio de estudios de Bioequivalencia (BE), con el fin de fomentar confianza en el uso de equivalentes farmacéuticos en la población (Guerrero, 2013, p.5).

Por esta razón, la Food and Drug Administration (FDA), The United States Pharmacopeia (USP), Organización Mundial de Salud (OMS) y la Internacional Conference on Harmonisation (ICH) han señalado que todos los países implementen gradualmente los estudios de Bioequivalencia (BE), con el objetivo de garantizar la intercambiabilidad terapéutica de productos farmacéuticos, sobre todo en países en vías de desarrollo como Ecuador (Guerrero, 2013, p.5).

En Ecuador según (Ramos et al., 2018, p.6) el Instituto Nacional de Investigación en Salud Pública (INSPI) reportó que en el año 2013 existían 13.786 medicamentos con registro sanitario de los cuales el 69,6% correspondían a productos de marca y el 30,4% a genéricos. El uso de medicamentos genéricos aumenta progresivamente en los últimos años, la Ley Orgánica de Salud, dicta que este tipo de fármacos están obligados a recetarse por parte del médico. Estos medicamentos surgen como una alternativa terapéutica de igual calidad y mucho más económica frente a los medicamentos innovadores.

CAPÍTULO I

1. DIAGNÓSTICO DEL PROBLEMA

1.1. Antecedentes

En Ecuador, existe desconfianza en el uso de medicamentos genéricos puesto que se tiene la idea equivocada de que “son malos” o “no sirven”, lo que ha provocado una gran discusión en cuanto a la intercambiabilidad de estos medicamentos, equivalentes farmacéuticos, con respecto a los medicamentos innovadores. Por esta razón los laboratorios nacionales y extranjeros de medicamentos genéricos o multifuente, prestan mucho interés en garantizar la calidad, seguridad, eficacia y efectividad de los fármacos por medio de estudios de Bioequivalencia (BE) ya sea *in vitro* y/o *in vivo*, con el fin de fomentar confianza en el uso de equivalentes farmacéuticos en la población. Con esto, la Food and Drug Administration (FDA), The United States Pharmacopeia (USP), Organización Mundial de Salud (OMS) y la Internacional Conference on Harmonisation (ICH) han señalado que todos los países implementen gradualmente los estudios de Bioequivalencia (BE), con el objetivo de garantizar la intercambiabilidad terapéutica de productos farmacéuticos, sobre todo en países en vías de desarrollo como lo es Ecuador. (Guerrero, 2013, p.5).

Los experimentos e investigaciones llevadas a cabo en el laboratorio Stada, fueron ensayos de Bioequivalencia realizados en medicamentos genéricos Montelukast 10 mg (comprimidos), frente al innovador Singulair 10 mg (comprimidos), dando a conocer los resultados de los valores numéricos, variables etc., de la actividad farmacológica, manifestando que los mismos están dentro del rango de aceptación establecido, llegando a la conclusión que existe Bioequivalencia entre genérico e innovador (Calle y Copete, 2016, p.5).

1.2. Planteamiento del problema

Desde varios años atrás el mercado farmacéutico se encuentra influenciado por dos grandes factores muy importantes, los cuales son los medicamentos innovadores; que contienen un principio activo nuevo en el que se realizó investigaciones completamente nuevas para su desarrollo. Por otro lado, tenemos a los medicamentos genéricos, que, si bien es de conocimiento público, contienen el mismo principio activo, concentración y forma farmacéutica que el medicamento de referencia; para ser administrado con la misma posología en las mismas indicaciones terapéuticas al igual que el producto innovador, una vez que haya vencido la patente y este medicamento salga al mercado para su

comercialización (Lema, 2015, pp- 84-86).

En Ecuador según (Ramos et al., 2018, p.6) el Instituto Nacional de Investigación en Salud Pública (INSPI) reportó que para el año 2013 existían 13.786 medicamentos con registro sanitario de los cuales el 69,6% correspondían a productos de marca y el 30,4% a genéricos. El uso de medicamentos genéricos aumenta progresivamente en los últimos años, la Ley Orgánica de Salud, dicta que este tipo de fármacos están obligados a recetarse por parte del médico. Estos medicamentos surgen como una alternativa terapéutica de igual calidad y mucho más económica frente a los medicamentos innovadores. (Superintendencia de Control del Poder de Mercado, 2015, pp. 4-5).

A pesar del aumento del consumo de medicamentos genéricos a nivel nacional, existen escasa información referente a bioequivalencia y equivalencia farmacéutica de medicamentos genéricos, con esto cabe destacar el elevado riesgo de falla terapéutica que implica el extenso uso de fármacos carentes de dichos estudios (medicamentos multifuente, similares, análogos o equivalentes). De aquí surge la necesidad de desarrollar un estudio enfocado en bioequivalencia *in vitro*, puesto que en América Latina el consumo de estos medicamentos es de un 50%. (Encalada & Sánchez, 2018, p. 21).

1.3. Justificación

Los medicamentos deben garantizar su calidad, seguridad y eficacia, puesto que el incumplimiento de alguno de estos parámetros, repercute provocando daños graves en la salud del paciente, debido a la falta del efecto terapéutico (Guerrero, 2013, p.5); en este contexto, el desarrollo de nuevas formulaciones de medicamentos, requiere de estudios *in vivo* como *in vitro* que manifiesten que estos medicamentos tienen la capacidad de aportar la misma cantidad de principio activo frente al medicamento innovador o de referencia (Calle y Copete, 2016, p.5).

La disolución de un fármaco es un prerequisite esencial en la mayoría de los medicamentos administrados por vía oral, su liberación *in vitro* a partir de la forma farmacéutica que lo contiene dependerá de sus características fisicoquímicas, excipientes y forma de fabricación (Calle y Copete, 2016, p.5), por ello los estudios de bioequivalencia *in vitro* demuestran si un principio activo tiene el mismo efecto farmacocinético en un medicamento genérico como en el innovador para poder considerarlos intercambiables y garantizar su calidad, seguridad y eficacia clínica (Guerrero, 2013, p.5).

La hipertensión es un problema de salud pública a nivel mundial. En el Ecuador, es la enfermedad causante de un tercio de las muertes en el país, dicha enfermedad se encuentra en crecimiento por consecuencia de factores genéticas y/o ambientales (Pazmiño, 2018, p.17). La población que sufre de presión o tensión arterial alta tiende a utilizar medicamentos antihipertensivos por toda su vida, tal como el Atenolol. Este tipo de tratamiento puede llegar a ser costoso a largo plazo, por lo que es

factible y recomendable el uso de medicamentos más económicos (genéricos) con el fin de conseguir el mismo efecto terapéutico. Por esta razón, el presente trabajo de investigación tiene como finalidad establecer la bioequivalencia *in vitro* por medio de los perfiles de disolución del antihipertensivo Atenolol comercializado en Ecuador para aportar a la sociedad con información científica que demuestre la eficiencia y eficacia de cada uno de los equivalentes farmacéuticos.

1.4. Objetivos

1.4.1. General

Determinar la equivalencia farmacéutica *in vitro* de los comprimidos de atenolol de 50 mg elaborados por tres distintos laboratorios farmacéuticos en el Ecuador frente al medicamento innovador.E

1.4.2. Específicos

- Establecer la calidad farmacéutica de las formas sólidas orales que contienen atenolol.
- Obtener los perfiles de disolución de los medicamentos genéricos y del medicamento innovador como referencia.
- Evidenciar la bioequivalencia terapéutica entre el medicamento de referencia y los genéricos por medio de los perfiles de disolución, a través del factor de diferencia F1 y el factor de similitud F2.

CAPÍTULO II

2. MARCO TEÓRICO

2.1. Antecedentes de investigación

2.1.1. *Latino América*

En Perú, Ruiz (2017, pp.5 – 6) desarrolló un estudio basado en bioequivalencia *in vitro* en medicamentos genéricos de liberación inmediata de Metformina Clorhidrato en el cual los resultados mostraron que los medicamentos R, A, B y C cumplieron con los parámetros de calidad de la United States Pharmacopeia (USP) para las pruebas de disolución, pero a pesar de que cumplen con estos parámetros no son bioequivalentes *in vitro* al medicamento de referencia.

Por otro lado, en Bolivia, Saravia y Daza (2020, pp. 77 – 79) enfocaron su estudio en la bioequivalencia *in vitro* de comprimidos de liberación inmediata de metformina en el cual la totalidad de los productos tomados en cuenta en la investigación cumplieron los análisis de control de la calidad. Los resultados del estudio de Bioequivalencia (BE) mostraron que existen diferencias estadísticamente significativas entre los productos de estudio, razón por la cual no se demostró la bioequivalencia (BE) *in vitro* de los productos B, C, D y E con relación al producto de referencia A con base en pruebas de disolución *in vitro*.

En Colombia, Moreno y Almanza (2019, p.1) realizaron un estudio con el objetivo de predecir mediante pruebas de disolución *in vitro* la posible bioequivalencia existente entre una forma farmacéutica sólida genérica, comprimidos de Metoprolol 50 mg de liberación inmediata y su producto innovador Represor 50 mg tabletas. Se utilizó para ello los resultados de ensayos de disolución realizados en tres medios diferentes, así como dos aparatos de disolución diferentes, para lo cual se trataron los datos estadísticamente mediante la aplicación del método de modelos independientes que permitieron comparar el comportamiento de las curvas de disolución de estos dos productos, utilizando para ello el cálculo de factores de diferencia (f1) y similitud (f2). El análisis de estos parámetros estadísticos en este estudio no logro demostrar la bioequivalencia (BE) del producto de ensayo frente al producto de referencia con base en pruebas de disolución *in vitro*.

2.1.2. Ecuador

Según Pazmiño, en Quito (2018, p.17) elaboró su proyecto de investigación el cual tiene como finalidad establecer la bioequivalencia *in vitro* a base del factor f1 y f2 del antihipertensivo Enalapril Maleato comercializado en Ecuador. Dentro del ensayo físico la prueba de resistencia de ruptura no cumple en todos los establecimientos farmacéuticos, en este caso de los comprimidos de Rocnarf S.A. el ensayo de valoración de principio activo y la prueba de disolución no cumplen con lo establecido en la United States Pharmacopeia (USP), por lo cual el lote no es apto para el consumo. Para los comprimidos de Enalapril Maleato de 20 mg se determinó según el factor de diferencia (f1) y similitud (f2) que los fármacos de Wexford S.A y Prophar S.A. no son intercambiables *in vitro* en comparación con su innovador Renitec ® de Merck Sharp & Dohme, para el caso de los comprimidos de Enalapril Maleato de 5 mg se encontró diferencia significativa entre el establecimiento Prophar S.A. vs su innovador Enalten ® de Saval S.A por lo cual existe gran posibilidad que no presenten intercambiabilidad *in vitro*, al igual que los comprimidos de Rocnarf S.A de 10 mg que presento diferencia estadística en comparación con su innovador Enalten ®.

En la ciudad de Machala, Martínez (2020, p.3) desarrolló una investigación bibliográfica para establecer la bioequivalencia de comprimidos de metformina en sus diferentes concentraciones, para ello, realizó una búsqueda de artículos científicos para conocer el cumplimiento de este parámetro en estos estudios. Los resultados arrojados fueron que, de cinco investigaciones, dos presentaban medicamentos genéricos que no se encontraban en el rango del f2 permitido que es 50 - 100, por lo tanto, no eran bioequivalentes. Así mismo, se analizó los controles de calidad como dureza, friabilidad, uniformidad de contenido, desintegración y cuantificación del principio activo, donde la mayoría cumplieron con estos requisitos.

2.2. Referencias Teóricas

2.2.1. Alternativas farmacéuticas

Los productos son alternativa farmacéutica(s) si contienen el mismo Ingrediente Farmacéutico Activo (IFA), pero difieren en forma de dosificación (por ejemplo, tabletas frente cápsulas), la concentración, o la especie química (por ejemplo, diferentes sales o ésteres). Ellos pueden o no ser bioequivalentes o terapéuticamente equivalente al producto de comparación (INVIMA, 2016, p. 1).

2.2.2. Equivalencia terapéutica

Dos productos farmacéuticos se consideran terapéuticamente equivalentes si son farmacéuticamente equivalentes o alternativas farmacéuticas y si después de la administración de la misma dosis molar, sus efectos, con respecto tanto a la eficacia y como a la seguridad, son esencialmente los mismos cuando se administra por la misma ruta en las condiciones especificadas en el etiquetado. Esto puede ser demostrado por estudios de equivalencia apropiados, tales como farmacocinética, farmacodinámica, clínica o en estudios *in vitro* (INVIMA, 2016, p. 2).

2.2.3. Bioequivalencia

Dos productos farmacéuticos son bioequivalentes (BE) si sus equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas y sus biodisponibilidades, en términos de tasa (C_{max} y T_{max}) y extensión de la absorción (área bajo la curva) AUC, después de la administración de la misma dosis molar en las mismas condiciones, son similares a un grado tal que se podría esperar que sus efectos sean esencialmente similares (ARCSA, 2020, p. 5).

2.2.4. Eficacia

Aptitud de un medicamento para producir los efectos propuestos, determinada por métodos científicos (INVIMA, 2016, p. 2).

2.2.5. Farmacocinética

Estudio de la cinética de los procesos de absorción, distribución, biotransformación y excreción de los medicamentos y sus metabolitos (INVIMA, 2016, p. 3).

2.2.6. Medicamento comparador

El medicamento comparador corresponde al medicamento que cumple con todos los requerimientos de calidad, seguridad y eficacia, es decir, que en el proceso para la obtención de registro sanitario haya sido autorizado con base a un expediente completo. Este medicamento no debe haber presentado alertas sanitarias. En el caso que existan varios medicamentos que cumplan con los requisitos descritos en el inciso anterior, tendrá preferencia el primer medicamento que haya obtenido el registro

sanitario nacional, el mismo que será indicado por la Agencia (ARCSA, 2020, p. 6).

2.2.7. Medicamento genérico

Es aquel que se registra y comercializa con la Denominación Común Internacional (DCI) del principio activo, propuesta por la Organización Mundial de la Salud; o en su ausencia, con una denominación genérica convencional reconocida internacionalmente. Estos medicamentos deben mantener los niveles de calidad, seguridad y eficacia requeridos para los de marca (ARCSA, 2020, p. 6).

2.2.8. Producto farmacéutico multifuente

Se refiere a aquellos equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas, disponibles de más de un fabricante, que pueden o no ser terapéuticamente equivalentes y son considerados en territorio nacional como medicamento genérico (ARCSA, 2020, p. 3).

2.2.9. Sistema de Clasificación Biofarmacéutica

Es un marco científico para clasificar principios activos basados en su solubilidad acuosa y permeabilidad intestinal. Cuando se combina con la disolución del producto farmacéutico, el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (BCS) tiene en cuenta tres factores principales que rigen la velocidad y el grado de absorción del fármaco (exposición) a partir de formas de dosificaciones sólidas orales de liberación inmediata: disolución, solubilidad y permeabilidad intestinal (ARCSA, 2020, p. 7).

- **Solubilidad:** un fármaco es considerado altamente soluble cuando la concentración más alta es soluble en 250 mL o menos de medio acuoso en un rango de pH de 1,0 a 7,5 (Pérez, 2013, pp. 18 – 19; Moreno y Almanza, 2019, p.14).
- **Permeabilidad:** un fármaco es considerado altamente permeable cuando la extensión de la absorción en humanos es igual o mayor al 90% de la dosis administrada determinada por balance de masas o en comparación con una dosis intravenosa de referencia (Pérez, 2013, pp. 18 – 19; Moreno y Almanza, 2019, p.14).
- **Disolución:** un fármaco es considerado de rápida disolución cuando al menos el 85% de la cantidad etiquetada de fármaco se disuelve en 30 minutos empleando el aparato 1 de la USP a 100 rpm o el aparato 2 a 50 rpm, en un volumen de 900 mL o menos en cada uno de los siguientes medios: HCl 0,1 N o jugo gástrico simulado USP sin enzimas, Buffer pH 4,5 y Buffer pH 6,8 o jugo intestinal simulado USP sin enzimas (Pérez, 2013, pp. 18 – 19; Moreno y Almanza, 2019, p.14)

En función de la solubilidad y permeabilidad de los fármacos, se formula el siguiente Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (BCS):

- Caso 1: Fármacos de alta solubilidad y alta permeabilidad
- Caso 2: Fármacos de baja solubilidad y alta permeabilidad
- Caso 3: fármacos de alta solubilidad y baja permeabilidad
- Caso 4: fármacos de baja solubilidad y baja permeabilidad

Esta clasificación puede utilizarse como base para instaurar las especificaciones de disolución *in vitro*, además llega a proveer una base para determinar la probabilidad de correlacionar los estudios *in vitro* – *in vivo* de forma exitosa (Moreno y Almanza, 2019, p.3).

2.2.10. Factores de diferencia y similitud

Los factores de similitud y diferencia pueden definirse como cálculos matemáticos que determinan el grado de concordancia o discrepancia en los perfiles de disolución obtenidos de dos formulaciones diferentes en las mismas condiciones de estudio. Dichos factores son independientes del modelo y sus criterios de aceptación son los siguientes:

- Factor de diferencia (f1): es aceptable entre 0 y 15, siendo 0 la ideal. Lo cual indica que prácticamente no hay diferencia entre las formulaciones.
- Factor de similitud (f2): es aceptable entre 50 y 100, siendo 100 la ideal. Lo cual indica que prácticamente las formulaciones son iguales, o muy parecidas (Saravia y Daza, 2020, pp. 82 – 90)

2.2.11. Atenolol

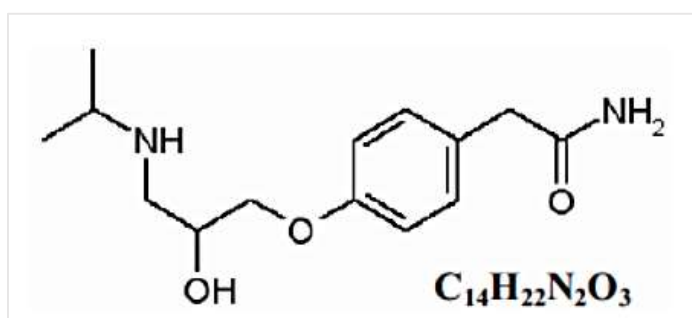


Ilustración 1-2: Estructura química de atenolol.

Fuente: (Ayala et al., 2009)

El atenolol es un betabloqueador cardioselectivo b₁, sin propiedades estabilizantes de membrana ni efecto simpaticomimético intrínseco (agonista parcial). Sin embargo, la acción preferencial no es absoluta, y a dosis mayores que las usuales inhibe los receptores b₂. El atenolol reduce la frecuencia

cardíaca y el gasto cardíaco, ya sea en reposo o en ejercicio, reduce la presión sistólica y la diastólica en reposo y en ejercicio, inhibe la taquicardia inducida por isoproterenol, reduce la taquicardia refleja ortostática. A diferencia de diversos otros betabloqueadores, el atenolol produce una menor reducción del FEV1 (Calvo, 2011: 1A).

Los bloqueantes de los receptores β -adrenérgicos (BBA) son un grupo de fármacos que generan un bloqueo competitivo y reversible de las acciones de las catecolaminas mediadas a través de la estimulación de los receptores β adrenérgicos. Estos fármacos actualmente son importantes en el tratamiento de diversas afecciones cardiovasculares como Hipertensión Arterial (HTA), angina de pecho, arritmias, entre otros; y no cardiovasculares como trastornos de ansiedad, glaucoma, migraña, parestesias (Calvo, 2011: 1A).

2.2.11.1. Farmacodinámica

El atenolol es un agente betabloqueante con efectos predominantes sobre los receptores beta-1. No posee propiedades estabilizantes de la membrana ni actividad intrínseca simpaticomimética (agonista parcial). El mecanismo del efecto antihipertensivo no es bien conocido: entre los varios factores implicados destaca su capacidad para antagonizar la taquicardia inducida por las catecolaminas en los receptores cardíacos, reduciendo el gasto cardíaco; la inhibición de la secreción de la renina y la inhibición de los centros vasomotores. El mecanismo del efecto antianginoso tampoco es bien conocido. Un factor importante puede ser la reducción del consumo de oxígeno al bloquear el aumento de la frecuencia cardíaca inducida por las catecolaminas, la presión arterial sistólica y la velocidad y fuerza de la contracción del miocardio (IQB, 2009: A1).

2.2.11.2. Farmacocinética

El 50% aproximadamente, de una dosis oral de atenolol se absorbe por el tracto gastrointestinal, siendo el resto eliminado sin alterar por las heces. Entre el 6 y 16% del atenolol se une a las proteínas plasmáticas. Las máximas concentraciones plasmáticas se alcanzan entre las 2 a 4 horas. Las concentraciones máximas de atenolol en plasma son aproximadamente de 300 a 700 ng/mL después de 50 y 100 mg, respectivamente. La semivida plasmática es de unas 6 a 7 horas. El atenolol es distribuye extensamente a los tejidos extravasculares, pero sólo una pequeña fracción pasa al sistema nervioso central. Aproximadamente el 10% del atenolol es metabolizado el hombre. El 3% del material recuperado en la orina es el metabolito hidroxilado que tiene una 10% de la actividad farmacológica del atenolol. Aproximadamente el 47-53% de la dosis se recupera en 72 horas (IQB,

2009: A1).

2.2.11.3. *Distribución*

Atenolol se distribuye a través de los tejidos extravasculares de forma extensa, pero, una pequeña parte del medicamento pasa al Sistema Nervioso Central. Aproximadamente un 50% de la dosis administrada es absorbida en el tracto gastrointestinal (Morales & Estañ, 2011, pp. 1-2).

2.2.11.4. *Posología*

▪ *Hipertensión*

La dosis inicial de atenolol es de 50 mg al día pudiendo ser acompañada de terapia antidiurética. El efecto se produce entre 1 y 2 semanas después de la administración. Si no se consigue una respuesta óptima, la dosis debe incrementarse a 100 mg en una toma única al día. Dosis por encima de 100 mg al día no produce incremento del efecto antihipertensivo (IQB, 2009: A1).

▪ *Angina de pecho*

La dosis inicial es de 50 mg al día. Si no se consigue una respuesta óptima en el plazo de una semana, la dosis debe incrementarse a 100 mg en una dosis única diaria. Algunos pacientes requieren una dosis de 200 mg una vez al día para conseguir el efecto óptimo. La eficacia antianginosa no se ve incrementada al aumentar esta dosis. El tratamiento se suspenderá de forma gradual advirtiéndole al paciente de limitar su actividad física al mínimo (IQB, 2009: A1).

▪ *Infarto agudo de miocardio*

En los pacientes en los que se encuentre indicado el tratamiento betabloqueante intravenoso y dentro de las 12 horas siguientes a la iniciación de] dolor torácico, se administrará inmediatamente de 5 a 10 mg de atenolol en inyección intravenosa lenta (1 mg/minuto) seguidos de 50 mg por vía oral aproximadamente 10 minutos después, siempre que no haya aparecido ningún efecto indeseado con la dosis intravenosa. Posteriormente, a las 12 horas de la dosis intravenosa, se administrará 50 mg por vía oral y al cabo de otras 12 horas, 100 mg por vía oral; esta será la dosis diaria. Si la bradicardia y/o la hipotensión requieren tratamiento u ocurre cualquier otro efecto no deseado relacionado con

atenolol, se suspenderá la administración. Para pacientes que hayan sufrido el infarto agudo de miocardio hace días, se recomienda como profilaxis a largo plazo una dosis oral de atenolol de 100 mg/día (IQB, 2009: A1).

- *En caso de insuficiencia renal*

Debido a que atenolol se elimina fundamentalmente por excreción urinaria, la posología debe ajustarse en casos de insuficiencia renal. Puede ser necesario iniciar el tratamiento con dosis bajas, de 25 mg/día. Los pacientes sometidos a hemodiálisis recibirán una dosis de 25 o 50 mg de atenolol después de cada diálisis (IQB, 2009: A1).

- *Pediátrica*

No existe experiencia de uso pediátrico de atenolol y, por tanto, no debe ser utilizado en niños (IQB, 2009: A1).

- *Geriátrica*

La dosis requerida puede ser reducida. Especialmente, en pacientes con función renal alterada (IQB, 2009: A1).

2.2.11.5. *Contraindicaciones y advertencias*

El atenolol está contraindicado en los siguientes casos: hipersensibilidad, alergia a atenolol o a cualquiera de los componentes del producto, bradicardia sinusal, bloqueo cardíaco de segundo o tercer grado, shock cardiogénico e insuficiencia cardíaca manifiesta.

El atenolol no debe emplearse en pacientes con insuficiencia cardíaca no tratada, pero puede utilizarse con cuidado cuando la insuficiencia haya sido controlada. Si durante el tratamiento aparece insuficiencia cardíaca congestiva, puede suspenderse temporalmente el tratamiento hasta dominar la insuficiencia.

En pacientes bajo tratamiento con digital o diuréticos, se administrará atenolol de forma controlada, ya que puede retrasar la conducción aurículo-ventricular. Al igual que ocurre con otros betabloqueantes, no debe suspenderse bruscamente el tratamiento en pacientes con enfermedad isquémica cardíaca. Para el caso de que se presente bradicardia excesiva atribuible al fármaco, deberá

reducirse la dosis y, si fuese necesario, suspenderse.

En pacientes con enfermedades crónicas obstructivas de las vías respiratorias se administrará con extremo cuidado, ya que puede dar lugar a un broncoespasmo. En pacientes asmáticos puede provocar un aumento en la resistencia de las vías aéreas. Por lo general, este broncoespasmo puede anularse e incluso invertirse con broncodilatadoras como salbutamol, isoprenalina o terbutalina.

En pacientes diabéticos se tendrá presente que los betabloqueantes pueden enmascarar la taquicardia, uno de los primeros síntomas de una reacción hipoglucémica. Por la misma razón, podría enmascarar las primeras manifestaciones de hipertiroidismo.

- Anestesia: El efecto betabloqueante podría verse reducido por el efecto de dobutamina o de adrenalina. En la mayoría de los pacientes no es recomendable retirar los fármacos betabloqueantes antes de la cirugía. En caso de que se decidiera suspender el medicamento antes de una intervención quirúrgica, la retirada tendrá que hacerse 48 horas antes de la misma. Si por el contrario se continúa la medicación, deberá tenerse especial precaución con anestésicos como el clopropano, tricloroetileno o éter. En caso de aparecer predominio de acción vagal, puede corregirse con 1-2 mg de atropina por vía intravenosa.
- Cese del tratamiento con atenolol: En pacientes con enfermedad de arterias coronarias que hayan sido tratados con atenolol, no debe suspenderse bruscamente el tratamiento. Se han descrito casos de exacerbación severa de angina de pecho, infartos de miocardio y arritmias ventriculares en pacientes a los que se ha suspendido bruscamente el tratamiento con betabloqueantes. Estas dos últimas complicaciones pueden producirse con o sin previa exacerbación de angina de pecho. En caso de que la angina de pecho empeorara o se desarrollara insuficiencia coronaria aguda, se recomienda restaurar la terapia con atenolol rápidamente, al menos de forma temporal.

El atenolol atraviesa la barrera placentaria, habiéndose detectado en el cordón umbilical, por lo que puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. El atenolol se clasifica en la categoría C de riesgo en el embarazo. La administración de atenolol durante el segundo trimestre de embarazo se ha asociado con el nacimiento de niños con un tamaño inferior al correspondiente a su edad gestacional. No se han llevado a cabo estudios sobre la utilización de atenolol durante el primer trimestre de embarazo, por lo que la posibilidad de daño fetal no ha sido excluida. Si se utiliza atenolol durante el embarazo o si la paciente se queda embarazada mientras está en tratamiento, debe valorarse el riesgo potencial para el feto.

El atenolol se excreta en leche materna. Por tanto, hay que tener precaución cuando se administra en mujeres en período de lactancia. Puede producir una bradicardia selectiva en los lactantes, especialmente en prematuros y lactantes con función renal alterada (IQB, 2009: A1).

2.2.11.6. *Reacciones adversas*

Bradycardia, frialdad en las extremidades, hipotensión postural, mareo, vértigo, cansancio, fatiga, letargo, depresión, diarrea, náuseas, dificultad respiratoria, disnea. Se han reportado casos de agranulocitosis. Algunas de las reacciones de tipo alérgico debidas a atenolol son fiebre, dolor de garganta, laringoespasma. Raramente se han presentado trastornos del sueño, semejantes a los observados con otros beta-bloqueantes (Rehman, 2021: A1).

Depresión mental reversible, desorientación, pérdidas temporales de memoria, trombosis mesentérica arterial, colitis isquémica. Con otros beta-bloqueantes se han descrito cuadros de hipersensibilidad consistentes en erupciones cutáneas y/o sequedad de ojos. Aunque raramente se han presentado con atenolol, si aparece dicha sintomatología y no puede atribuírsele ninguna otra causa, se suspenderá el tratamiento como medida de precaución (Rehman, 2021: A1).

Los principales síntomas de sobredosificación son letargo, alteraciones en las vías respiratorias, dificultad respiratoria, bradicardia y bloqueo sinusal. Adicionalmente, como sucede con todos los bloqueantes beta-adrenérgicos, puede aparecer un fallo cardíaco congestivo, broncoespasmo y/o hipoglucemia. El tratamiento general incluye emesis, lavado gástrico y administración de carbón activo. El atenolol se elimina mediante hemodiálisis. En caso de aparecer bradicardia excesiva, puede contrarrestarse con 1 a 2 mg de atropina por vía intravenosa. Si fuera necesario, ésta puede continuarse con una dosis, en bolus, de 10 mg de glucagón por vía intravenosa y, según la respuesta, se puede repetir o continuar con una infusión intravenosa de glucagón de 1 a 10 mg/hora. Si no se obtiene respuesta al glucagón o no se dispone de él, se podrá utilizar un estimulante de los receptores betaadrenérgicos como isoprenalina 1-10 ug/minuto vía intravenosa. También puede utilizarse una infusión vía intravenosa de dobutamina de 2,5 a 10 ug/kg/minuto. En caso de bloqueo cardíaco, el tratamiento se hará con isoprenalina o marcapasos cardíaco transvenoso. En caso de fallo cardíaco, se digitalizará al paciente y se le administrará un diurético. El glucagón ha demostrado ser de utilidad en estos casos. Si aparece hipotensión, se puede administrar un vasodepresor, como dopamina o noradrenalina. Se monitorizará la presión sanguínea continuamente. En caso de broncoespasmo, se administrará un estimulante beta como isoprenalina o terbutalina y/o aminofilina. En caso de hipoglucemia, se administrará glucosa por vía intravenosa (IQB, 2009: A1).

CAPÍTULO III

3. MARCO METODOLÓGICO

3.1. Diseño de la investigación

La metodología empleada en este estudio es de tipo analítico, transversal y comparativo debido a que se establece una relación entre las variables propuestas y los resultados que se obtienen.

3.2. Unidad de análisis

Comprimidos de atenolol de 50 mg.

3.3. Universo y muestra

3.3.1. *Universo*

Comprimidos de atenolol genéricos elaborados y comercializados por diferentes laboratorios en Ecuador.

3.3.2. *Muestra*

Se analizaron los comprimidos pertenecientes a dos lotes de 3 laboratorios farmacéuticos diferentes. Se escogieron dichos laboratorios por 2 razones las cuales son:

- Que la presentación de los medicamentos es en forma de comprimido y no forma de tableta, y
- En la descripción del producto farmacéutico, el principio activo se encuentra en forma de Atenolol y no Atenolol clorhidrato como otras presentaciones que se descartaron para el análisis.

3.4. Muestreo

- El tipo de muestreo empleado fue muestreo no probabilístico por cuotas, en el cual se escogieron 3 laboratorios farmacéuticos proveedores de comprimidos de atenolol 50 mg como medicamentos genéricos. Los comprimidos analizados de los distintos laboratorios se los denominó de la siguiente forma: laboratorio Genérico 1 = A; laboratorio Genérico 2 = B; laboratorio Genérico 3

= C; innovador = D.

- Dos lotes diferentes provenientes de cada laboratorio acompañados de un número para diferenciar cada lote.
- Todos los comprimidos se adquirieron en distintas farmacias de la ciudad de Riobamba.

Las pruebas realizadas en el presente trabajo experimental se desarrollaron en función de los capítulos correspondientes a la United States Pharmacopeial Convention (USP-39, 2016: A1), con algunas adaptaciones.

3.5. Uniformidad de peso

Se pesaron 10 comprimidos individualmente de cada lote (A1, A2, B1, B2, C1, C2,) que comprenden a los genéricos. El equipo empleado fue una balanza analítica Radwag AS 220/R2. Se calculó el valor medio y su desviación.

3.6. Características organolépticas

3.6.1. Color

Se analizaron visualmente 10 comprimidos por cada lote.

3.6.2. Diámetro y espesor

Se analizaron 10 comprimidos de cada lote.

3.7. Dureza o fuerza de los comprimidos

Se tomaron 10 comprimidos de cada lote del objeto de estudio, se colocaron en el durómetro Pharma Test tipo PTB - 411 de forma correcta entre las dos mordazas, presionado el botón, se ejerció fuerza para que exploten y detectar la dureza de los comprimidos. Se calculó el valor promedio.

3.8. Friabilidad

En una balanza analítica se pesaron 6 comprimidos de cada lote, se colocaron en el Friabilizador, durante 3 minutos, transcurrido ese tiempo se pesaron nuevamente y se determinó la diferencia de

peso y el porcentaje de pérdida de peso, se tomó como aceptable una pérdida de peso de 1%.

3.9. Desintegración

Se tomaron 6 comprimidos de cada lote y se colocaron en cada uno de los seis tubos de la canastilla del equipo desintegrador Hanson Research QC-21, utilizando agua desionizada ($37,0 \pm 1,0$ °C) como líquido de inmersión, esto ayudó a determinar el tiempo necesario para una completa desintegración de cada comprimido obteniendo su valor medio. Por último, se determinó el tiempo promedio de desintegración para cada lote.

3.10. Disolución

Se estudiaron 6 comprimidos por lote, en un equipo disolutor Vankel modelo 650A, utilizando el equipo Nro. 2 (paleta), como medio 750 ml Solución amortiguadora de acetato 0,1 N de pH 4,6 a $37,0 \pm 0,5$ °C con una velocidad de 50 rpm. Transcurrido el tiempo de disolución se tomó una muestra filtrada de cada vaso. Para determinar la cantidad disuelta de $C_{14}H_{22}N_2O_3$ (atenolol) de cada vaso, se utilizó un cromatógrafo y aptitud del sistema, según se indica en la valoración.

La interpretación mediante la USP-39, 2016: A1 nos indica que se cumplen los requisitos si las cantidades de ingrediente activo disuelto a partir de las unidades de dosificación analizadas se ajustan a la tabla de aceptación. Proseguir con las tres etapas de prueba que nos muestra que Q no menos de 85% ($Q + 5\%$) el cual deben estar en los primeros 30 minutos, caso contrario si el primer criterio no cumple se procede a continuar con la etapa S2 (que indica que el promedio de 12 unidades ($S1 + S2$) es $\geq Q$, y ninguna unidad es $<Q-15\%$, si estos parámetros no se llegasen a cumplir, se requiere continuar con la etapa S3 que indica el promedio de 24 unidades ($S1 + S2 + S3$) es $\geq Q$, no más de dos unidades son $<Q15\%$ y ninguna unidad es $<Q-25\%$.

3.11. Valoración e identificación del principio activo

Se pesaron y pulverizaron 5 comprimidos de cada lote, disolviendo cuantitativamente con la Fase móvil: 1.1 g de 1- heptanosulfonato de sodio y 0.71 g de fosfato dibásico de sodio anhidro en 700 ml de agua. Agregar 2 ml de dibutilamina y ajustar con ácido fosfórico 0.8 M a un pH de 3,0. Adicionar 300 ml de metanol y pasar a través de un filtro con un tamaño de poro de 0.5 μm o menor. Desgasificar esta solución antes de usar.

- **Solución madre de la muestra:** Transferir 10 tabletas a un matraz volumétrico de 1000 mL.

Agregar 500 ml de un matraz volumétrico de 1000 mL de fase móvil y someter a ultrasonido durante 15 minutos para desintegrar las tabletas. Diluir con Fase móvil a volumen.

- **Solución muestra:** Centrifugar una porción de la Solución madre de la muestra y diluir un volumen del sobrenadante con Fase móvil para obtener una solución que contenga nominalmente 0.01 mg/ mL de atenolol. Con las siguientes condiciones para obtener un Sistema cromatográfico para esto se realiza la prueba de Aptitud del sistema que es una parte integral de los métodos de cromatografía de líquidos y gases. Estas pruebas se usan para verificar que el sistema cromatográfico sea adecuado para el análisis que se pretende efectuar. Las pruebas se basan en el concepto de que el equipo, los sistemas electrónicos, las operaciones analíticas y las muestras analizadas constituyen un sistema integral que se puede evaluar cómo tal.
- **Modo:** HPLC
- **Detector:** UV 226 nm
- **Columna:** 3,9 mm x 30 cm; relleno L1
- **Velocidad de flujo:** 0,6 ml/min
- **Volumen de inyección:** 10 µl
- **Aptitud del sistema**
- **Muestra:** Solución estándar
- **Requisitos de aptitud**
- **Eficiencia de la columna:** No menos de 5000 platos teóricos
- **Factor de asimetría:** No más de 2,0
- **Desviación estándar relativa:** No más de 2,0 %
- Calcular el porcentaje de C₁₄H₂₂N₂O₃ en cada tableta tomada:

Resultado: $(r_u/r_s) (C_s/C_u) \times 100$

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 la Solución estándar (mg/mL)

C_u = concentración nominal de Atenolol en la Solución muestra (mg/mL)

- **Criterios de aceptación:** 90,0 % - 110,0 %

3.12. Uniformidad de dosis

Se realizaron según lo señalado en el capítulo “905” United States Pharmacopeia (USP) 39. Se pesaron 10 comprimidos individualmente en balanza analítica, calculando el porcentaje de atenolol en cada unidad, según los datos obtenidos en el ensayo de la valoración, según la siguiente expresión:

$$X_i = W_i * A/W$$

Donde:

X_i = Atenolol

W_i = peso /unidad

A = Contenido de Atenolol obtenido en valoración

W = peso promedio

Posteriormente se calculó el valor de aceptación (AV) definido en la United States Pharmacopeia (USP) 39. Se cumple con los requisitos de uniformidad de dosificación si el AV de las primeras 10 unidades es menor o igual al 15% en caso de que sea mayor al 15%, se procederá a analizar 20 unidades adicionales.

3.13. Análisis estadístico

Los datos se procesaron estadísticamente a través de un análisis de varianza múltiple (ANOVA) y con el programa estadístico Minitab.

3.14. Diagrama resumen de procedimientos

3.14.1. Uniformidad de peso

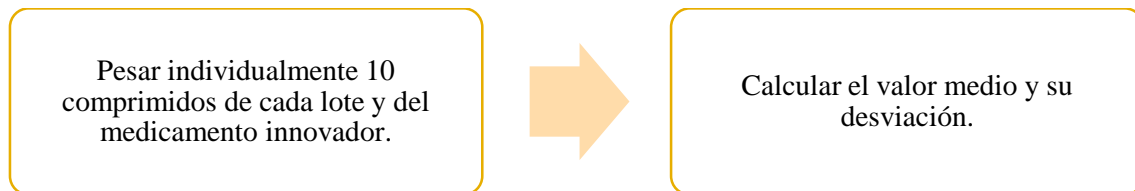


Ilustración 1-3: Diagrama de flujo de uniformidad de peso.

Fuente: (USP, 2016: A1).

3.14.2. Dureza o Fuerza de Ruptura

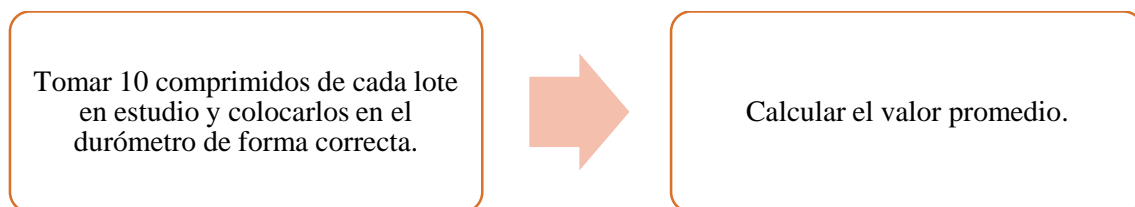


Ilustración 2-3: Diagrama de flujo de dureza o fuerza de ruptura.

Fuente: (USP, 2016: A1).

3.14.3. Friabilidad

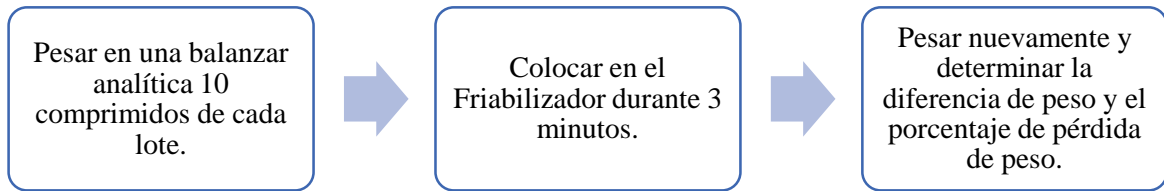


Ilustración 3-3: Diagrama de flujo de friabilidad.

Fuente: (USP, 2016: A1).

3.14.4. Desintegración

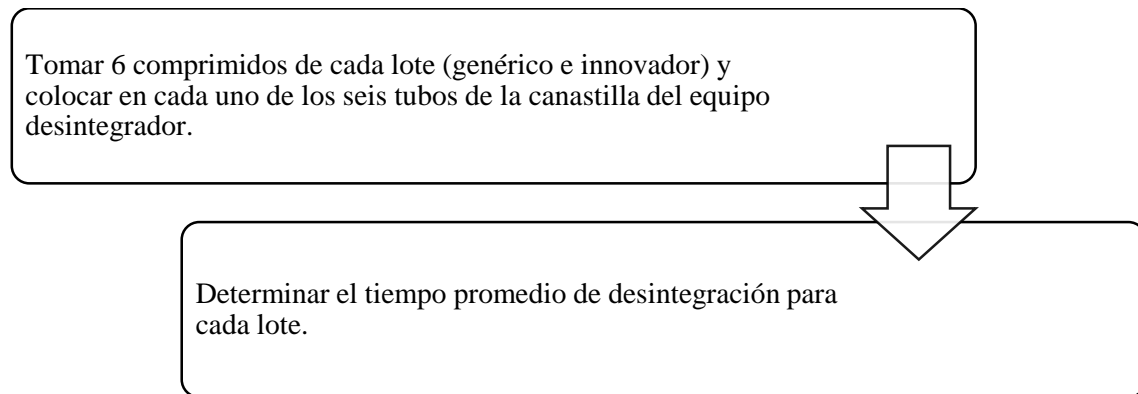


Ilustración 4-3: Diagrama de flujo de friabilidad.

Fuente: (USP, 2016: A1).

3.14.5. Disolución

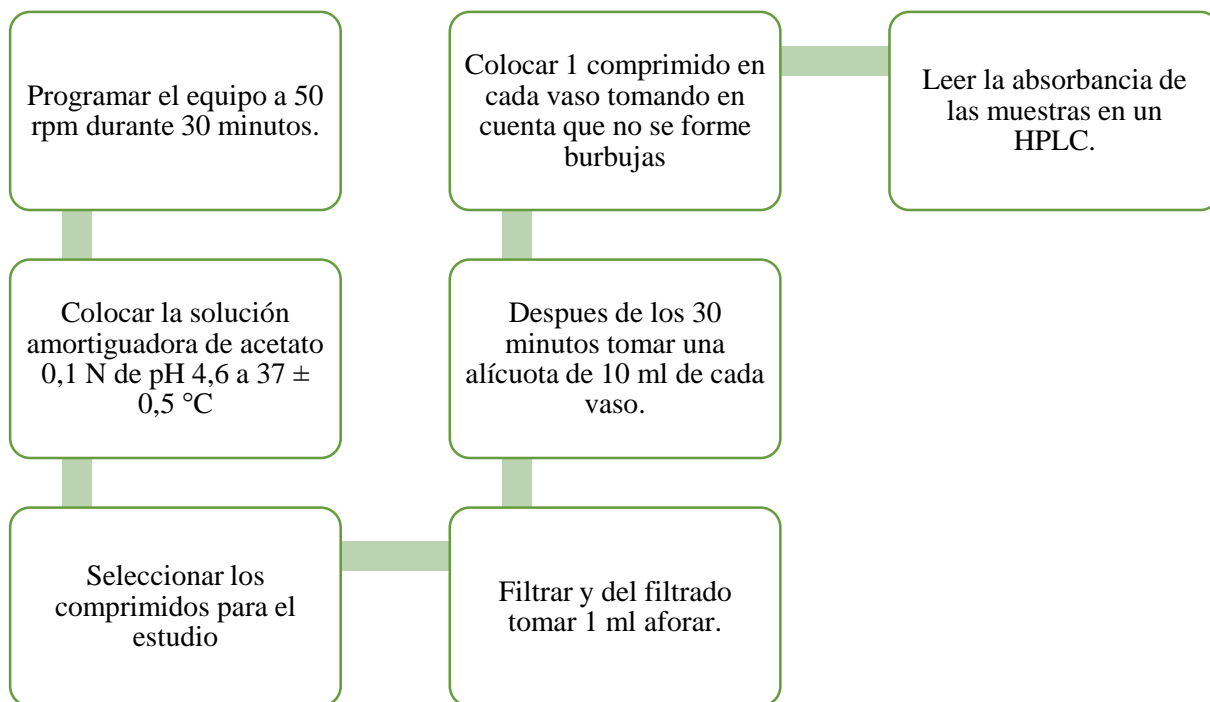


Ilustración 5-3: Diagrama de flujo de disolución.

Fuente: (USP, 2016: A1).

3.14.6. Uniformidad de dosis

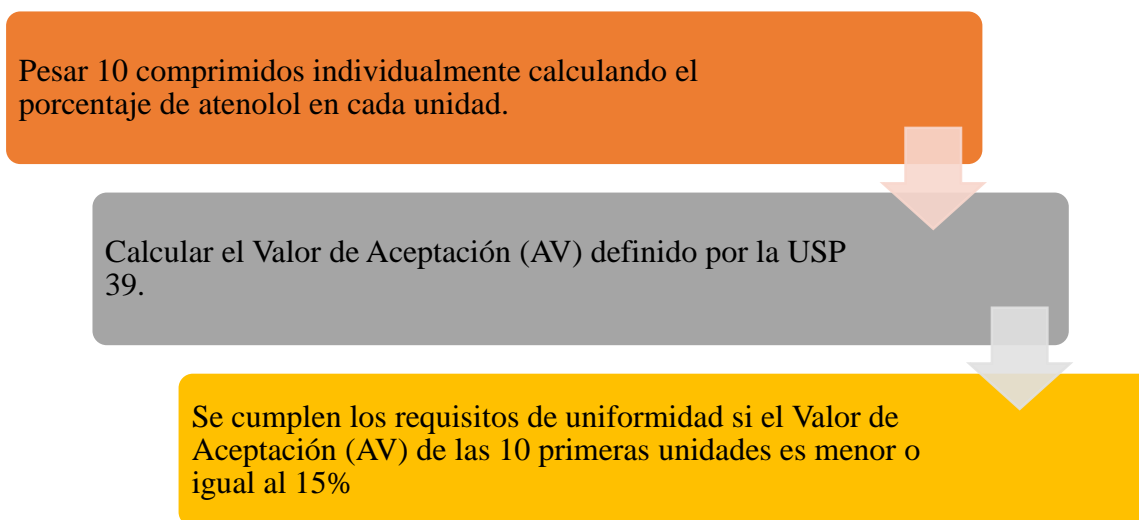


Ilustración 6-3: Diagrama de flujo de disolución.

Fuente: (USP, 2016: A1).

3.15. Operacionalización de variables

3.15.1. Variable dependiente

Establecimiento de la equivalencia farmacéutica de los medicamentos en estudio.

3.15.2. Variable independiente

Valor hallado del Factor F1 (diferencia).

Valor hallado del Factor F2 (similitud).

CAPITULO IV

4. MARCO DE ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS

4.1. Características organolépticas

4.1.1. *Comprimidos Laboratorio Genérico (A1, A2)*

Comprimidos redondos, de color celeste claro, no presentan ranuras. Olor suigéneris, ligeramente desagradable.

4.1.2. *Comprimidos Laboratorio Genérico (B1, B2)*

Comprimidos redondos, de color blanco, bi-ranurados, una de sus dos caras es vacía y en la otra se observa la palabra TENDIOL y el número 50. Olor suigéneris.

4.1.3. *Comprimidos Laboratorio Genérico (C1, C2)*

Comprimidos redondos, de color blanco, bi-ranurados, en una de sus dos caras se observa el logotipo del laboratorio y en la otra cara se observan las letras PLE y el número 50. Olor suigéneris.

4.1.4. *Comprimidos Laboratorio D*

Comprimidos redondos, de color blanco, ranurado, en una cara se observa la palabra TENORMIN y en la otra cara se observa el número 105.

Al analizar las características organolépticas, se observó que en general los comprimidos pertenecientes a los laboratorios genéricos presentan características aceptables, excepto para el Laboratorio Genérico A el cual presenta un ligero olor desagradable.

Los resultados obtenidos para el ensayo de control de calidad, se observó que todos los comprimidos presentan forma redonda regular, poseen ranuras los comprimidos de los laboratorios B, C y D las cuales les permite fraccionar con mayor facilidad; los comprimidos del laboratorio A presentan un olor suigéneris el cual es ligeramente desagradable. En un estudio realizado por Parfati y colaboradores (2018, p. 322) se obtuvo que, de tres formulaciones provenientes de distintos laboratorios

farmacéuticos, las características organolépticas de estos medicamentos eran blancas, con forma redonda y sin olor para las tres formulaciones.

4.2. Peso, diámetro y espesor de los comprimidos

Tabla 1-4: Características geométricas y peso de los comprimidos de Atenolol 50 mg.

PRODUCTO	PESO DE LOS COMPRIMIDOS (GR) ± DEM		DIÁMETRO DE LOS COMPRIMIDOS (MM) ± DEM		ESPESOR DE LOS COMPRIMIDOS (MM) ± DEM	
		✓		✓		✓
A1	0.2751 ± 0.0047	✓	12.771 ± 0.047	✓	8.10 ± 0.059	✓
A2	0.2741 ± 0.0040	✓	12.797 ± 0.040	✓	8.12 ± 0.048	✓
B1	0.2104 ± 0.0035	✓	11.611 ± 0.032	✓	6.91 ± 0.053	✓
B2	0.2077 ± 0.0018	✓	11.623 ± 0.040	✓	6.92 ± 0.029	✓
C1	0.2025 ± 0.0066	✓	11.704 ± 0.016	✓	7.31 ± 0.079	✓
C2	0.2034 ± 0.0032	✓	11.711 ± 0.020	✓	7.32 ± 0.043	✓
D	0.2042 ± 0.0010	✓	8.332 ± 0.200	✓	3.62 ± 0.090	✓

Fuente: Recolección de datos de Excel.

Realizado por: (Toledo, Alan, 2022).

Los resultados obtenidos en la Tabla 1-4 para la variación de peso, diámetro y espesor de los comprimidos de ambos lotes para los diferentes laboratorios; se obtuvo que los ensayos cumplieron con las especificaciones de la United States Pharmacopeia (USP) 39/NF 34. Se evidenció que no existen diferencias significativas entre lotes del mismo laboratorio, pero si existen diferencias entre los distintos laboratorios. Esto se debe a que en cada laboratorio se manejaron con diferentes especificaciones las cuales son válidas, además de diferentes excipientes lo que varía al producto final terminado. Se determinó que el peso promedio de los comprimidos de Atenolol 50 mg que se distribuyen en las distintas farmacias a nivel del Ecuador están entre 0.2751 gr – 0.2034 gr.

De acuerdo con los resultados obtenidos para el promedio de peso, diámetro y espesor, podemos verificar que estos al encontrarse dentro de las especificaciones han tenido un correcto procesamiento tecnológico, como lo indica (Jiménez, 2017, pp. 21-22).

4.3. Dureza

Tabla 2-4: Dureza de los comprimidos de Atenolol 50 mg.

PRODUCTO	DUREZA (KGF) ± DEM	
A1	4.92 ± 0.260	✓
A2	4.88 ± 0.316	✓
B1	7.58 ± 0.739	✓
B2	6.98 ± 0.973	✓
C1	7.22 ± 0.810	✓
C2	8.22 ± 0.923	✓
D	5.75 ± 0.203	✓

Fuente: Recolección de datos de Excel.

Realizado por: (Toledo, Alan, 2022).

En los resultados obtenidos en la Tabla 2-4 por medio del ensayo de dureza para cada lote de los distintos laboratorios, se observó que los laboratorios cumplen, con un promedio entre 8.22 – 4.88 kgf (Kilogramo - Fuerza), a razón de que en la USP 39/NF 34 no se indica un valor de referencia. Se evidenció también que en el estudio existen diferencias significativas entre los lotes del mismo laboratorio y entre los laboratorios.

En cuanto al ensayo de dureza, se puede observar que los comprimidos de Atenolol 50 mg genéricos en estudio al no poseer un recubrimiento pelicular, su fuerza a la ruptura o dureza es relativamente bajo, así como se observa en un estudio realizado por Begum y colaboradores (2019: pp. 46-47) en el cual se observa que la dureza de los medicamentos en estudio no supera los 7 kgf. Se debe tener en cuenta que una elevada fuerza a la ruptura es directamente proporcional a la fuerza de compresión, por lo que una elevada fuerza de compresión produce efectos de laminación y decapado el cual afecta a otros ensayos como friabilidad, tiempo de disgregación y perfil de disolución según lo explica Fonseca y López (2017, pp. 248 – 250) en su estudio sobre la fuerza de compresión sobre los atributos críticos de calidad en las tabletas de liberación inmediata.

4.4. Friabilidad

Tabla 3-4: Friabilidad de los comprimidos de Atenolol 50 mg.

PRODUCTO	FRIABILIDAD ± DEM	
A1	0.0943 ± 0.00207	✓
A2	0.096 ± 0.00179	✓
B1	0.044 ± 0.00250	✓
B2	0.046 ± 0.00233	✓
C1	0.035 ± 0.00245	✓
C2	0.035 ± 0.00217	✓
D	0.054 ± 0.00179	✓

Fuente: Recolección de datos de Excel.

Realizado por: (Toledo, Alan, 2022).

En el estudio o ensayo de friabilidad, para la Tabla 3-4, los comprimidos sometidos a objeto de estudio de los diferentes lotes de los laboratorios farmacéuticos cumplieron el ensayo indicado en la farmacopea, el cual dicta que la pérdida de producto a razón de la abrasión producida por el friabilizador, no debe ser mayor al 1%. Se observó que no existen diferencias significativas entre los lotes del mismo laboratorio, pero si existen diferencias entre los distintos laboratorios, esto puede suceder debido a que cada laboratorio manufactura sus medicamentos con diferentes materias primas. Los valores se encuentran en un intervalo de 0.096 – 0.035%.

Para el ensayo de friabilidad se obtuvo que todos los comprimidos cumplieron con el límite establecido en la USP 39 (<1%), con esto se asegura que los comprimidos de Atenolol 50 mg genéricos guardan su integridad a pesar de los posibles riesgos que pueden sufrir durante los diferentes factores a los que son sometidos durante su manufactura hasta el momento antes de administrar en el paciente (Jiménez, 2017, pp. 21-22).

4.5. Tiempo de desintegración

Tabla 4-4: Tiempo de desintegración de los comprimidos de Atenolol 50 mg.

PRODUCTO	DESINTEGRACIÓN ± DEM	
A1	2.433 ± 0.057	✓
A2	2.443 ± 0.061	✓
B1	2.445 ± 0.096	✓
B2	2.388 ± 0.091	✓
C1	2.375 ± 0.041	✓
C2	2.305 ± 0.078	✓
D	1.322 ± 0.117	✓

Fuente: Recolección de datos de Excel.

Realizado por: (Toledo, Alan, 2022).

Los resultados obtenidos presentes en la Tabla 4-4 para la prueba de desintegración de los comprimidos de los diferentes lotes de los laboratorios farmacéuticos, se observó que todos los lotes cumplen con las especificaciones establecidas en la farmacopea de forma correcta con valores que oscilan entre 1 – 2 minutos; debido a que en la United States se establece un tiempo máximo de desintegración de 30 minutos para 6 comprimidos. Se determinó también que no existen diferencias significativas entre lotes del mismo laboratorio y entre los diferentes laboratorios, a pesar de que existe la posibilidad de que cada laboratorio desarrolle sus medicamentos con diferentes materias primas.

En el ensayo de disgregación todos los comprimidos cumplen con la normativa establecida en la USP 39 que suscita que la velocidad de liberación del principio activo, así como su absorción no se ven afectadas. En un estudio realizado por Begum y colaboradores (2019: pp. 46-47) se observa que los tiempos de disgregación para los medicamentos en estudio son bastante bajos, con lo que se puede poner en contraste los tiempos de disgregación de los medicamentos en estudio.

4.6. Datos de valoración

Tabla 5-4: Porcentaje de Principio activo de los comprimidos de Atenolol 50 mg.

PRODUCTO	VALORACIÓN DE PRINCIPIO ACTIVO (%) \pm	
	DEM	
A1	92.342 \pm 0.6317	✓
A2	92.910 \pm 0.4852	✓
B1	95.499 \pm 0.4046	✓
B2	94.407 \pm 0.7053	✓
C1	92.621 \pm 0.238	✓
C2	94.329 \pm 0.0239	✓
D	104.447 \pm 0.2985	✓

Fuente: Recolección de datos de Excel.

Realizado por: (Toledo, Alan, 2022)

Los resultados obtenidos en la Tabla 5-4 indican que los medicamentos de los laboratorios sometidos a estudio cumplen con las especificaciones para la Valoración de Atenolol según la Farmacopea de los Estados Unidos la cual indica que el porcentaje de principio activo debe oscilar entre 90 – 110%. Todos los laboratorios farmacéuticos de medicamentos genéricos en estudio cumplen los requisitos, pero cerca del límite inferior. Para este ensayo de Valoración se tomó en cuenta que todos los lotes de los laboratorios están dentro de fechas de elaboración vigente, teniendo como vida útil un tiempo de 24 meses.

Como se puede observar, los resultados de valoración para cada uno de los lotes cumplen con los parámetros establecidos en la USP, para valoración de Atenolol en la cual el porcentaje de principio activo debe oscilar entre 90 – 110%. Los comprimidos cumplen este parámetro, aunque se encuentran cerca del límite inferior. En un estudio realizado por Jiménez (2017, p. 26) se observa que el ensayo de valoración no se cumple en los lotes A1, A2, A3 con porcentajes que oscilan entre 85%. Lo que indica que no existe la cantidad de principio activo suficiente para el lote estudiado.

4.7. Variación de peso

Tabla 6-4: Datos de Variación de Peso de los comprimidos de Atenolol 50 mg.

PRODUCTO	VARIACIÓN DE PESO (%)	
A1	9.957	✓
A2	8.829	✓
B1	6.802	✓
B2	6.104	✓
C1	13.072	✓
C2	7.723	✓
D	4.201	✓

Fuente: Recolección de datos de Excel.

Realizado por: (Toledo, Alan, 2022)

Los resultados obtenidos que se observan en la Tabla 6-4, reflejaron que todos los lotes de los diferentes laboratorios cumplieron con las especificaciones que indica la USP; el valor de aceptación (AV) menor o igual al 15%, obteniendo datos que oscilan entre 6.104 y 13.072%, por esta razón, se puede determinar que no existen diferencias significativas entre lotes de un mismo laboratorio y entre laboratorios A, B y C.

En el análisis de uniformidad de contenido se obtuvo que todos los comprimidos en estudio cumplen con este parámetro, lo que indica que no existen variabilidad en el proceso de manufactura. De este modo se demuestra que existe homogeneidad en el producto lo que significa que la cantidad de principio activo está distribuida equitativamente en la forma farmacéutica, por lo que, al dividir el comprimido en partes iguales, se puede garantizar que cada una de las fracciones contiene la misma cantidad de principio activo.

4.8. Disolución

Tabla 7-4: Ensayo de disolución de los comprimidos de Atenolol de 50 mg de diferentes casas farmacéuticas. Cada valor representa el promedio de 6 unidades.

PRODUCTO	QT (%)	
A1	100.963	✓
A2	100.915	✓
B1	100.865	✓
B2	100.833	✓
C1	100.808	✓
C2	100.905	✓
D	100.703	✓

Fuente: Recolección de datos de Excel.

Realizado por: (Toledo, Alan, 2022)

Por medio del ensayo de disolución podemos observar la cantidad de principio activo liberado durante un periodo de tiempo establecido. Los criterios de aceptabilidad que se encuentran en la USP 39 dictan que a los 30 minutos debe haberse liberado más del 85% del principio activo. Así, siguiendo estas consideraciones, todos los comprimidos son aceptables como se pudo observar en la Tabla 7-4. La prueba de disolución *in vitro* fundamenta su importancia y utilidad como punto de comparación para un estudio de biodisponibilidad entre fármacos en el sistema de clasificación biofarmacéutico, por medio del cual Baena y Ponce (2008, pp. 18-32), con un sólido marco científico, permiten modificar la perspectiva con respecto a la biodisponibilidad de fármacos, desde, la cuantificación en el torrente sanguíneo y el proceso para que este sea absorbido, hacía un enfoque que considera la solubilidad y permeabilidad como factores determinantes de la absorción, por lo que de este modo se puede extrapolar ciertos ensayos *in vitro* al comportamiento *in vivo* del fármaco; así podemos decir que los medicamentos analizados, al cumplir con los criterios de la USP 39, liberan la cantidad esperada de principio activo, sin embargo, no podemos asegurar que los genéricos sean iguales que el innovador.

4.9. Perfiles de disolución

El desarrollo de los perfiles de disolución se llevó a cabo con las mismas condiciones experimentales para los 3 laboratorios farmacéuticos implicados en la prueba.

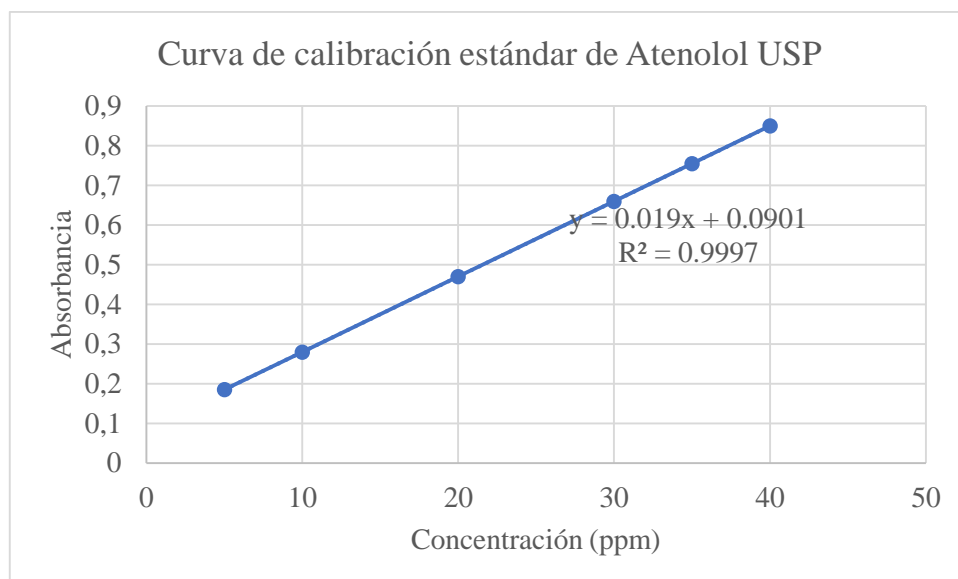


Ilustración 1-4: Curva de calibración estándar de Atenolol USP.

Realizado por: (Toledo, Alan, 2022).

4.9.1. Porcentaje de Atenolol liberado y construcción de los perfiles de disolución

Los porcentajes de fármaco liberado en cada uno de los puntos de muestreo por los diferentes lotes de cada laboratorio farmacéutico se observan en la Tabla 8-4.

Tabla 8-4: Datos de los porcentajes de Atenolol liberado en el perfil de disolución en cada punto de muestreo. Cada valor representa el promedio de 6 unidades.

LABORATORIOS Y LOTES FARMACÉUTICOS							
PORCENTAJE DE FARMACO LIBERADO (%)							
TIEMPO	A1	A2	B1	B2	C1	C2	D
5	76.56	76.83	78.72	77.64	77.59	77.56	70.79
10	91.60	91.38	94.67	94.43	91.35	91.55	86.53
15	99.52	99.22	99.56	99.83	98.35	99.56	93.64
20	100.53	100.38	100.52	100.48	100.20	100.69	97.71

30	100.86	100.92	100.87	100.83	100.81	100.91	100.70
----	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------

Fuente: Recolección de datos de Excel.

Realizado por: (Toledo, Alan, 2022).

Los perfiles de disolución de los comprimidos de Atenolol 50 mg de los diferentes laboratorios analizados y del innovador se muestran a continuación:

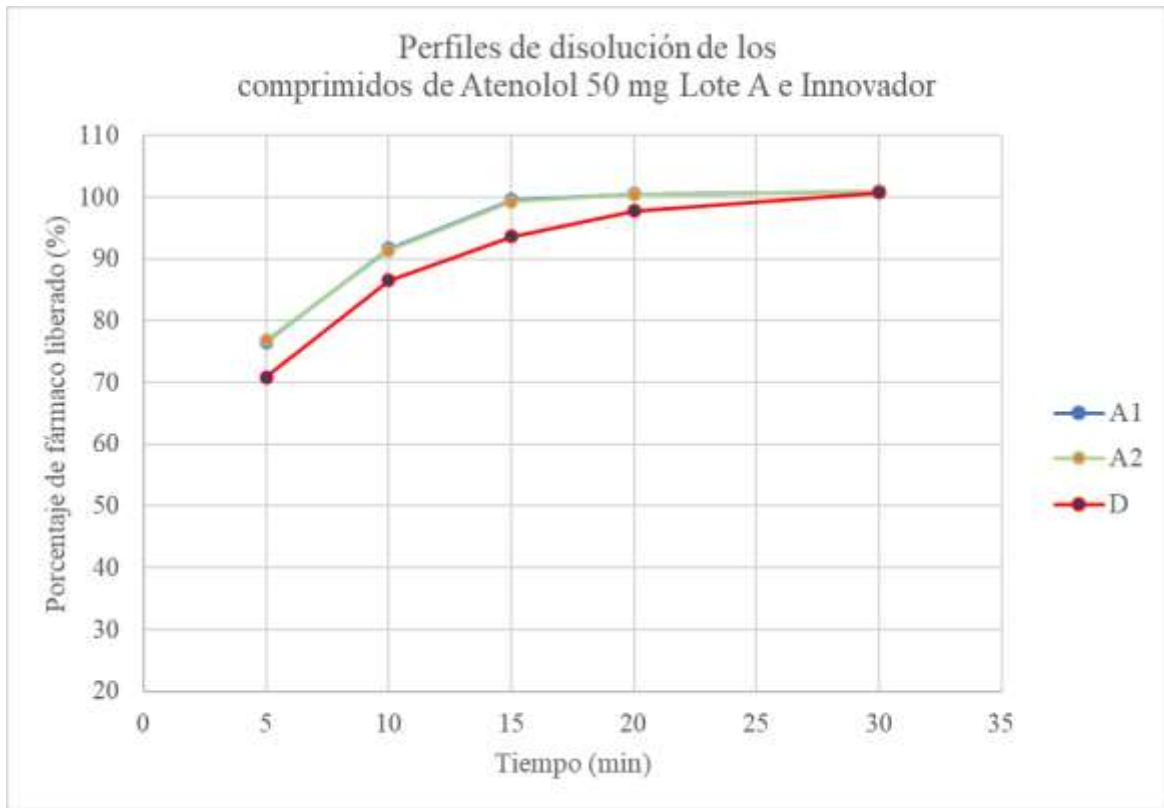


Ilustración 2-4: Perfiles de disolución de los comprimidos de atenolol 50 mg Lote A e innovador.

Realizado por: (Toledo, A. 2022)

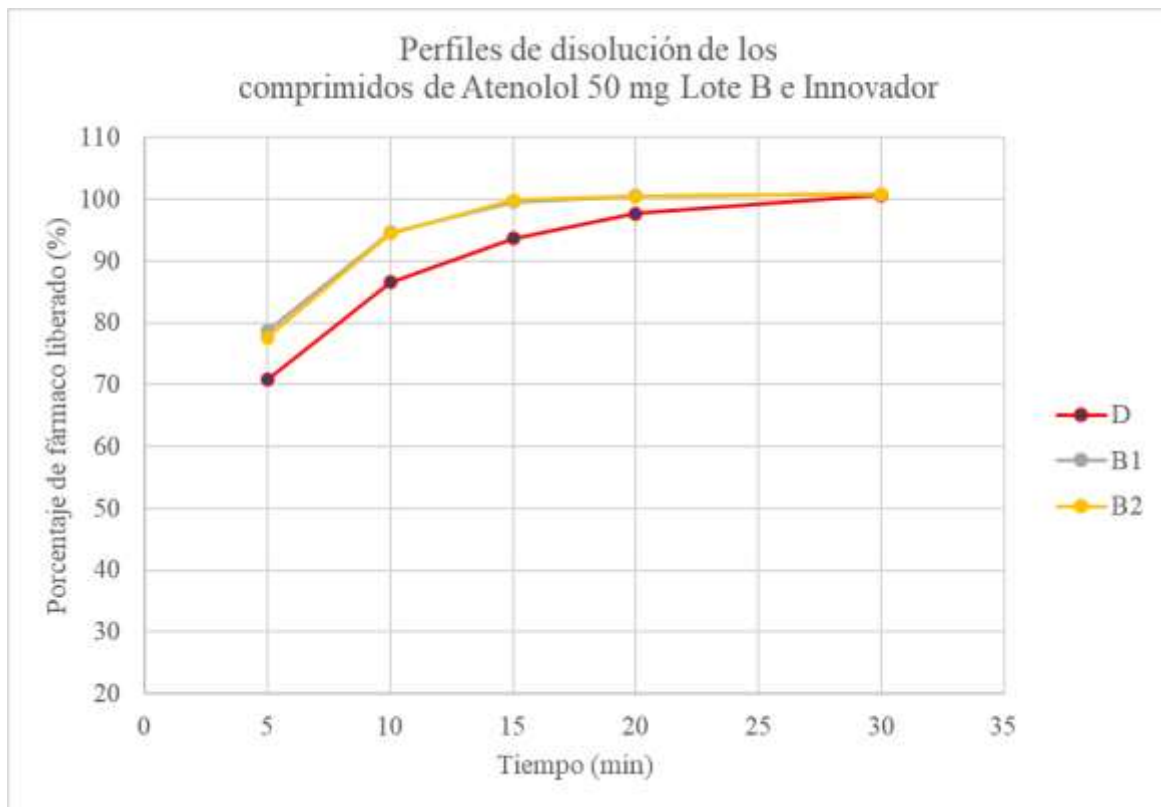


Ilustración 3-4: Perfiles de disolución de los comprimidos de Atenolol 50 mg Lote B e innovador.

Realizado por: (Toledo, A. 2022)

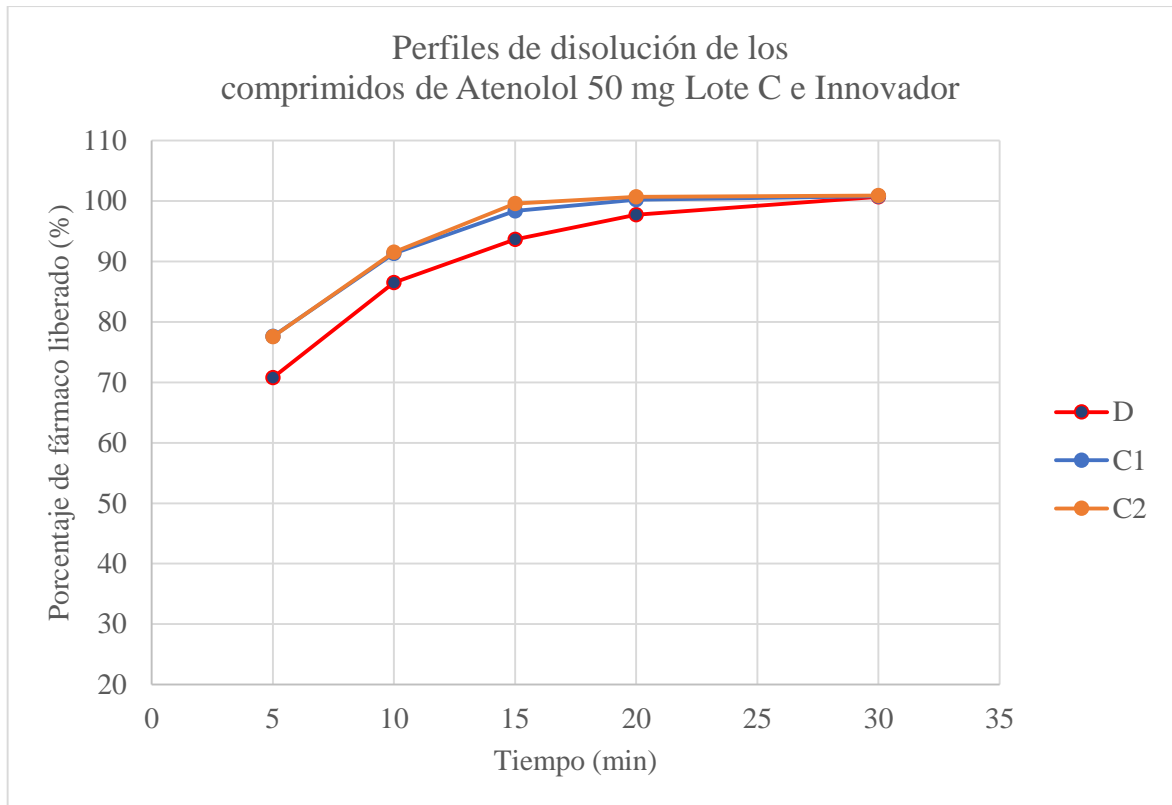


Ilustración 4-4: Perfiles de disolución de los comprimidos de Atenolol 50 mg Lote C e innovador.

Realizado por: (Toledo, A. 2022)

La diferencia entre perfiles de disolución entre los medicamentos genéricos y el innovador, se deben principalmente a los excipientes y al proceso de manufacturación de los mismos, así lo demostró Block y colaboradores (2008, pp. 29-35) en su investigación donde los perfiles de disolución variaban con respecto al innovador en función de la diversidad de aglutinantes, lo que generaba incluso que las formulaciones resulten como un no equivalente terapéutico del innovador. Los ensayos de disolución se realizaron bajo las mismas condiciones tanto para el medicamento innovador como para los medicamentos genéricos con el fin de evitar sesgos.

4.10. Comparación de los perfiles de disolución

4.10.1. Aplicación del método del modelo dependiente

La aplicación del método de modelo dependiente nos permitió observar a que modelo matemático se ajusta mejor cada perfil de disolución obtenido, de este modo, se obtuvo que el menor valor del Criterio de Información de Akaike (AIC) es para el modelo de raíz cúbica, por lo cual se considera que la cinética de liberación del principio activo para los comprimidos de Atenolol de 50 mg se ajusta mejor este modelo.

Los ajustes realizados para cada modelo matemático por cada lote y laboratorio se observan en la siguiente tabla:

Tabla 9-4: Criterio de Información de Akaike (AIC) para cada lote de atenolol 50 mg.

Modelos dependientes	LABORATORIOS FARMACEUTICOS						
	A1	A2	B1	B2	C1	C2	D
	AIC						
Orden Cero	4.232	3.887	6.888	7.066	3.933	3.186	8.570
Orden Uno	2.295	0.702	-0.807	2.990	-3.489	2.722	-7.800
Raíz Cúbica	-9.922	-11.425	-24.039	-15.447	-18.343	-9.003	-13.659
Raíz Cuadrada	0.889	0.399	5.161	5.273	0.808	-0.814	6.170
Función de Weibull	-4.750	-5.837	-8.613	-5.492	-8.906	-4.294	-11.467

Fuente: Recolección de datos de Excel.

Realizado por: (Toledo, Alan, 2022)

Al considerar el Criterio de Información de Akaike (AIC) como el modelo matemático para esclarecer a que modelo independiente se ajustan mejor los perfiles de disolución de comprimidos de cada lote, se observa que todos los perfiles de disolución se ajustan mejor al modelo independiente de raíz cúbica.

4.10.2. Aplicación del método del modelo independiente

Este método se basa en establecer un factor de similitud (f_2) y un factor de diferencia (f_1), entre los perfiles de disolución de los medicamentos genéricos en estudio en comparación con el perfil de disolución del innovador D. Se considera que el perfil de disolución del medicamento genérico es similar al del innovador cuando el valor de $f_2 \geq 50$, el cual se considera el criterio de mayor importancia establecido en la USP 39; además se considera el factor de diferencia f_1 dictando que existe similitud entre los perfiles de disolución si el valor es ≤ 15 .

En la Tabla 10-4 se resume los resultados obtenidos para el método de factor de diferencia f_1 y similitud f_2 en el que se observa que los perfiles de disolución para todos los lotes de las distintas casas comerciales cumplen los requisitos.

Tabla 10-4: Factor de similitud (f_1) y diferencia (f_2).

MODELO INDEPEN DIENTE	LABORATORIO Y LOTE FARMACÉUTICO											
	A1		A2		B1		B2		C1		C2	
f1	4.389	✓	4.312	✓	5.557	✓	5.311	✓	4.213	✓	4.653	✓
f2	66.758	✓	67.088	✓	61.254	✓	62.325	✓	67.151	✓	65.471	✓

Fuente: Recolección de datos de Excel.

Realizado por: (Toledo, Alan, 2022)

Con los resultados obtenidos se puede evidenciar todos los comprimidos en base al factor de similitud (f_1) y diferencia (f_2) son equivalentes al innovador.

CONCLUSIONES

- Al terminar el estudio, a través de la comparación de los perfiles de disolución en base al factor de diferencia (f1) y similitud (f2), se concluye que los perfiles de disolución de los medicamentos genéricos analizados de comprimidos de atenolol de 50 mg son equivalentes terapéuticos frente al innovador.
- Se llegó a la conclusión de que la mayoría de los comprimidos analizados cumplen los criterios de calidad, exceptuando los comprimidos del laboratorio A los cuales presentan un ligero olor desagradable lo que podría afectar a la hora de adherencia al tratamiento por parte del paciente.
- Los perfiles de disolución se obtuvieron satisfactoriamente siguiendo las normativas presentes en la USP 39.
- El modelo independiente permitió evidenciar correctamente la equivalencia farmacéutica que existe entre los medicamentos genéricos y el innovador con referencia. Además, se utilizó un modelo dependiente para observar a que modelo matemático se ajustan mejor los perfiles de disolución de los medicamentos genéricos. Con esto, logramos concluir que existe equivalencia terapéutica.

RECOMENDACIONES

- Para estos estudios de bioequivalencia o equivalencia terapéutico es recomendable trabajar un mayor número de marcas comerciales genéricas disponibles en el país, para obtener mayor cantidad de datos los cuales resultan útiles para toda la población, permitiendo a pacientes y profesionales de la salud utilizar la mejor opción existente en el mercado asegurando la calidad y eficacia de los medicamentos genéricos.
- Se recomienda también realizar más estudios semejantes a este con el objetivo de verificar, contrastar y/o refutar los resultados obtenidos en la presente tesis.
- La Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria (ARCSA) debería promover e impulsar estos estudios de equivalencia farmacéutica con la finalidad de lograr la comercialización y dispensación de medicamentos reconocidos como equivalentes terapéuticos. Además de brindar información clara, real y significativa sobre los estudios clínicos y/o farmacéuticos realizados, a la población en general.
- En cuanto a las universidades se debería promover el desarrollo de estudios de bioequivalencia en conjunto con la implementación de centros dedicados a estos estudios, para así adquirir experiencia en el campo profesional al mismo tiempo que se aporta información relevante sobre la calidad y eficiencia de los medicamentos genéricos que se distribuyen en nuestro país.

GLOSARIO

Absorción: proceso que lleva un fármaco desde la administración de un fármaco a la circulación sistémica y afecta la velocidad y la concentración a la que un fármaco puede llegar a su lugar de efecto deseado (Grogan y Preuss, 2021: 1A).

Broncoespasmo: El broncoespasmo es una contracción de las vías respiratorias que generalmente aparece o desaparece. Esto puede hacer que sea difícil para que usted pueda respirar. Los broncoespasmos severos pueden ser de peligro mortal (Drugs, 2022: 1A).

Hipertensión Arterial: Es la fuerza que ejerce la sangre contra las paredes de las arterias, que son grandes vasos por los que circula la sangre en el organismo. Se considera que la persona presenta hipertensión cuando su tensión arterial es demasiado elevada (OMS, 2021: 1A).

Lotes: determinada cantidad de un fármaco u otro material que pretende tener un carácter y una calidad uniformes dentro de límites definidos y se fabrica de acuerdo con una sola orden de producción durante la misma fabricación (Cole y Johnson, 2018, pp. 1 – 3).

Permeabilidad: La permeabilidad es una medidas de la facilidad de paso de líquidos, gases o productos químicos específicos a través de un material sin alterar su estructura interna (Fidjestol & Lewis, 1998: 1A).

Principio activo: toda sustancia química o mezcla de sustancias relacionadas, de origen natural o sintético, que poseen un efecto farmacológico específico que es utilizado para crear un producto farmacéutico y/o cosmético (Capasso et al., 2003, pp. 31-44).

Receptor adrenérgico: Los receptores adrenérgicos son las estructuras moleculares específicas dentro o sobre las células efectoras con las que reaccionan las catecolaminas o los fármacos simpaticomiméticos para provocar la respuesta característica de las células (Westfall, 2009: 1A).

Sobredosificación: La sobredosificación es cuando se ingiere una cantidad tóxica (venenosa) de una droga o medicamento (ADF, 2019: 1A).

BIBLIOGRAFÍA

ADF. Drug overdose- [blog]. Better Health Channel, 2019. [Consulta: 27 octubre 2022]. Disponible en: <https://www.betterhealth.vic.gov.au/health/healthyliving/drug-overdose>

ARCOSA. *Instructivo Externo: Criterios y Requisitos para Demostrar Bioequivalencia y Biodisponibilidad, en los Medicamentos de Uso y Consumo Humano.* [En línea]. Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria, 2020. pp. 3 – 7. [Consulta: 16 enero 2022]. Disponible en: https://www.controlsanitario.gob.ec/wp-content/uploads/downloads/2020/11/Borrador-Instructivo-Externo_Criterios-y-requisitos-para-demostrar-Bioequivalencia...-V.11-20.11.2020.pdf

AYALA, Carlos; et al. “Determination of atenolol in pharmaceutical dosages by Fourier transform infrared spectrometry (FTIR)”. *Revista Técnica de la Facultad de Ingeniería Universidad del Zulia*, vol.32, no 3 (2009), pp.238-248.

BAENA, Y.; PONCE, L. “Importancia y fundamentación del sistema de clasificación biofarmacéutico, como base de la exención de estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia in vivo”. *Revista Colombiana de Ciencias Químico-Farmacéuticas*, vol. 37, no 1 (2008), p. 18-32.

BEGUM, Rehana, et al. “In vitro pharmaceutical equivalence study of three brands of atenolol tablets available in Bangladesh”. *Dhaka University Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 18, no 1 (2019), p. 43-48.

BLOCK, L., et al. “Pharmaceutical equivalence of metformin tablets with various binders”. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*, vol. 29, no 1 (2008). pp. 29 -35

CALLE, Judie; COPETE, Carlos. Estudio de la bioequivalencia in vitro de las tabletas de ciprofloxacino de 500 mg, elaboradas por dos laboratorios farmacéuticos del Ecuador, mediante el empleo de los perfiles de disolución. [En línea] (Trabajo de titulación). (Pregrado). Universidad de Guayaquil. Facultad de Ciencias Químicas.Guayaquil, Ecuador. 2016. [Consulta: 13 abril 2022]. Disponible en: <http://repositorio.ug.edu.ec/bitstream/redug/17941/1/BCIEQ-T-0158%20Calle%20Bayas%20Judie%20Nathaly%20%20%20Copete%20Valencia%20Carlos%20Enrique.pdf>

CALVO, Dulce. Formulario Nacional de Medicamentos: Atenolol. [blog]. Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas, 2011. [Consulta: 16 enero 2022]. Disponible en: <http://fnmedicamentos.sld.cu/index.php?P=FullRecord&ID=520>

CAPASSO, Francesco, et al. Active principles. En *Phytotherapy*. Springer, Berlin, Heidelberg, 2003. p. 31-44.

COLE, Kevin P.; JOHNSON, Martin D. “Continuous flow technology vs. the batch-by-batch approach to produce pharmaceutical compounds”. *Expert review of clinical pharmacology*, 2018, vol. 11, no 1, p. 1-3.

DRUGS. El Broncoespasmo. [blog]. Drugs, 2022. [Consulta: 01 octubre 2022]. Disponible en: https://www.drugs.com/cg_esp/el-broncoespasmo.html

ENCALADA NEIRA, RUTH PAOLA. Equivalencia farmacéutica in vitro de metformina clorhidrato frente a Glucofage. [En línea] (Trabajo de titulación). (Pregrado). Universidad de Cuenca, Facultad de Ciencias Químicas, Carrera de Bioquímica y Farmacia, Cuenca, Ecuador. 2018. p. 21. [Consulta: 25 abril 2022] Disponible en: [.http://dspace.ucuenca.edu.ec/bitstream/123456789/31443/1/Trabajo%20de%20titulaci%c3%b3n%20pdf.pdf](http://dspace.ucuenca.edu.ec/bitstream/123456789/31443/1/Trabajo%20de%20titulaci%c3%b3n%20pdf.pdf)

FIDJESTOL, Per, & LEWIS, Robert. “Microsilica as an Addition”. *Butterworth Heinemann* [En línea], 1998, (Reino Unido), pp. 679-712. [Consulta: 29 octubre 2022]. ISSN 0003-6870. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780750662567500242>

FONSECA, Juan; LÓPEZ, Paola. “Efecto de la fuerza de compresión sobre los atributos críticos de calidad en tabletas de liberación inmediata de furosemida”. *Revista Colombiana de Ciencias Químico-Farmacéuticas*, vol. 46, no 2 (2017), p. 235-255.

GROGAN, Sean, & PREUSS, Charles V. Pharmacokinetics. En StatPearls [En línea]. StatPearls Publishing, 2021.

GUERRERO, Felipe. Determinación de la intercambiabilidad terapéutica de cápsulas de Fluconazol comercializadas en el país en relación a su innovador Diflucan®. [En línea] (Trabajo de titulación).

(Pregrado). Universidad Central Del Ecuador, Facultad De Ciencias Químicas, Carrera de Química Farmacéutica. Quito, Ecuador. 2013. pp. 5. [Consulta: 13 abril 2022]. Disponible en: <http://www.dspace.uce.edu.ec/bitstream/25000/1881/1/T-UCE-0008-26.pdf>

INVIMA. *Guía Para la Presentación de Protocolos y Enmiendas de Estudios de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE).* [En línea]. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos, 2016. pp. 1 – 3. [Consulta: 16 enero 2022]. Disponible en: https://nanopdf.com/download/guia-para-la-presentacion-de-protocolos-y_pdf

IQB. *Vademecum: atenolol.* [Blog]. Instituto Químico Biológico, 2009. [Consulta: 16 enero 2022]. Disponible en: <https://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/a056.htm>

JIMÉNEZ, Raúl. Estudio de los parámetros de calidad de las tabletas de atenolol de 50 mg genéricos elaboradas por dos laboratorios farmacéuticos y su comparación con el producto innovador. [En línea] (Trabajo de titulación). (Pregrado). Universidad de Guayaquil. Facultad de Ciencias Químicas. Guayaquil, Ecuador. 2017. pp. 21 – 26. [Consulta: 13 abril 2022]. Disponible en: <http://repositorio.ug.edu.ec/bitstream/redug/23016/1/BCIEQ-T-0228%20Jim%c3%a9nez%20Cevallos%20Ra%c3%bal%20Alejandro.pdf>

LEMA SPINELLI, SEBASTIÁN. “Acceso a los medicamentos: las patentes y los medicamentos genéricos: las consecuencias de considerar al medicamento como un bien de mercado y no social”. *Revista de Bioética y Derecho* [En línea], 2015, (Uruguay) 34, pp. 81–89. [Consulta: 13 junio 2022]. ISSN 1886-5887. Disponible en: <https://doi.org/10.1344/RBD2015.34.12068>

MARTINEZ, Darlin. Estudio de Bioequivalencia *in vitro* de Comprimidos Genéricos de Metformina en Comparación con el Medicamento Innovador. [En línea] (Examen complejo). (Pregrado). Universidad Técnica de Machala, Facultad de Ciencias Químicas y de la Salud Carrera de Bioquímica y Farmacia. Machala – Ecuador. 2020. p.3. [Consulta: 25 abril 2022]. Disponible en: http://repositorio.utmachala.edu.ec/bitstream/48000/16237/1/E-11756_MARTINEZ%20RAMIREZ%20DARLIN%20ALCIVAR.pdf

MORALES, Francisco; ESTAÑ, Luis. “La actividad de la renina plasmática. Papel de la inhibición directa de la renina”. *Revista española de cardiología suplementos*, vol. 11, no. 1 (2011), p. 1-7.

MORENO, Fanny; ALMANZA, Elisa. Estudio de bioequivalencia *in vitro* de una forma farmacéutica multifuente tipo tabletas de liberación inmediata con principio activo: Metoprolol. [En línea] (Trabajo de titulación). (Pregrado). Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales, Vicerrectoría De Investigaciones, Facultad de Ciencias. Bogotá – Colombia. 2019. pp. 3 - 14. [Consulta: 25 abril 2022]. Disponible en: <https://repository.udca.edu.co/bitstream/handle/11158/1913/TESIS%20ENTREGA%20FINAL.pdf?sequence=1>

OMS. Hipertensión. [blog]. Organización Mundial de la Salud, 2021. [Consulta: 22 octubre 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/factsheets/detail/hypertension#:~:text=%C2%BFQu%C3%A9%20es%20la%20hipertensi%C3%B3n%3F,tensi%C3%B3n%20arterial%20es%20demasiado%20elevada>

PARFATI, Nani; et al. “The Effect of Coprocessed Superdisintegrants Ratio (Crosopovidone-Sodium Starch Glycolate) To The Physicochemical Characteristics Of Atenolol Orally Disintegrating Tablets”. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. vol. 11, no. 2 (2018), pp. 318–324.

PAZMIÑO, Erika. Establecimiento de bioequivalencia *In Vitro* a base del factor F1 y F2 del antihipertensivo Enalapril Maleato comercializado en Ecuador. [En línea] (Trabajo de titulación). (Pregrado). Universidad Central Del Ecuador, Facultad De Ciencias Químicas, Carrera de Química Farmacéutica. Quito, Ecuador. 2018. pp. 17. [Consulta: 13 abril 2022]. Disponible en: <http://www.dspace.uce.edu.ec/bitstream/25000/15425/1/T-UCE-0008-QF060-2018.pdf>

PÉREZ, Milena. Estudio de bioequivalencia *in vitro* de dos formas farmacéuticas perorales multifuente de liberación inmediata con metformina como principio activo. [En línea] (Trabajo de titulación). (Pregrado). Universidad Nacional de Colombia, Facultad de Ciencias, Departamento de Farmacia. Bogotá, Colombia, 2013. pp. 18 – 19. [Consulta: 13 abril 2022]. Disponible en: <https://repositorio.unal.edu.co/bitstream/handle/unal/20555/tesismaestriamilenaperez.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

RAMOS ROMERO, PHANOR; et al. *VENTA DE MEDICINA GENÉRICA VS. DE MARCA*. [En línea]. Universidad Internacional del Ecuador, 2018. pp. 19-20. [Consulta: 22 julio 2022]. Disponible en:

<https://repositorio.uide.edu.ec/bitstream/37000/2920/1/VENTA%20DE%20MEDICINA%20GEN%20C3%89RICA%20VS.%20DE%20MARCA.pdf>

REHMAN, Baryiah, et al. *Atenolol*: En *StatPearls. tenolol*. [Blog]. StatPearls Publishing, 2021. [Consulta: 16 enero 2022]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539844/>

RUIZ, Katrin. Estudio de bioequivalencia" in vitro" de tres productos genéricos (tabletas) de liberación inmediata que contienen Metformina Clorhidrato 850 mg con el medicamento innovador comercializados en Perú. [En línea] (Trabajo de titulación). (Pregrado). Universidad Peruana Cayetano Heredia, Facultad de Ciencias y Filosofía. Lima – Perú. 2017. pp. 5 – 6. [Consulta: 25 abril 2022]. Disponible en: https://repositorio.upch.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12866/1023/Estudio_RuizDePaz_Katrin.pdf?sequence=1&isAllowed=y

SARAVIA, Giovana; DAZA, María. “Estudio de Bioequivalencia in vitro de comprimidos de liberación inmediata de Metformina de 850 mg comercializados en Bolivia”. *Revista CON-CIENCIA*, vol. 8, no 2 (2020), p. 77-92.

SUPERINTENDENCIA DE CONTROL DEL PODER DE MERCADO. *Estudio de Mercado “Comercialización Medicamentos Genéricos”*. [En línea]. Superintendencia de Control del Poder de Mercado, 2015. pp. 4-5. [Consulta: 2 julio 2022]. Disponible en: <https://www.scpm.gob.ec/sitio/wp-content/uploads/2019/02/estudio-comercializacion-genericos.pdf>

United States Pharmacopeial Convention, Inc. *USP 39. Farmacopea De Los Estados Unidos De América. NF 34. Formulario Nacional*. [En línea]. United States Pharmacopeial Convention. Rockville, 2008. [Consulta: 16 enero 2022]. Disponible en: <https://www.uspnf.com/official-text/proposal-statuscommentary/usp-39-nf-34>

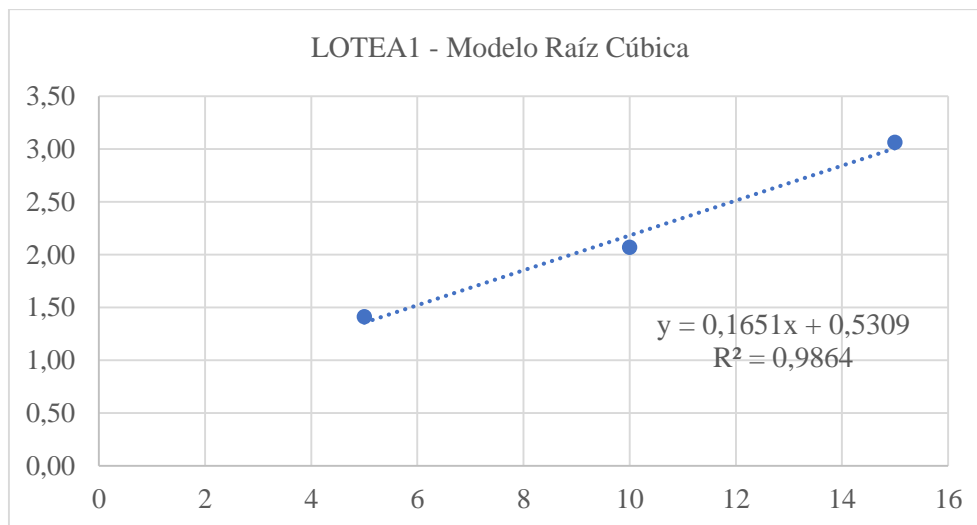
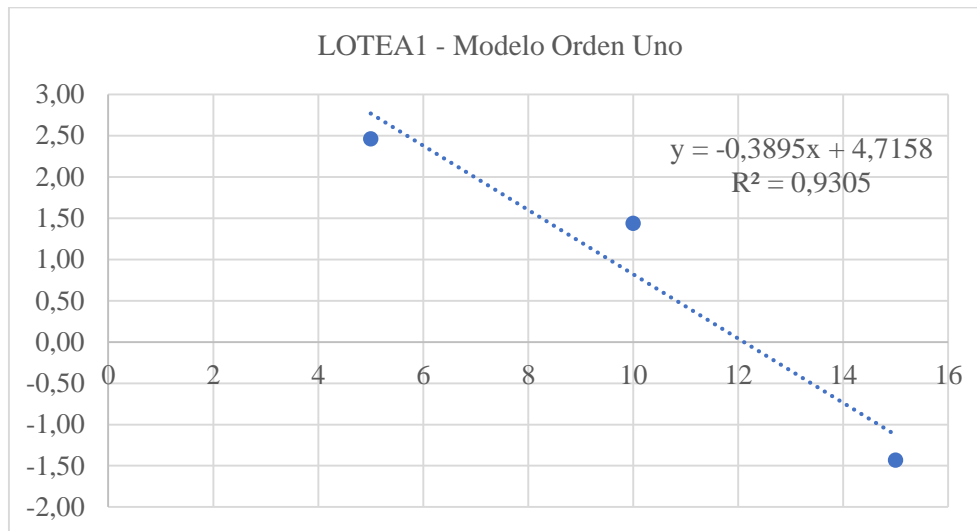
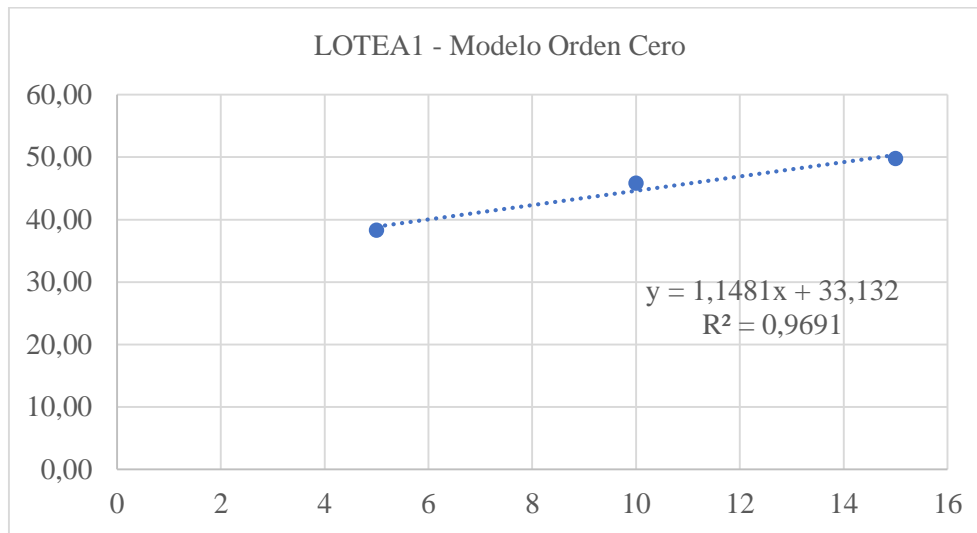
WESTFALL, T. C. “Sympathomimetic Drugs and Adrenergic Receptor Antagonists”. *Academic Press* [En línea], 2009, (Reino Unido), pp. 685-695. [Consulta: 27 octubre 2022]. ISSN 2577-767X. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780080450469011566>

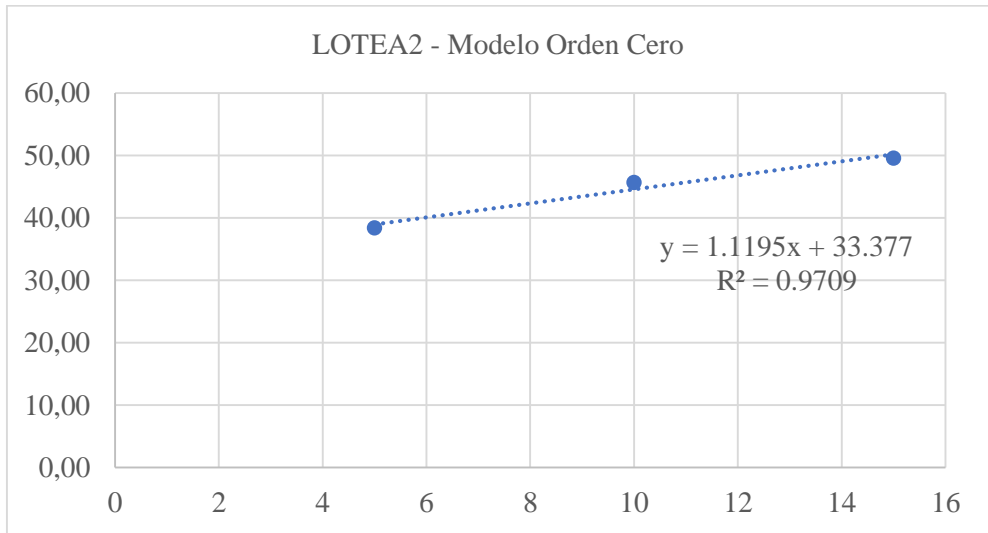
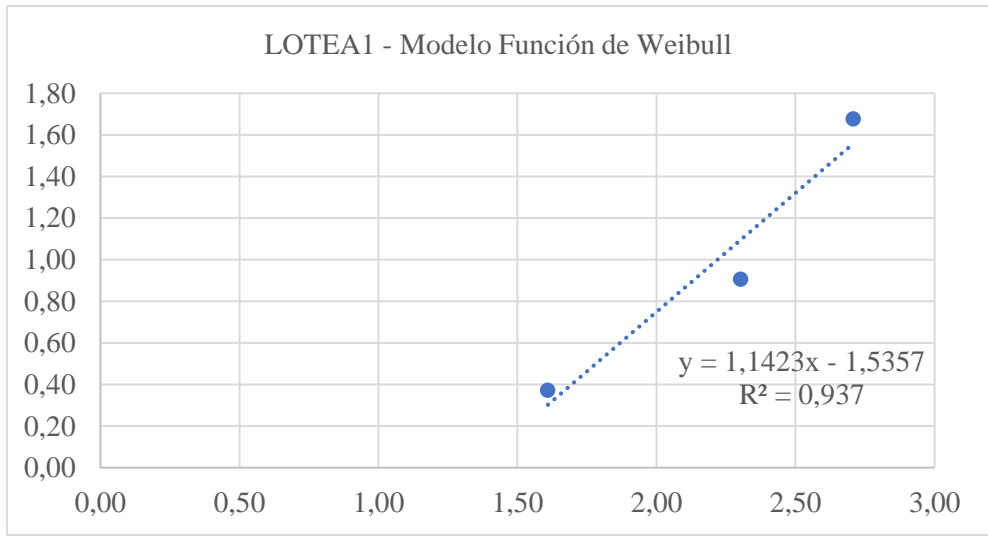
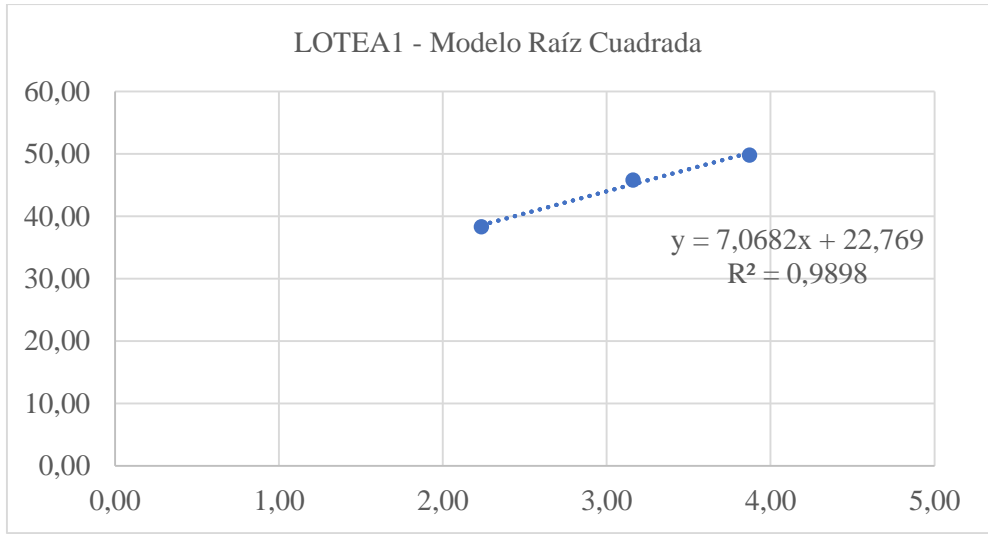
ANEXOS

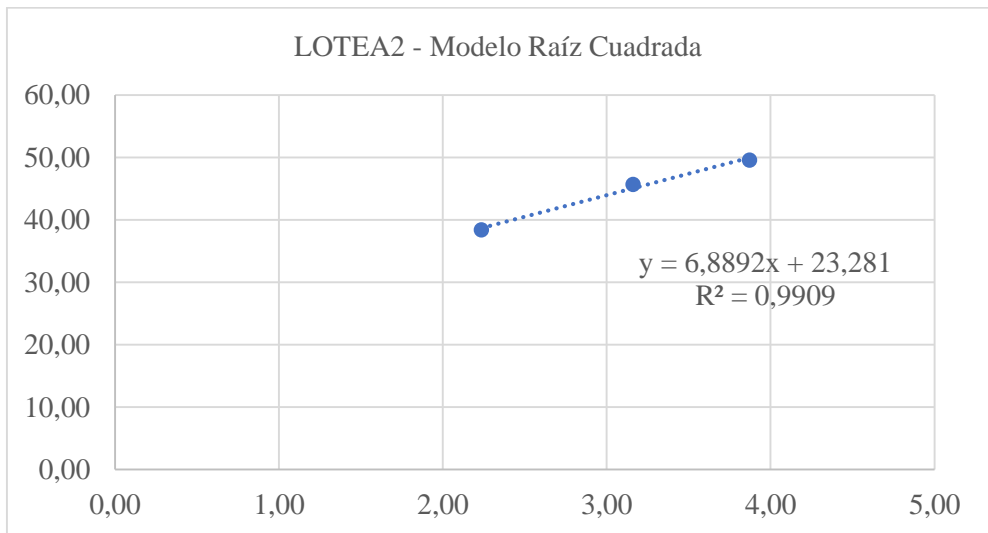
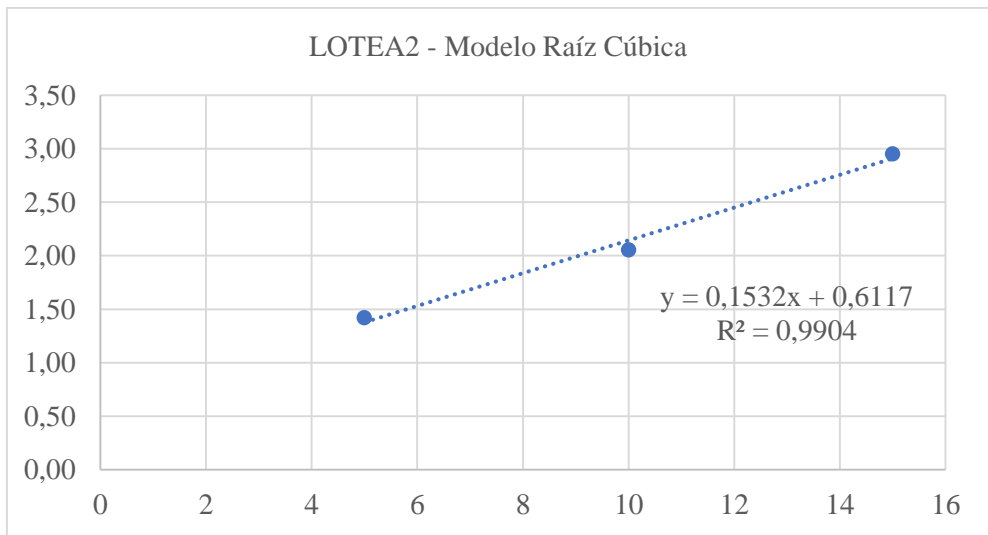
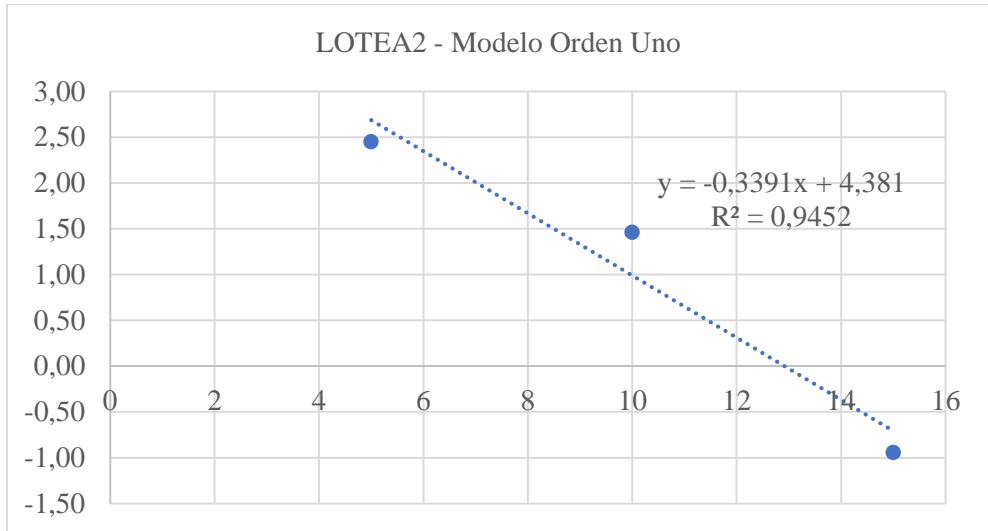
ANEXO A: EQUIPOS Y MATERIALES



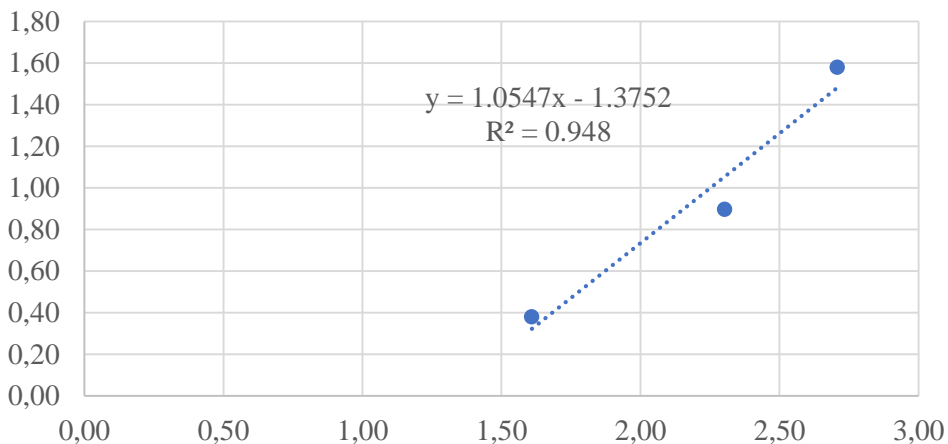
ANEXO B: GRÁFICOS DE LOS MODELOS DEPENDIENTES



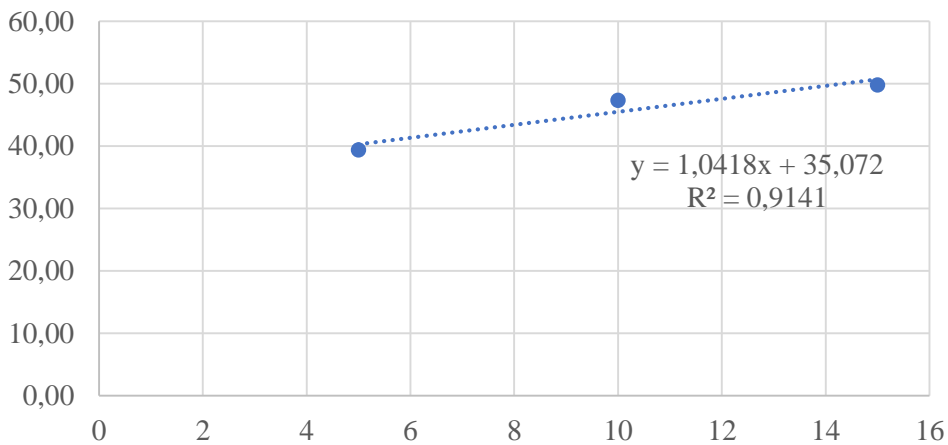




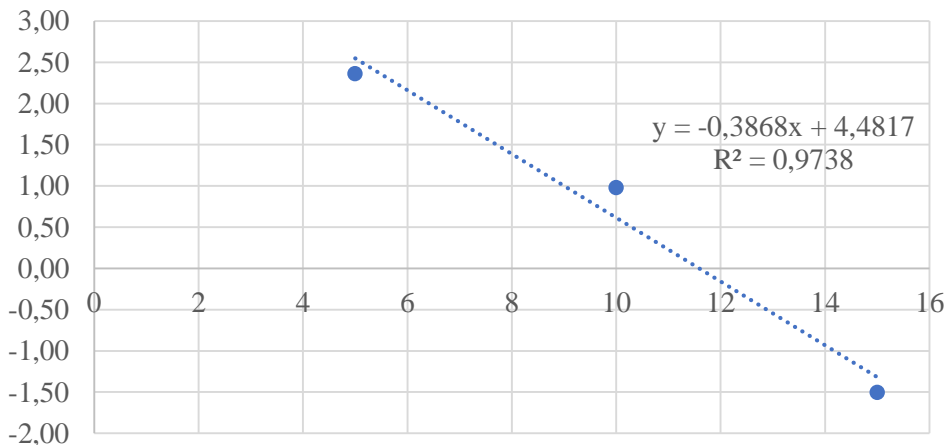
LOTEA2 - Modelo Función de Weibull

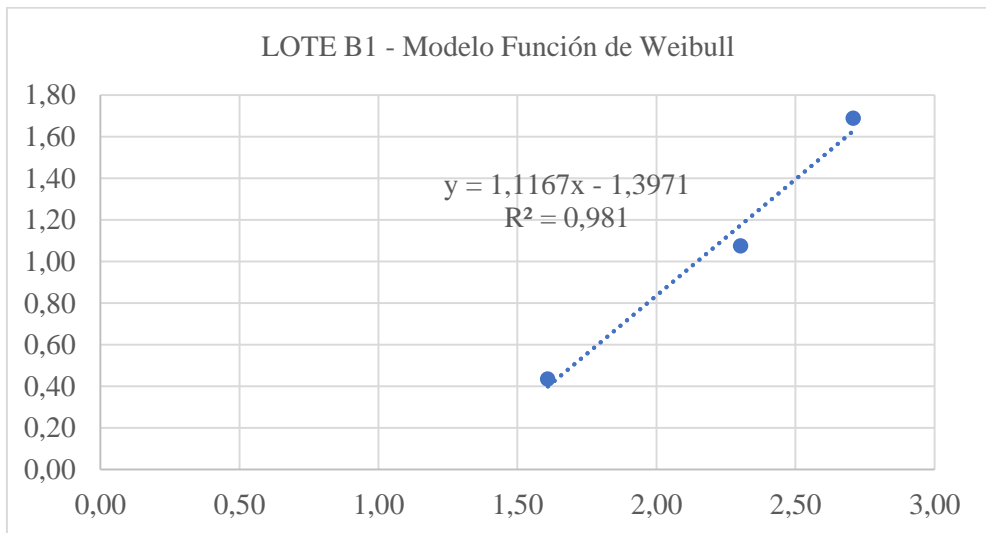
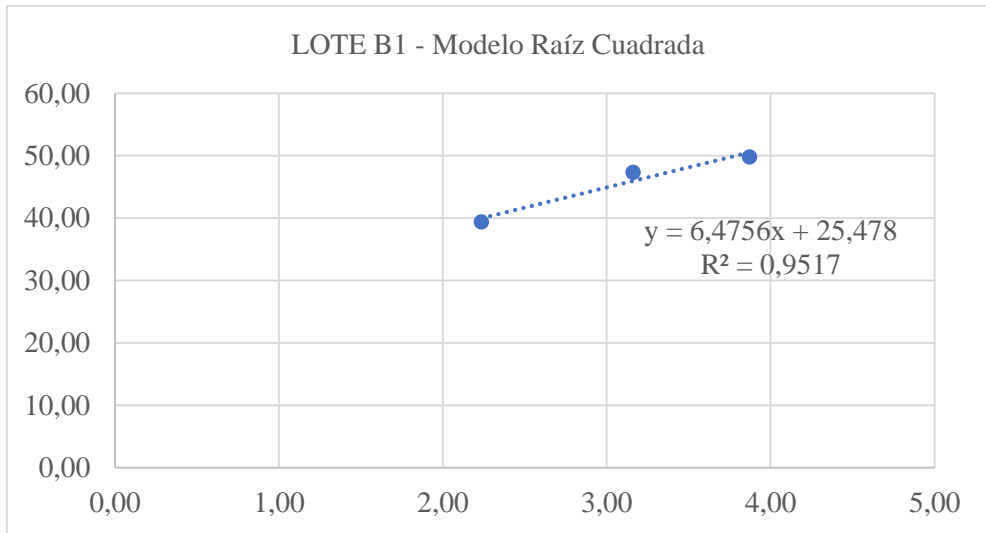
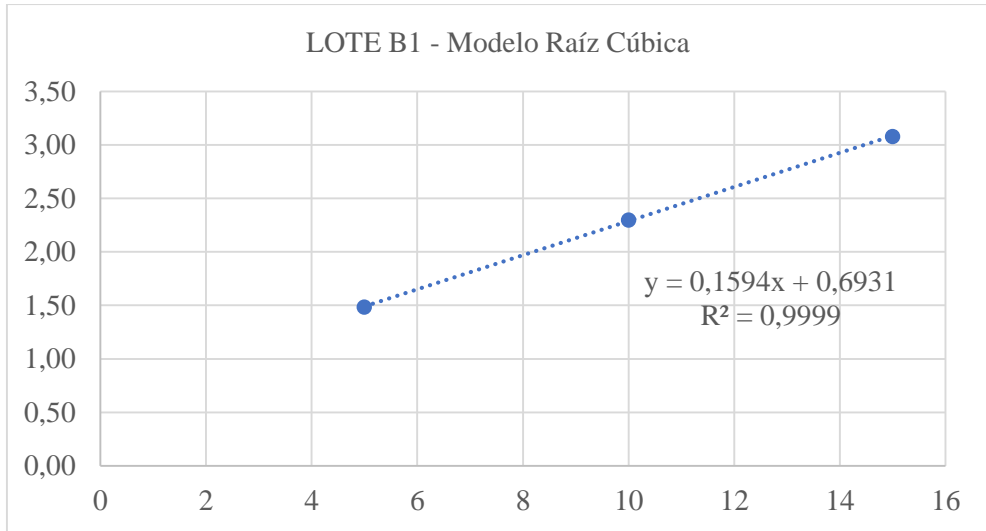


LOTE B1 - Modelo Orden Cero

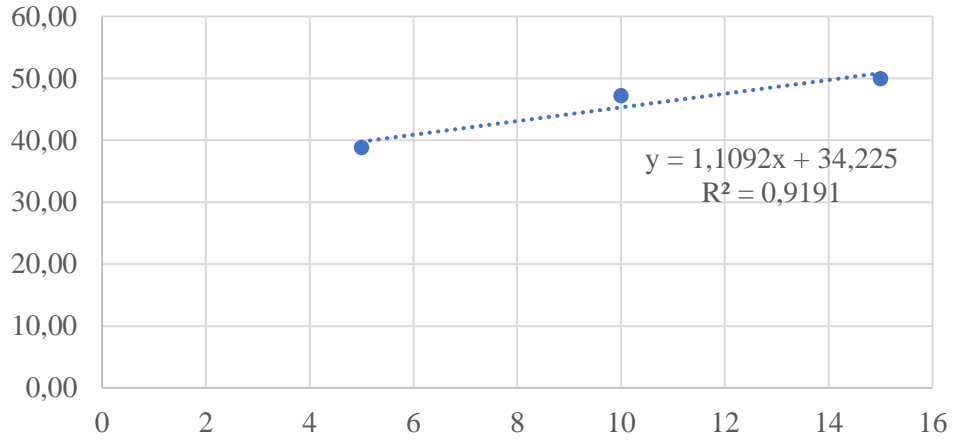


LOTE B1 - Modelo Orden Uno

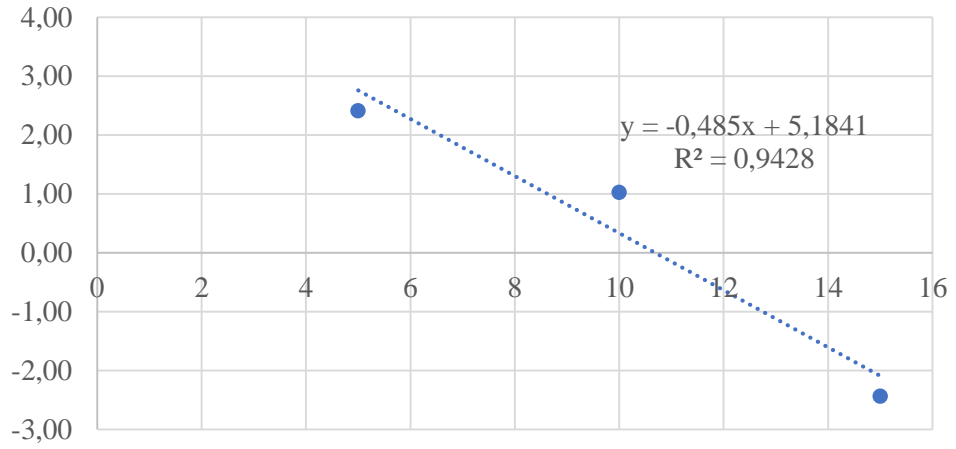




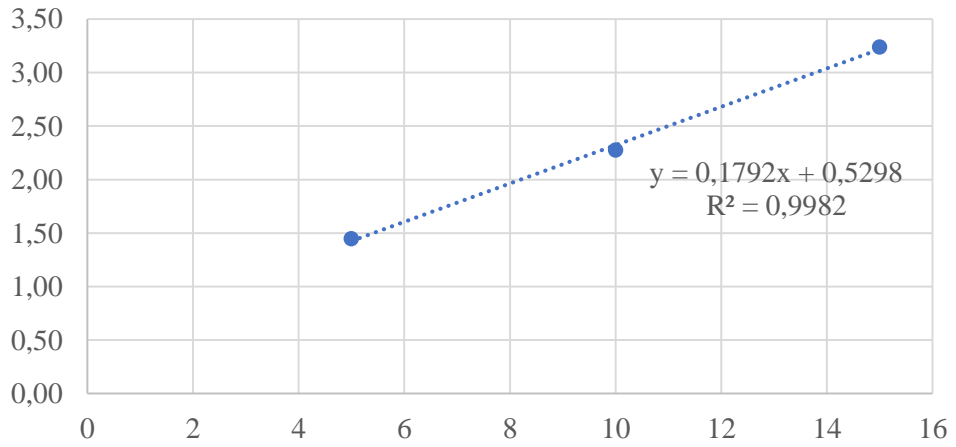
LOTEB2 - Modelo Orden Cero

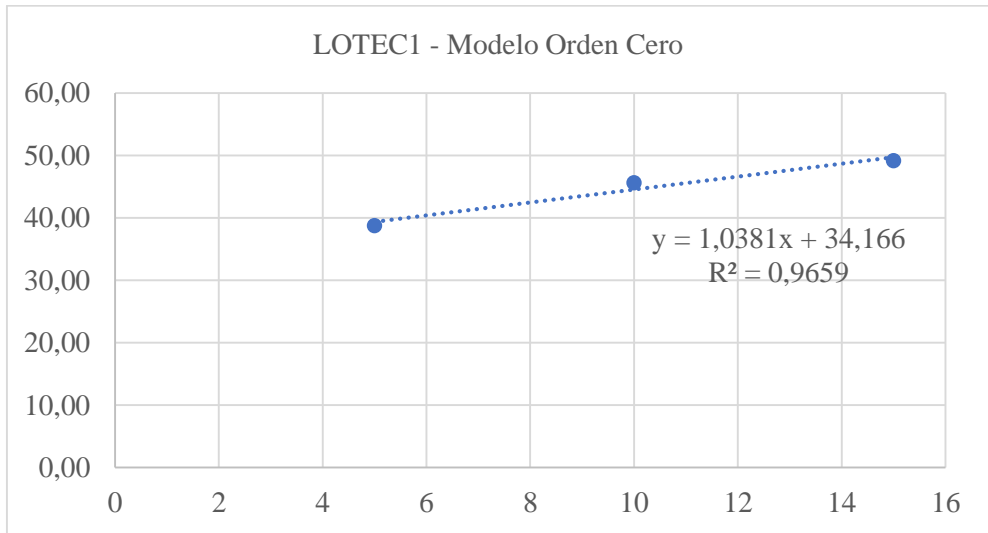
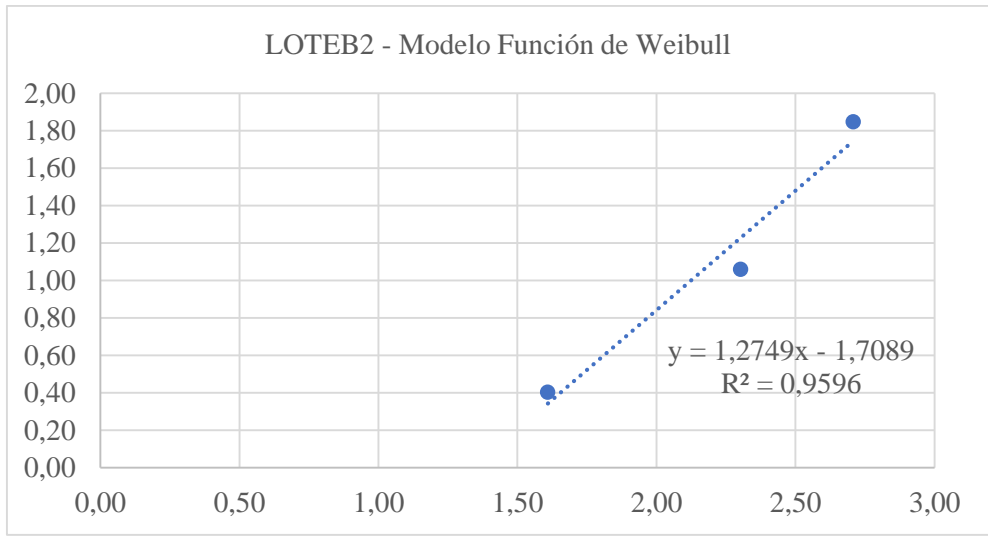
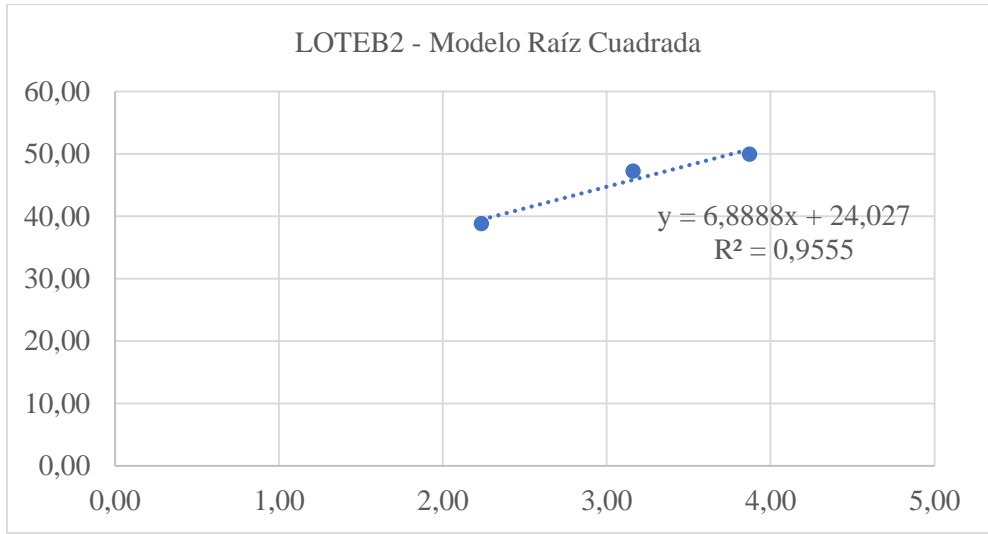


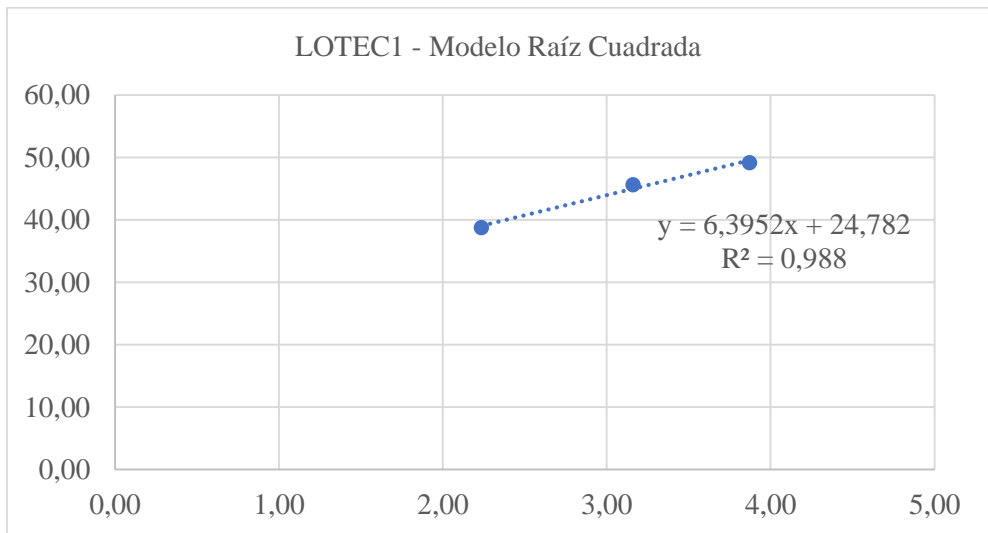
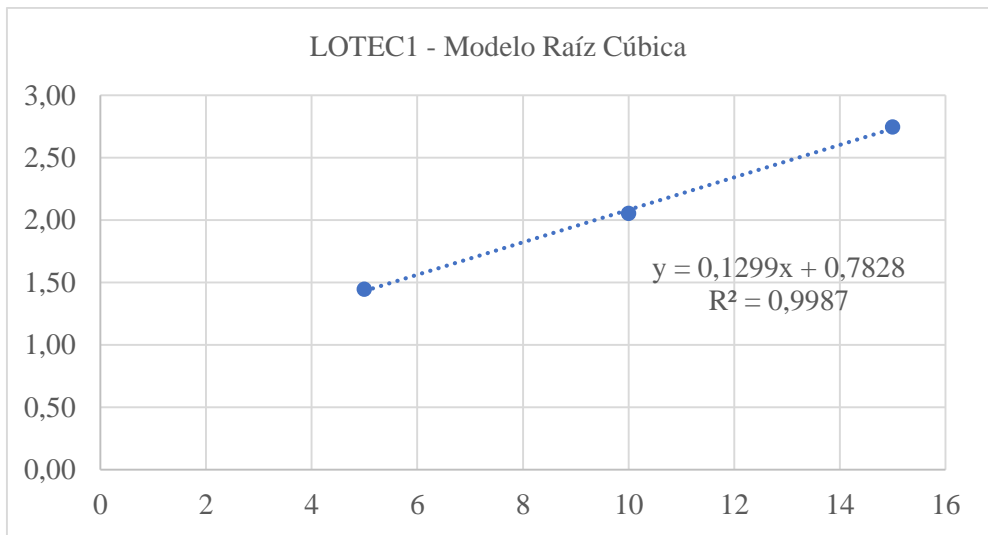
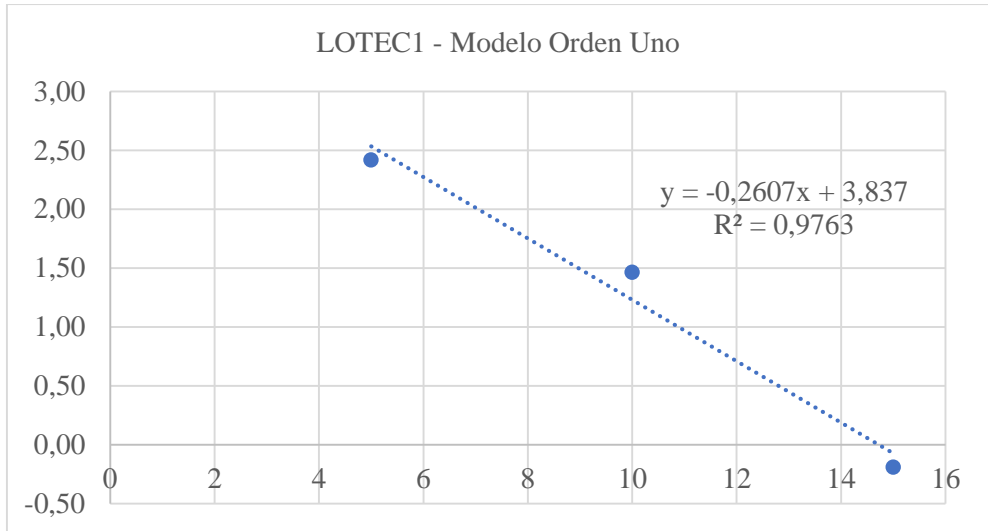
LOTEB2 - Modelo Orden Uno



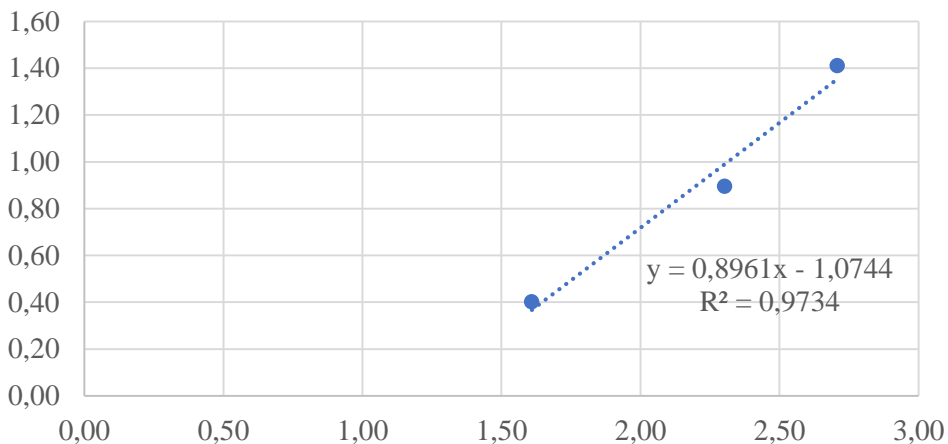
LOTEB2 - Modelo Raíz Cúbica



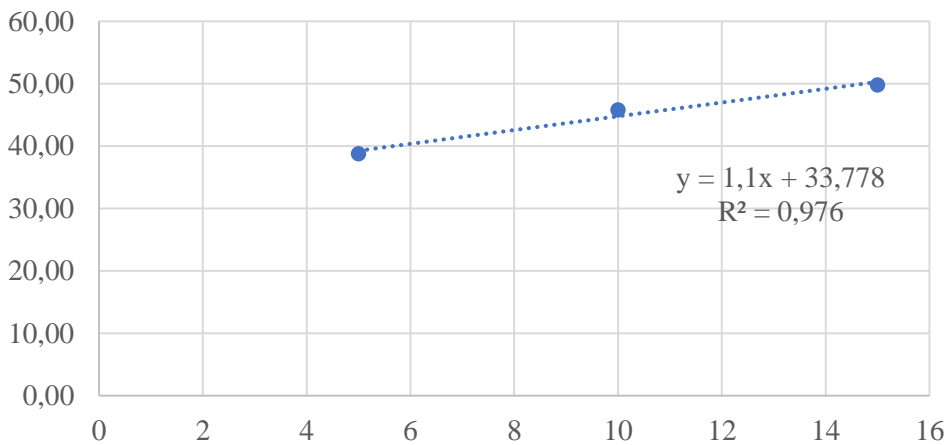




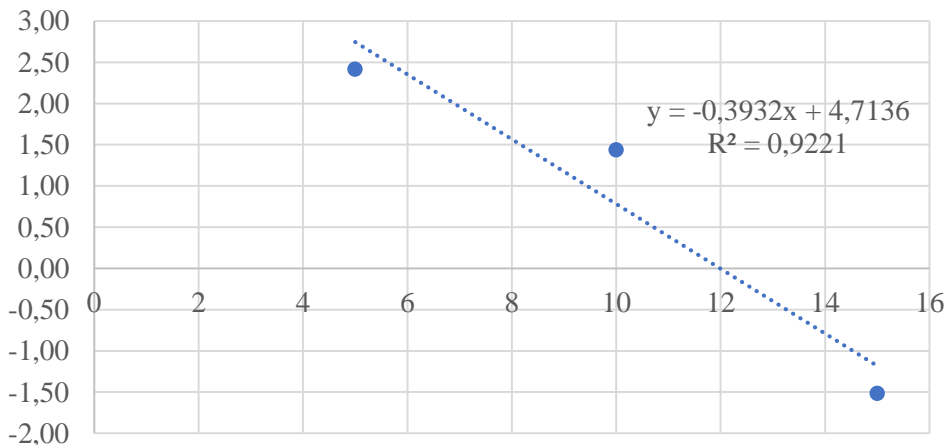
LOTEC1 - Modelo Función de Weibull

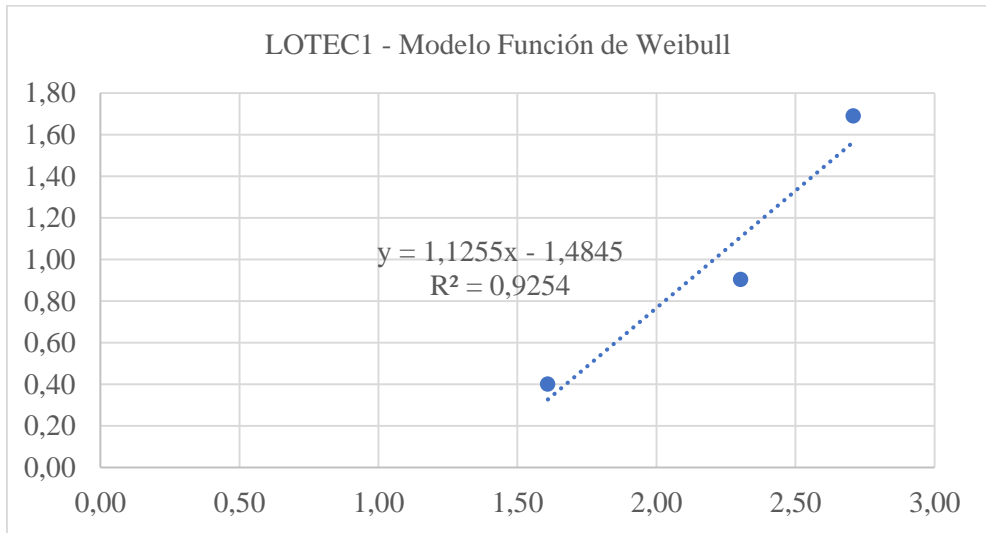
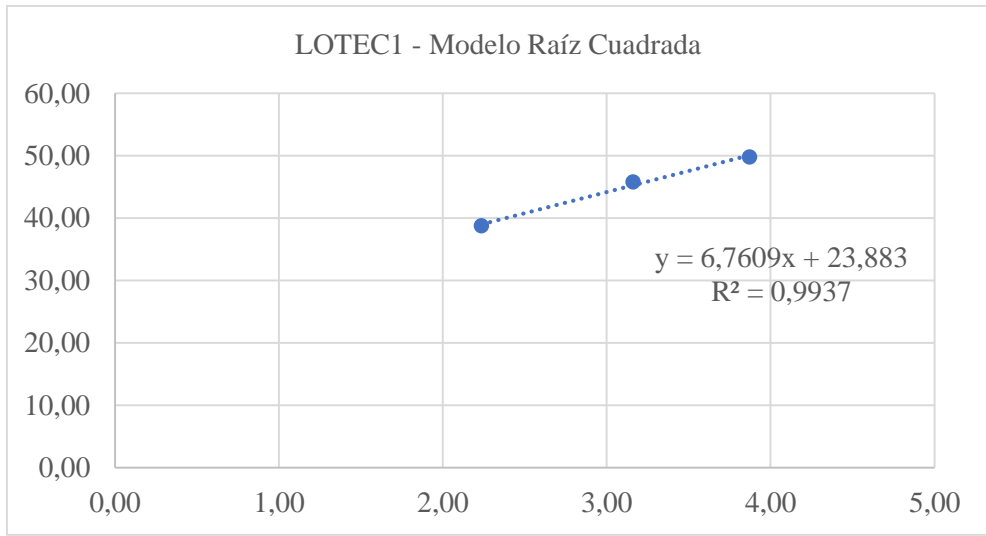
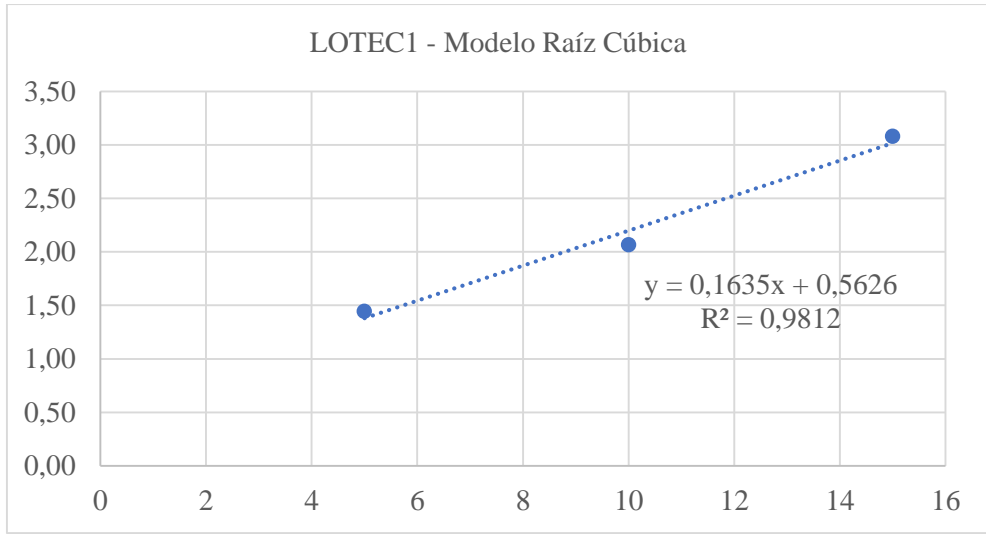


LOTEC2 - Modelo Orden Cero



LOTEC1 - Modelo Orden Uno







epoch

Dirección de Bibliotecas y
Recursos del Aprendizaje

UNIDAD DE PROCESOS TÉCNICOS Y ANÁLISIS BIBLIOGRÁFICO Y
DOCUMENTAL

REVISIÓN DE NORMAS TÉCNICAS, RESUMEN Y BIBLIOGRAFÍA

Fecha de entrega: 26/01/2023

INFORMACIÓN DEL AUTOR/A (S)
Nombres – Apellidos: ALAN STEVEN TOLEDO TACURI
INFORMACIÓN INSTITUCIONAL
Facultad: CIENCIAS
Carrera: BIOQUÍMICA Y FARMACIA
Título a optar: BIOQUÍMICO FARMACÉUTICO
f. Analista de Biblioteca responsable: Ing. Rafael Inty Salto Delgado.



epoch

Dirección de Bibliotecas y
Recursos del Aprendizaje

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

REVISIÓN DE NORMAS TÉCNICAS, RESUMEN Y BIBLIOGRAFÍA

Fecha de entrega: 26/01/2023

INFORMACIÓN DEL AUTOR/A (S)
Nombres – Apellidos: ALAN STEVEN TOLEDO TACURI
INFORMACIÓN INSTITUCIONAL
Facultad: CIENCIAS
Carrera: BIOQUÍMICA Y FARMACIA
Título a optar: BIOQUÍMICO FARMACÉUTICO
f. Analista de Biblioteca responsable: Ing. Rafael Inty Salto Delgado.

0166-DBRA-UPT-2023