

COMPARACIÓN DE LOS PARÁMETROS DE CONTROL DE CALIDAD DE PREGABALINA 75 MG COMPRIMIDOS GENÉRICOS FRENTE AL MEDICAMENTO DE MARCA



AUTORES:

- MSc. Pilar Asunción Soledispa Cañarte
- MSc. Glenda Marcela Sarmiento Tomalá
- Mag. Francisca Patricia Jiménez Granizo
- Mag. Giomara Margarita Quizhpe Monar
- MSc. Alexandra Jenny López Barrera
- PhD. Aida Agueda Castro Posligua

**COMPARACIÓN DE LOS PARÁMETROS DE CONTROL DE CALIDAD DE
PREGABALINA 75MG COMPRIMIDOS GENÉRICOS FRENTE AL
MEDICAMENTO DE MARCA**

MSc. Pilar Asunción Soledispa Cañarte

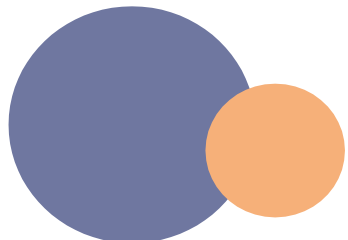
MSc. Glenda Marcela Sarmiento Tomalá

Mag. Francisca Patricia Jiménez Granizo

Mag. Giomara Margarita Quizhpe Monar

MSc. Alexandra Jenny López Barrera

PhD. Aida Agueda Castro Posligua



Título: COMPARACIÓN DE LOS PARÁMETROS DE CONTROL DE CALIDAD DE PREGABALINA 75 MG COMPRIMIDOS GENÉRICOS FRENTE AL MEDICAMENTO DE MARCA

Autores:

MSc. Pilar Asunción Soledispa Cañarte
MSc. Glenda Marcela Sarmiento Tomalá
Mag. Francisca Patricia Jiménez Granizo
Mag. Giomara Margarita Quizhpe Monar
MSc. Alexandra Jenny López Barrera
PhD. Aida Agueda Castro Posligua

REVISIÓN TÉCNICA:

SANDRA LISSETTE RECALDE LUNA
MAESTRÍA UNIVERSITARIA EN BIOTECNOLOGÍA MOLECULAR
PAMELA KATIUSKA MÁRQUEZ DAZA
QUÍMICA Y FARMACÉUTICA

DISEÑO Y MAQUETACIÓN:

Bárbara Bravo

© de los textos: los autores

© de la presente edición: CEO Editorial

PRIMERA EDICIÓN: 9 DE ENERO DEL 2024

ISBN: 978-9942-7177-9-5

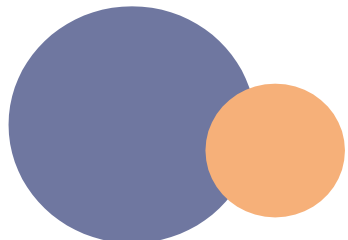
Publicado por acuerdo con los autores

Capacitación y Estrategia Online

CEO Editorial

Guayaquil – Ecuador

Fecha: 9-1-2024 Cámara Ecuatoriana de Libro



NOTA EDITORIAL: Las opiniones y contenidos en esta obra son de responsabilidad exclusiva
de sus autores

INDICE GENERAL

PRÓLOGO	8
INTRODUCCIÓN	8
CAPÍTULO I: PROBLEMA	10
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	10
FORMULACIÓN DEL PROBLEMA	11
JUSTIFICACIÓN E IMPORTANCIA	11
HIPÓTESIS	11
OBJETIVOS	12
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	13
ANTECEDENTES	13
CAPITULO III MATERIALES Y METODOS	27
Tipo de Investigación	27
CAPITULO IV: RESULTADOS Y DISCUSIÓN	35
Discusión	41
CAPITULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	42
Conclusiones	42
Recomendaciones	43
Referencias bibliográficas	43
GLOSARIO	46

INDICE DE TABLAS

Tabla I Operacionalidad de variables 6

Tabla II Aplicación de las Pruebas de Uniformidad de Contenido (UC) y variación de Peso (VP) para Formas Farmacéuticas 16

Tabla III Criterios de aceptación para ensayo de disolución 20

Tabla IV parámetros de control 26

Tabla V Descripción del aspecto de los comprimidos en estudio... 34

Tabla VI Promedio de peso de los comprimidos del medicamento innovador y de los genéricos de comparación de pregabalina 75mg 35

Tabla VII Resultados de los promedios de los valores de desintegración de los comprimidos del medicamento innovador y de los genéricos de comparación de pregabalina 75 mg 35

Tabla VIII Promedio de valores de friabilidad de los comprimidos del medicamento innovador y de los genéricos de comparación de pregabalina 75 mg

Tabla IX Promedio de valores de dureza de los comprimidos del medicamento innovador y de los genéricos de comparación de pregabalina 75 mg 37

Tabla X Promedio de concentración de principio activo de los comprimidos del medicamento innovador y de los genéricos de comparación de Pregablina 75 mg

Tabla XI Resultados de valores promedios de uniformidad de dosis por Variación de Peso 38

Tabla XII Resultados de valores promedios de uniformidad de dosis por Variación de Peso 40

ÍNDICE DE FIGURAS

<i>FIGURA 1</i>	ESTRUCTURA QUIMICA DE PREGABALINA	10
<i>FIGURA 2</i>	Diagrama básico de un cromatógrafo líquido de alto rendimiento	22
<i>FIGURA 3</i>	Comprimidos de prestat	25
<i>FIGURA 4</i>	Prestat-Pregabalina 75 mg	25
<i>FIGURA 5</i>	Desintegrador BJ-2	27
<i>FIGURA 6</i>	Friabilizador Erweka TA	28
<i>FIGURA 7</i>	Durómetro Pharmatest PTB 111	29
<i>FIGURA 8</i>	Ensayo de disolución (Erweka DT 6	32

ÍNDICE DE ANEXOS

ANEXO A	Metodología de Pregabalina 75 mg	48
ANEXO B	Reporte de análisis de valoración de medicamento de pregabalina 75 mg	49
ANEXO C	Reporte de análisis de valoración de medicamento innovador de muestras	49
ANEXO D	reporte de análisis de disolución de pregabalina	50
ANEXO E	reporte de análisis de disolución de medicamento innovador	50
ANEXO F	inspección de calidad	50

LISTA DE ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

AV: Acceptance value (Valor de aceptación)

DS: Desviación estándar

EFG: Equivalente Farmacéutico Genérico

FDA: Food and Drugs Administration (Administración de medicamentos y alimentos).

NDPD: Neuropatía diabética periférica dolorosa

GABA Ácido gamma-aminobutírico

ARCSA: Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria

UC: Uniformidad de contenido

USP: United States Pharmacopeia (Farmacopea de los Estados Unidos)

VP: Variación de peso

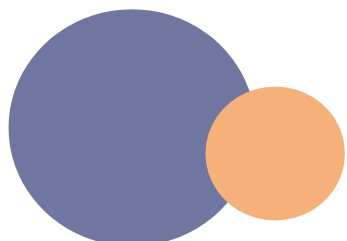
HPLC: High Performance Liquid Chromatography (Cromatografía líquida de altaeficiencia)

UV/VIS: Espectrofotometría ultravioleta-visible

Mg: Miligramo

Kgf: Kilogramo fuerza

μL: microlitro



PRÓLOGO

La industria farmacéutica ocupa un lugar importante en la humanidad, ya que presenta las soluciones a las diferentes enfermedades presentadas en el mundo. Dentro de aquello destacan los medicamentos genéricos, los cuales *son una alternativa para mejorar el acceso a las medicinas que la población necesita, destacando que*, para ser comercializados deben demostrar ser bioequivalentes al medicamento innovador. *Por esta razón, el presente trabajo tiene como objetivo* comparar las características fisicoquímicas de los tres lotes de comprimidos genéricos de Pregabalina 75 mg, expendidos en la ciudad de Guayaquil, frente al medicamento de marca. Para ello, se realizaron pruebas de control de calidad fisicoquímicas, cuyos resultados obtenidos dieron a conocer que existe similitud entre lotes y muy poca variación frente al de marca. En conclusión, se evidenció el cumplimiento de los parámetros de control de calidad descritos en la farmacopea de los EE. UU. “USP 41”, lo cual demuestra la calidad, seguridad y eficacia, considerándolos bioequivalentes y aptos para su uso

INTRODUCCIÓN

Para empezar, la industria farmacéutica es la encargada de llevar a cabo diferentes investigaciones con la finalidad de desarrollar nuevos medicamentos que mejoren la calidad de vida de las personas; los mismos que son protegidos por un lapso de 20 años mediante una patente, que le otorga al titular el derecho exclusivo de explotación (Arias, 2020).

La industria farmacéutica ecuatoriana ocupa el noveno lugar entre las más importantes del sector manufacturero nacional, sin embargo, los ingresos aún son relativamente bajos en comparación con el sector farmacéutico de otros países. Si la industria nacional tuviera una mayor participación de mercado, la oferta de medicamentos disponible sería más accesible, en términos de precios, para los ecuatorianos, principalmente para la población en condiciones de prioridad y escasos recursos (Vite Vera & Párraga Fernández, 2019).

El control de calidad es un punto crítico en la producción de medicamentos de la industria farmacéutica, en tal sentido su aseguramiento implicará que todos los productos farmacéuticos hayan pasado y superado un conjunto de procesos para minimizar errores de cualquier índole, por lo tanto, para asegurar la calidad se debe garantizar los estándares indispensables y la seguridad, desde la materia prima hasta que lleguen al paciente; teniendo en cuenta la importancia de recursos como, instalaciones físicas adecuadas, personal capacitado y, procedimientos aprobados, para la garantizar su cumplimiento (Fikri Benbrahim, 2023).

En el Ecuador la autoridad sanitaria encargada de certificar la comercialización de medicamentos es la Agencia de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria (ARCSA), la cual se apoya en la normativa de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM), basadas en el Informe No. 32 de la OMS (Daste Ramírez, 2015).

Con el objetivo de afirmar esta información, se aplicarán diversos parámetros de control de calidad establecidos por la USP, para obtener beneficios equivalentes en ambos medicamentos.

CAPÍTULO I: PROBLEMA

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Es importante saber que las neuropatías crónicas, como la neuropatía diabética periférica dolorosa (NDPD), presente en aproximadamente el 15 % de los pacientes diabéticos crónicos y de manera intensa, la neuralgia posherpética (NPH), la cual es un dolor persistente tras la erupción debida a la reactivación de la infección por el virus herpes varicela/zoster (VHZ) y el síndrome de fibromialgia (SFM), que se caracteriza por un complejo sintomático que incluye dolor musculoesquelético crónico, y trastornos del sueño, se presentan como las formas habituales de dolor neuropático con un impacto negativo en el bienestar y calidad de vida de las personas (Ríos, 2010).

Según lo dicho anteriormente, los neuromoduladores como la Pregabalina son un grupo de fármacos que se unen a la unidad alfa 2 delta de los canales de calcio voltaje, dependiente de los terminales presinápticos del SNC en asta posterior, los cuales disminuyen la liberación de glutamato, norepinefrina y sustancia p, dando como resultado un efecto analgésico, antiepiléptico y ansiolítico (M. Velasco, 2014).

La Pregabalina es una nueva opción terapéutica para el tratamiento del dolor neuropático en adultos y como terapia combinada para tratar crisis parciales con osin generalización secundaria en pacientes con epilepsia. Además, permite llevar un control más eficaz de las crisis de los pacientes epilépticos, y así mismo, mejorar distintas afecciones nerviosas originadas por infecciones, lesiones, diabetes, cáncer y sida (Carretero Colomer, 2005).

Cabe destacar que, en la elaboración de un medicamento genérico es obligatorio el cumplimiento de las normas de correcta fabricación que permitan garantizar la calidad, seguridad y eficacia óptimas. En donde el genérico, es aquel creado para ser igual a uno de marca ya

comercializado en cuanto a su dosificación, seguridad, potencia, vía de administración, calidad, características de rendimiento y uso previsto. Por esta razón, el estudio comparativo de los parámetros de calidad permitirá comprobar que el medicamento Pregabalina 75 mg genérico funcione de la misma manera que el medicamento de marca y proporcione el mismo beneficio clínico que su versión original (U.S. Food and Drug Administration, 2018).

En base a los antecedentes expuestos se formula la siguiente pregunta de investigación:

FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

¿Cuáles serán los comprimidos de Pregabalina 75 mg genéricos que cumplen con los parámetros fisicoquímicos de control de calidad establecidos por la USP frente al medicamento de marca de un laboratorio ecuatoriano?

JUSTIFICACIÓN E IMPORTANCIA

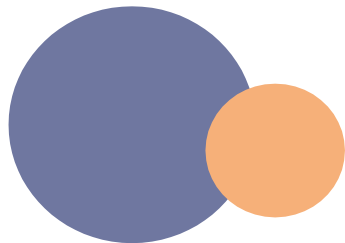
Los medicamentos genéricos actualmente presentan un papel importante en la evolución del mercado farmacéutico, tanto cuantitativa como cualitativamente, debido a que son una alternativa para mejorar el acceso a las medicinas que la población necesita y, además, hacen más sostenibles los programas de salud públicos y privados (Aranda & Rosasco, 2019).

Cabe destacar que los medicamentos genéricos son equivalentes farmacéuticos con la marca registrada original en lo que respecta a ingredientes activos, sin embargo, si difieren en otros componentes como los saborizantes, estabilizadores, y otros excipientes, además del proceso de fabricación. Así mismo, pueden presentar cambios en la forma, en las características de la presentación y la apariencia (Campos, 2017).

De este modo, el control de Calidad es esencial ya que, permite adecuar un producto a las características especificadas, declarado por cada empresa, y así mismo en los fármacos, garantizar la calidad, su seguridad y eficacia para los pacientes que lo consumen (Lledó López, 2019)

HIPÓTESIS

Los comprimidos de Pregabalina 75 mg genéricos y de marca cumplen con las características fisicoquímicas requeridas por la USP.



OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Comparar los parámetros de control de calidad de los comprimidos de Pregabalina 75mg genéricos frente al medicamento de marca.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Determinar los ensayos de control de calidad de 3 lotes distintos de Pregabalina 75 mg y del medicamento de marca.
- Establecer un estudio comparativo estadístico y comparar los resultados obtenidos entre los lotes del medicamento genérico y el medicamento de marca verificando que estos cumplan los parámetros establecidos por la Farmacopea de los Estados Unidos vigente.

OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

Tabla I Operacionalidad de variables

Tipo	Variable	Conceptualización	Indicador
Dependiente	Ensayo del control de calidad	Ensayos Físicos	
		Aspecto, color, peso promedio, dureza, desintegración y Friabilidad	
		Parámetros Químicos	
		Ensayos de disolución	%
		Uniformidad de dosis por variación de peso	Va=L1=<15.0
		Valoración del principio activo	% mg

Independiente	Pregabalinas genéricas y producto innovador	Comprobar la efectividad entre distintos lotes y el respectivo medicamento innovador.	UPS vigente
----------------------	---	---	-------------

Fuente: Autoras

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

ANTECEDENTES

Según el trabajo de investigación realizado en Brasil, en el año 2014 por Bellorio, Karini Bruno y colaboradores, orientado al “Estudio de bioequivalencia entre dos formulaciones de pregabalina 150 mg cápsulas en voluntarios sanos”, en el cual se realizó un estudio de biodisponibilidad de pregabalina en dos formulaciones diferentes de capsulas de gelatina dura de 150 mg y se comparó mediante un estudio de bioequivalencia cruzado de dos períodos, aleatorizado, abierto y de dosis única en 36 voluntarios masculinos brasileños sanos. Las concentraciones plasmáticas de pregabalina se determinaron utilizando un método HPLC-MS/MS validado; obteniendo como resultado que las formulaciones de prueba y de referencia se consideran bioequivalentes en cuanto a velocidad y grado de absorción, ya que, el intervalo de confianza fue de 90 % para los cocientes de medias geométricas, por otro lado, el Cmax fue 99,90 % y 102,61 % para AUC_{0-t} (Bellorio et al., 2014).

Otro estudio realizado en el año 2019, por los autores Criollo Campos, Edna Rocío, dir. Monroy, Andrés Antonio, dir. Pérez Ferrucho, Oscar Leonardo Corredor Rincón, Víctor Arturo, en la ciudad de Bogotá, cuyo tema fue “Comparación de un medicamento de referencia y un medicamento multifuente de Pregabalina a través de perfiles de disolución para el tratamiento de la epilepsia”, en dicha investigación se analizó un lote de una marca genérica de Pregabalina producida en Colombia y un lote de la marca de patente ® Lyrica (Pfizer), los ensayos de disolución se realizaron bajo condiciones idénticas, usando los mismos tiempos de muestreo para todos los análisis y en el mismo equipo, en cuanto a los resultados obtenidos, el medicamento TEST es un

equivalente farmacéutico así como también que cumple con los criterios de bioequivalencia como lo son el factor de similitud y factor de diferenciación en los medios pH 1.2, pH 4.5 y pH 6.8 estipulados por la FDA (CriolloCampos et al., 2019).

GENERALIDADES

Clasificación de medicamentos

Medicamento innovador

Básicamente un medicamento de marca u original medicamento es aquel que presenta una gran especialidad farmacéutica, la cual, fue sintetizada como innovación terapéutica para la cura de enfermedades (ASEFARMA, 2019).

Dicho proceso se llevó a cabo por un laboratorio, el mismo que, le asigna un nombre comercial o también se puede denominar como de marca. Teniendo en cuenta, la relación con la ley, estos medicamentos innovadores son protegidos por una patente de 10 años, con el fin de que el laboratorio tenga la posibilidad de recuperar en ese tiempo la inversión de todas las investigaciones realizadas y el desarrollo de estas (ASEFARMA, 2019).

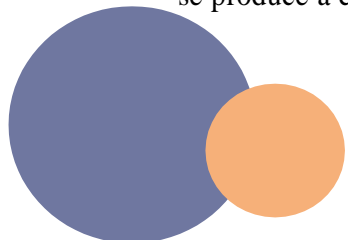
Medicamento genérico

El medicamento genérico es aquel que debe de presentar una idéntica composición cualitativa y cuantitativa, destacando lo anterior, en principios activos y así mismo, igual forma farmacéutica respecto al medicamento de marca u original; por otro lado, es importante destacar que se pueden reconocer porque dentro de su etiqueta constan las siglas EFG (Equivalente Farmacéutico Genérico) (Normon, 2018).

De igual forma, este tiene que funcionar y ofrecer iguales beneficios clínicos que la versión de marca o innovadora, es por esto que para su desarrollo deben de cumplir con diversos requisitos, entre los cuales están: igualdades en la dosificación, vía de administración, seguridad, calidad y potencia (Romeo Priego Álvarez et al., 2021).

Medicamentos anticonvulsivos

Básicamente estos medicamentos se utilizan para ayudar a controlar el tipo de dolor que se produce a causa del daño a los nervios. En un principio estos fueron fabricados para tratar a las



personas con epilepsia, pero debido a que presentaron varias características calmantes, son utilizados para otras afecciones, ya que, permiten calmar el ardor, el dolor punzante o cortante, el cual se provoca por el dañonervioso (Mayo clinic, 2019).

Así mismo, estos medicamentos son una gran alternativa para la fibromialgia, y tal parece que interfieren en la transmisión hiperactiva de señales de dolor enviadas desde nervios dañados (neuropatía) o nervios excesivamente sensibles (Mayoclinic, 2019).

Pregabalina

La pregabalina fue claramente aprobada por la FDA en el año 2004, cuya denominación designada fue de un fármaco antiepiléptico, o también conocido como anticonvulsivo. Dentro de sus características importantes está, desacelerar los impulsos en el cerebro que provocan las convulsiones. A su vez afecta a las sustancias químicas del cerebro, las cuales envían señales de dolor a través del sistema nervioso (Pope, 2022).

Cabe destacar que, otro de sus usos es en el tratamiento para el dolor causado por la afección de fibromialgia, el dolor nervioso en personas con diabetes, y las lesiones de la médula espinal (Pope, 2022).

Propiedades fisicoquímicas

La pregabalina pertenece a una clase de medicamentos llamados anticonvulsivos, la cual, actúa disminuyendo la cantidad de señales de dolor que son enviados al cerebro por los nervios dañados del cuerpo. A continuación, se detallan algunas propiedades fisicoquímicas acerca del principio activo (Instituto Nacional de Estadística y Censos, 2012).

Fórmula molecular: C₈H₁₇N₂O₂

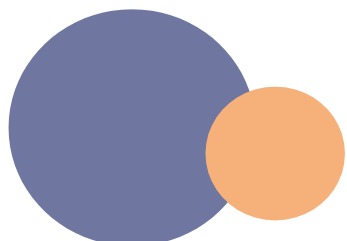
Peso molecular: 159,23 g/mol

Vida media: 6,3 horas. (Instituto Nacional de Estadística y Censos, 2012)

Apariencia: Polvo

Estado físico: Sólido

Solubilidad: Agua, 10-33,3 g/l (European Directorate for the quality of medicines and healthcare, 2023)



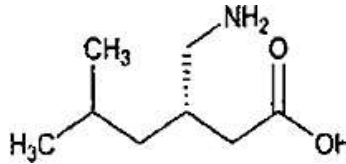


FIGURA 1 ESTRUCTURA QUIMICA DE PREGABALINA

Fuente: (USP 41, 2018)

Mecanismo de acción

Es un análogo estructural del GABA, por lo que, atraviesa la barrera hematoencefálica, cabe destacar que presenta un mecanismo de acción muy particular ya que, es considerada un antagonista de los canales de calcio dependiente de voltaje, lo cual, le permite obtener una mayor afinidad hacia la subunidad $\alpha 2\delta$ de los mismos, y presenta una mejor afinidad y fijación frente a la gabapentina (Villaroel Espejo, 2020).

Dicha propiedad conlleva a una mayor disminución del calcio intracelular y esta acción llega a favorecer el control del dolor neuropático, por lo tanto, la fijación a la subunidad $\alpha 2\delta$ -1 de los canales de calcio N y PIQ presinápticos reducen la liberación del ácido glutámico, noradrenalina y sustancia P, lo cual se relaciona ampliamente con los efectos ansiolíticos analgésicos y anti convulsionantes (Villaroel Espejo, 2020).

FARMACOCINETICA

Absorción

La pregabalina se absorbe rápidamente cuando se administra en ayunas, alcanzando concentraciones plasmáticas máximas en una hora tras la administración tanto de dosis única como de dosis múltiples. Su biodisponibilidad oral es $\geq 90\%$ y es independiente de la dosis. Tras la administración repetida, el estado estacionario se alcanza en las 24 a 48 horas posteriores. Por otro lado, la velocidad de absorción disminuye cuando se administra con alimentos, produciéndose un descenso en la C_{max} de aproximadamente un 25-30% y un retraso en el t_{max} de aproximadamente 2,5 horas (Agencia Española de Medicamentos y productos Sanitarios, 2019).

Distribución

Los estudios preclínicos han demostrado que la pregabalina atraviesa la barrera hematoencefálica en ratones, ratas y monos. Así mismo, atraviesa la placenta en ratas y está presente en la leche de ratas lactantes. En humanos, el volumen de distribución aparente tras la administración oral es de aproximadamente 0,56 l/kg y no se une a las proteínas plasmáticas

(Agencia Española De Medicamentos y productos Sanitarios, 2019).

Biotransformación

En cuanto a este proceso le medicamento, sufre un metabolismo insignificante en humanos. Tras la dosis, marcada isotópicamente aproximadamente el 98% de la radioactividad recuperada en orina procede de pregabalina inalterada. Además, el derivado N-metilado de pregabalina, es el metabolito principal de ésta y se encuentra en la orina, el cual representa el 0,9% de la dosis (Agencia Española De Medicamentos y productos Sanitarios, 2019).

Eliminación

Su eliminación del sistema circulatorio principalmente se da por excreción renal como fármaco inalterado. Por otra parte, se elimina del plasma de forma eficaz mediante hemodiálisis, es decir 50 % del fármaco en 4 horas. En pacientes sometidos a hemodiálisis, se debe ajustar la dosis diaria según su función renal. Además de la dosis diaria, después de cada sesión de 4 horas de hemodiálisis se debe administrar de forma inmediata una dosis complementaria (Agencia Española De Medicamentos y productos Sanitarios, 2019).

Usos:

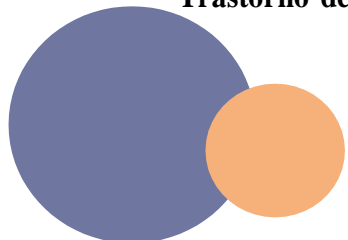
Dolor neuropático

Es casado por una patología o lesión, las manifestaciones clínicas se enfocan en el dolor evocado es decir la hipersensibilidad dependiente del estímulo y el dolores cuentan signos clínicos pueden ser continuos o constantes y el estímulo inicial después de que se desarrolle la lesión en el sistema somatosensorial está asociado por lo general con el dolor nociceptivo agudo, el mismo puede volverse crónico y activar mecanismos en el sistema nervioso central y periférico que conllevan a que se desarrolle el dolor neuropático (Villaroel Espejo, 2020).

Epilepsia

Está indicado en adultos en el tratamiento combinado de las crisis parciales con o sin generalización secundaria. El tratamiento puede iniciar con una dosis de 150 mg al día, que se puede administrar dividida en dos o tres tomas. En función de la respuesta y tolerabilidad individual de cada paciente, la dosis se puede incrementar a 300 mg al día después de una semana (Villaroel Espejo, 2020).

Trastorno de ansiedad generalizada



Está indicada en el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada en adultos. El rango de dosis es de 150 a 600 mg al día, dividiendo su
Se debe reevaluar de forma periódica la necesidad del tratamiento (Villaroel Espejo, 2020).

Fibromialgia

Por lo general, solo ofrece alivio del dolor a una minoría de personas con esta afección y no llega a funcionar en todas. Este tratamiento brinda un beneficio moderado sustancial para el dolor a un 10 % más de personas y la reducción del dolor se acompaña de mejorías en otros síntomas. Así mismo, se extiende a una mejora importante en la calidad de vida, la función y la capacidad para trabajar (CIM,2022).

Precauciones

Reacciones de sensibilidad

Se presenta angioedema, incluidos casos potencialmente mortales con compromiso respiratorio que requieren tratamiento de emergencia, en pacientes que reciben terapia inicial y crónica con pregabalina. Los pacientes que reciben medicamentos concomitantes asociados con angioedema pueden tener un mayor riesgo de desarrollar angioedema (CIM, 2022).

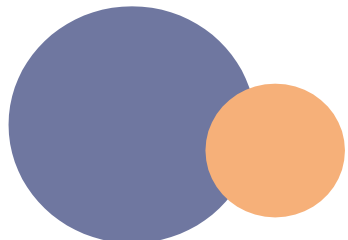
Interrupción de la terapia

Existe la posibilidad de que aumente la frecuencia de las convulsiones cuando se suspende abruptamente el tratamiento con pregabalina. La interrupción abrupta rápida asocia con síntomas sugestivos de dependencia física como, insomnio, náuseas, dolor de cabeza, ansiedad, hiperhidrosis y diarrea (CIM, 2022).

Interacciones

Debido a que la Pregabalina se excreta principalmente inalterada en orina, la misma experimenta un metabolismo insignificante en humanos, por esta razón, no inhibe el metabolismo de fármacos in vitro y, no se llega a unir a proteínas plasmáticas, por esta razón, no hay mucha probabilidad de que se produzca.

Cabe destacar que no han existido interacciones farmacocinéticas entre Pregabalina y fenitoína, carbamazepina, ácido valproico, lamotrigina, gabapentina,lorazepam, y que la administración junto a anticonceptivos orales, así mismo, no llega a influir en la farmacocinética, ni equilibrio de ninguna (IQB, 2014).



Control de calidad

Conceptualidad

Se denomina control de calidad al conjunto de actividades ejecutivas que se dan para la verificación continua de un proceso, el cual garantice que el mismo tenga un resultado óptimo. En cuanto al proceso de manufactura de preparados farmacéuticos, este debe cumplir y ser ejecutado correctamente siguiendo los lineamientos y normativas respectivas para la obtención de productos de calidad, eficaces y seguros (Rivera Castaño, 2018).

Importancia

Su importancia radica en que, al ser parte de un proceso mediante los diversos tipos de análisis ejecutados, se obtendrá la comprobación si un producto cumple o no cumple con los requisitos legales pronunciados por el fabricante y con los parámetros de los productos farmacéuticos, en este sentido, el control de calidad permitirá evaluar la eficiencia de los productos, la detección de errores y la corrección de ellos (Rivera Castaño, 2018).

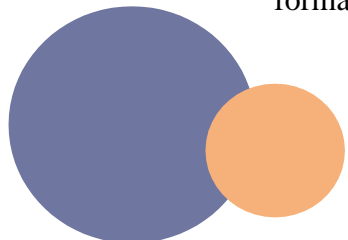
Calidad en medicamentos

En lo que respecta a las garantías de calidad de la industria química y farmacéutica, tanto los fabricantes de medicamentos genéricos como los de medicamentos de referencia están sometidos a los mismos requerimientos.

Deben cumplir las estrictas normas de correcta fabricación, la autorización e inspección por parte de las autoridades, y la aportación de garantías reguladas para materias primas, y los procesos de fabricación (Rivera Castaño, 2018).

Hay algunos requisitos básicos que se evalúan en cada uno de los apartados de la documentación química, farmacéutica y biológica del registro, tanto de medicamentos genéricos como los de marca y entre ellos están: (Rivera Castaño, 2018).

- Una formulación adecuada de acuerdo con las características del principio activo y de la forma farmacéutica en lo que se refiere al contenido de principio activo.



- Un control de calidad cuya desviación sea mayor no sería aceptable para supuesta en el mercado.
- Proceso de elaboración reproducible.
- Una calidad adecuada y constante de los materiales de partida
- Un método de control de producto terminado válido para detectar cualquier desviación de las especificaciones exigidas.
- Estudios de estabilidad adecuadamente diseñados
- Plazo de validez, cuando el medicamento se encuentre en condiciones de conservación adecuadas (Rivera Castaño, 2018).

Ensayos o parámetros de control de calidad

Dureza

Este parámetro es una característica importante en la fabricación de formulaciones de dosis sólidas, que afecta la unión y la integridad de la forma final y su capacidad para resistir las tensiones de la producción, el empaque y el transporte. Ya que, un resultado incorrecto de dureza afecta aún más las propiedades de disolución de la tableta, y esto da como consecuencia que lo que llegue a liberar los ingredientes farmacéuticos activos demasiado rápido o lento (Scanco, 2018).

Desintegración

Este parámetro permite comprobar si las tabletas se desintegran dentro del tiempo establecido cuando se las coloca en un medio líquido con las condiciones establecidas, cabe recalcar que el tiempo de desintegración indicado, no debe de superar los 30 minutos y que dicha prueba, no implica la disolución completa de la unidad, ni de el ingrediente activo (Saavedra et al., 2021).

Uniformidad de dosis

Para empezar, en la uniformidad de las unidades de dosificación, cada unidad en un lote debe tener un contenido de fármaco dentro de un intervalo estrecho alrededor de la cantidad declarada. Por lo general, las unidades de dosificación se definen como formas farmacéuticas que contienen una única dosis o parte de una dosis de un fármaco en cada unidad.

Por tal razón, estos requisitos son aplicables a cada fármaco, incluyendo unidades de dosificación que contengan uno o más fármacos. La uniformidad de dosificación se puede demostrar mediante dos métodos: uniformidad de contenido (UC) o variación de peso (VP) (USP 41, 2018).

Tabla II Aplicación de las Pruebas de Uniformidad de Contenido (UC) y variación de Peso (VP) para Formas Farmacéuticas.

Forma farmacéutica	Tipo	Subtipo	Dosis y proporción de fármaco	
			≥ 25 mg y ≥ 25%	≤ 25 mg o ≤ 25%
Tabletas	Sin cubierta		VP	UC
	Recubiertas	Película	VP	UC
		Otras	UC	UC
Cápsulas	Duras		VP	UC
		Suspensión, emulsión o gel	UC	UC
	Blandas	Soluciones	VP	VP
Sólidos en envases unitarios	Componente único		VP	VP
	Varios componentes	Solución liofilizada en envase final	VP	VP
		Otros	UC	UC
Soluciones en envases de dosis única y en cápsulas blandas			VP	VP
Otros			UC	UC

Fuente: (USP 41, 2018)

Uniformidad de contenido

Se aplica principalmente a tabletas, con el fin de medir el grado de variabilidad en el proceso de manufactura del fármaco. En términos generales se aplica a los medicamentos en los que el contenido de principio activo es menor a 25 mg, o en aquellos casos en los que la cantidad de principio activo representa menos del 25% del tamaño total de la dosis en cuanto a su peso. En dicho proceso, se debe de seleccionar menos de 30 unidades y proceder según se indica a continuación para cada forma farmacéutica especificada (USP 41, 2018).

Variación de peso

Para determinar la variación de peso, se debe determinar la valoración del o los fármacos en una muestra representativa para el lote. El proceso consiste en pesar con exactitud 10 comprimidos individualmente, cabe recalcar que este ensayo es para comprimidos no recubiertos o con cubierta fílmica que contengan 25 mg o más de un principio activo correspondiente a 25 % (USP 41, 2018).

Friabilidad

Esta prueba consiste en colocar las tabletas a girar en un cilindro rotatorio con el objetivo de determinar la resistencia a las desportilladuras y la abrasión de la superficie; por lo general, se realiza una vez y si constan tabletas agrietadas, segmentadas o rotas no pasa la prueba, es decir, que no cumple con el parámetro. Así mismo, el porcentaje de pérdida luego de dicha rotación es de no más del 1% del peso de las tabletas (Saavedra et al., 2021).

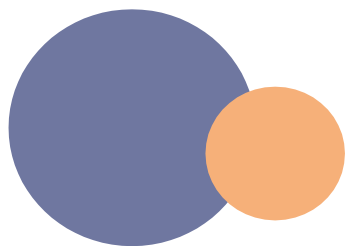
Valoración de principio activo

Los comprimidos de Pregabalina contienen no menos del 90% y no más del 110% de la cantidad declarada de Pregabalina (C₈H₁₇NO₂). Para este medicamento se indica el método HPLC, acoplado a un detector de luz ultravioleta visible UV-VIS. (USP 41, 2018).

Esta cuantificación, permitirá arrojar resultados gráficos que permiten la identificación y cuantificación específica del principio activo (Pregabalina) y seguridad y confiabilidad de lo obtenido (USP 41, 2018).

Prueba de disolución

La disolución *in vitro* es una prueba importante para las distintas formas farmacéuticas sólidas, ya que permite predecir los perfiles de liberación de fármacos *in vivo* durante el desarrollo del medicamento y así mismo, evaluar la uniformidad entre lotes, con el fin de garantizar la calidad de los medicamentos. Por otro lado, permite aprobar el cumplimiento de los requisitos de disolución. A continuación, se indican los aparatos más usados en este proceso (USP 41, 2018).



Aparato 1: Aparato con Canastilla

El aparato consta de: un vaso, con o sin tapa, de vidrio u otro material inerte y transparente; 1 un motor; un eje propulsor metálico y una canastilla cilíndrica. El vaso se encuentra sumergido en un baño de agua adecuado. Durante la prueba, el baño de agua debe de mantenerla temperatura en el interior del vaso a $37 \pm 0,5^\circ$. Así mismo, la unidad de dosificación se coloca en una canastilla seca y la que debe de tener el fondo interno del vaso y el fondo de la canastilla es de a 25 ± 2 mm (USP41, 2018).

Aparato 2: Aparato con Paleta

El siguiente aparato presenta una línea central vertical del aspa alineada con el eje propulsor, por esta razón, el extremo inferior del aspa se encuentra equilibrado con el extremo inferior del eje propulsor. Cabe destacar que, la distancia del fondo interno del vaso y el borde inferior del aspa se debe de mantener a 25 ± 2 mm (USP41, 2018).

Criterios de aceptación

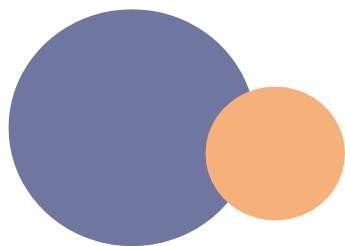
Los criterios de aceptación determinan los errores analíticos y variaciones inevitables durante la fabricación y preparación magistral, además, del deterioro, mediante un rango aceptable en condiciones prácticas (USP 41, 2018).

Estos criterios se basan en parámetros de calidad que se deben de cumplir paracada preparado magistral, a partir de fármacos e ingredientes a granel de acuerdo.Teniendo en cuenta los procedimientos establecidos, las normas y principios de buenas prácticas de preparación con el fin de determinar calidad farmacéutica (USP 41, 2018).

Criterios de aceptación para formas farmacéuticas de liberación inmediata

Los comprimidos de pregabalina pertenecen al grupo de formas farmacéuticas de liberación inmediata y deben de considerarse de la siguiente manera:

El criterio de aceptación en la prueba de disolución es una función Q, expresada como la cantidad disuelta de fármaco, en porcentaje de la cantidad declarada con un tiempo específico.



Es muy importante saber que no se aceptan valores Q que superan el 80% debido a que, tienen que cumplir los intervalos de valoración y la uniformidad del contenido (USP 41, 2018). En cuanto a lo anterior, la prueba de disolución se da en tres etapas, en la primera etapa S1, se analizan seis comprimidos, por lo tanto, cada uno de ellos, debe tener una cantidad $Q + 5\%$ disuelta en un tiempo indicado, que según indica la USP, es de 30 minutos (USP 41, 2018).

Una vez, realizada la primera etapa S1, si el valor Q, no cumple con el criterio se pasa a analizar 6 comprimidos más, es decir se trabaja con la etapa S2. Esta etapa indica que el promedio de los 12 comprimidos tiene que ser igual o mayor que el valor Q (80%), además de que ninguno debe tener un valor menor a $Q - 15\%$ (65%) (USP 41, 2018).

Por último, si en las dos etapas anterior no se cumple con el criterio, se realiza la etapa S3, la cual, consiste en analizar 12 comprimidos adicionales, y en este proceso, el promedio de los 24 tiene que ser igual o mayor que el valor Q (80%). Y cabe destacar que, se suman dos criterios adicionales, el primero indica que, no más de 2 comprimidos tienen un valor menor que $Q - 15\%$ (65%) y el segundo que, ninguna de ellos debe de tener un valor menor que $Q - 25\%$ disuelto (55%) (USP 41, 2018).

Tabla III Criterios de aceptación para ensayo de disolución.

ETAPA	N° DE UNIDADES ANALITICAS	CRITERIOS DE ACEPTACIÓN
S1	6	Ninguna unidad es menor que $Q + 5\%$.
S2	6	El promedio de 12 U (S1+S2) es $S2 \geq Q$ y ninguna unidad $< Q - 15\%$.

S3	12	El promedio de 24 U (S1 +S2 + S3) es $\geq Q$, no más de 2 unidades son $< Q - 15\%$ y ninguna unidad es $< Q - 25\%$
-----------	-----------	--

Fuente: (USP 41, 2018)

Principios de la HPLC

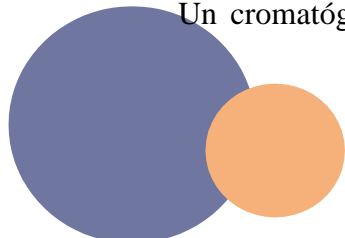
La HPLC es uno de los tantos métodos de cromatografía para la separación y análisis de los componentes químicos de una mezcla. Básicamente, en este método participan la fase móvil, la fase estacionaria y la muestra de interés. La fase móvil es líquida y su función es llevar la muestra a través de la fase estacionaria, que puede ser sólida o una película líquida soportada en un sólido inerte. Las distintas fuerzas químicas y físicas que actúan entre la mezcla a analizar y las dos fases determinan la retención y separación de cada uno de los componentes de la mezcla (Ospina & Hernández, 2018).

Los componentes con mayor afinidad con la fase estacionaria se desplazarán con menor velocidad que aquellos que presentan menor afinidad. Estas diferencias de velocidades dan origen a la separación de los componentes. Las principales fuerzas que actúan en las moléculas son (Ospina & Hernández, 2018).

- Las fuerzas de dispersión de London
- Las interacciones dipolo
- Las interacciones por puente de hidrógeno
- Interacciones dieléctricas
- Interacciones electrostáticas.

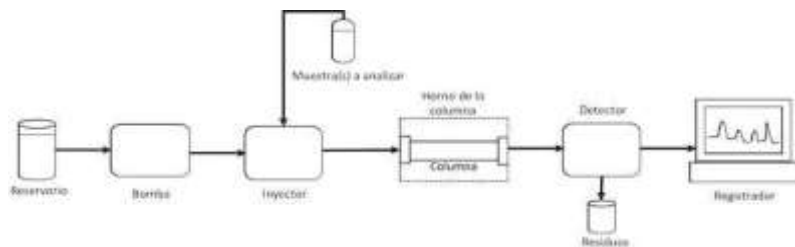
Componentes del sistema HPLC

Un cromatógrafo líquido de alto rendimiento opera generalmente con cinco instrumentos:



reservorio, bomba, inyector, horno (columna), detector y registrador (Ospina & Hernández, 2018).

FIGURA 2 Diagrama básico de un cromatógrafo líquido de alto rendimiento.



Fuente: (Ospina & Hernández, 2018)

En el reservorio se encuentra la fase móvil. Esta fase consiste en una mezcla de sustancias polares y no polares que varían en concentración dependiendo de la muestra que se quiere analizar, la cual debe estar filtrada para evitar obstrucciones por posible material particulado (Ospina & Hernández, 2018).

La bomba

La bomba, se encarga de succionar la fase móvil del reservorio para hacerla fluir por todo el sistema a una velocidad precisa y constante. Aquí normalmente operan hasta 6000 psi, dependiendo de factores como tiempo, tamaño de la columna, composición de la fase móvil y flujo deseado. Se inyecta usualmente un volumen que varía entre 5 μ L y 5 mL (Ospina & Hernández, 2018).

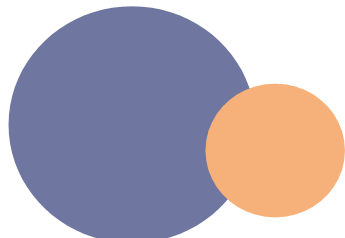
El inyector

El inyector puede ser automático o manual, por lo general el sistema de inyección automático permite que la muestra sea introducida a la fase móvil presurizada de raramente empleados (Ospina & Hernández, 2018).

El horno

Este se encarga de regular y mantener la temperatura dentro de la columna, ya que esta influye directamente en la retención y selectividad de la misma (Ospina & Hernández, 2018).

La columna



La columna está fabricada generalmente en acero inoxidable, tiene una longitud de 50 a 300 mm y está rellena de la fase estacionaria; además, su tamaño de partícula está entre 3 a 10 μm . Las variaciones de estas dimensiones y materiales determinan la resolución, eficiencia, velocidad y vida útil de la columna (Ospina & Hernández, 2018).

El detector

El detector, ubicado al final de la columna, es el encargado de captar los cambios en los efluentes de la columna y convertirlos en señales eléctricas, las cuales son recibidas por el registrador. Los detectores se pueden clasificar en dos grandes grupos: selectivos, como los detectores de fluorescencia, que miden una propiedad física o química propia de los solutos presentes en la mezcla y universales, que miden una propiedad física específica del eluyente (Ospina & Hernández, 2018).

Finalmente, el registrador recolecta y procesa las señales recibidas del convertidor y los plasma en un cromatograma para su posterior lectura e interpretación (Ospina & Hernández, 2018).

CAPITULO III MATERIALES Y MÉTODOS

Tipo de Investigación

El presente trabajo de investigación es un estudio de tipo descriptivo, experimental y comparativo. Además, presenta un enfoque cuantitativo.

Equipos, Aparatos, Materiales y Reactivos

Equipos

- Balanza analítica con exactitud 0,1 mg (Mettler Toledo AM100)
- Sistema HPLC, con detector espectrofotométrico UV-VIS
- Baño ultrasónico
- Potenciómetro (Thermo Scientific Orion Versastar)
- Equipo para filtración por membrana (Filtro 0,22 μm o 0,45 μm)

- Disolutor (Erweka DT 6)
- Desintegrador (desintegrador BJ-2)
- Friabilizador (Erweka TA)

Aparatos

- Canastilla (Aparato I)
- Agitador magnético
- Vernier Mitutoyo digimatic caliper

Materiales

- Matraces aforados de 10 ml
- Matraces aforados de 50 ml
- Matraces aforados de 100 ml
- Probetas de 1000ml
- Filtros de jeringa MILLEX-HV Membrana PVDF 0.45 μm MERCKMILLIPORE
- Espátula

Reactivos

- Agua (H₂O) grado HPLC.
- Acetonitrilo (CH₃CN).
- Fosfato monobásico de potasio (KH₂PO₄).
- Hidróxido de Potasio 10% (KOH)
- Pregabalina ER (C₈H₁₇NO₂).

Muestra

Los comprimidos de Pregabalina 75 mg, disponibles, fueron adquiridos en las farmacias de la ciudad de Guayaquil. Los estudios se realizan con tres lotes de origen genérico de una misma casa comercial, en este trabajo los lotes serán "A", "B" y "C", y lotes del medicamento innovador, como "I". Todas las muestras adquiridas se encuentran dentro del periodo de vida útil, registro sanitario y número de lote.

Las muestras para analizar son 3 lotes diferentes de los siguientes comprimidos:

- Comprimidos de Pregabalina 75 mg genéricos.
- Comprimidos de Pregabalina 75 mg de marca.



FIGURA 3 Comprimidos de prestat

Fuente: Autoras



FIGURA 4 Prestat-Pregabalina 75 mg-

Fuente: Autoras

Todos los ensayos fueron realizados siguiendo los métodos descritos en la USP-41/NF33, previa validación de algunos parámetros. Las comparaciones se realizaron frente a un estándar de Pregabalina USP.

Metodología Experimental:

Análisis de parámetros de control

Tabla IV Parámetros de control

CARACTERÍSTICAS	PARÁMETROS
-----------------	------------

Organoléptico	Aspecto Olor Color Forma
Físicas	Peso promedio Desintegración Friabilidad Dureza
Químicas	Valoración del P. A Ensayo de disolución Uniformidad de dosis

Fuente: Autoras

Análisis parámetros organolépticos.

Para este parámetro se analizó las características perceptibles, tales como, aspecto, color, olor, y si presenta biselados o impresiones.

Análisis parámetros físicos.

Peso promedio

Para el análisis de peso promedio se procedió a pesar de manera individual 10 comprimidos de Pregabalina 75 mg, en el cual se utilizó la balanza analítica para el proceso y se registró los datos obtenidos con la debida aplicación de los cálculos.

Desintegración

En el desarrollo de este parámetro se tomaron seis comprimidos y se los agregón cada una de las canastillas de desintegración que tiene el equipo. Luego, se determinó el tiempo que tardan en desintegrarse y se realizó el cálculo promedio de desintegración.

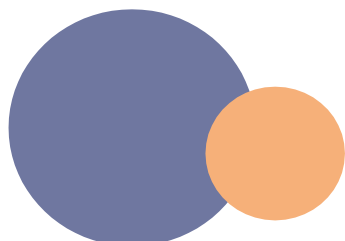




FIGURA 5 Desintegrador BJ-2

Fuente: Autoras

Condiciones analíticas:

Volumen: 800ml

Temperatura: 37+/- 0,5 °C

Tiempo: < 30 min

Friabilidad

Se evaluó cada lote con una cantidad de 10 comprimidos/lote pesados previamente y colocados en el tambor del friabilizador Erweka TA, se giró el tambor 100 veces (4 minutos), se los retiró y se procedió a quitar el polvo suelto de los comprimidos, después se observó si existen o no roturas, para luego, volverlos a pesar con exactitud. Entonces, hay que tener en cuenta que, si la pérdida de peso fue mayor a 1%, el ensayo debe repetirse dos veces y se calculó el promedio de las tres determinaciones. La siguiente fórmula se utilizó para determinar el resultado:

Formula: $\text{Peso inicial} - \text{Peso final} / \text{Peso inicial} * 100\%$

Especificación: no más de 1.0%



FIGURA 6 Friabilizador Erweka TA

Fuente: Autoras

Dureza

Para el siguiente parámetro, se colocaron 10 comprimidos en el durómetro Pharmatest PTB 111, de forma correcta entre las dos mordazas ajustándolas y se procedió a mover el brazo del durómetro aplicando así la fuerza requerida para que estas exploten y demostrar la dureza de la misma.



FIGURA 7 Durómetro Pharmatest PTB 111

Fuente: Autoras

Análisis parámetros Químicos.

Valoración del principio activo

Condiciones analíticas

- Detector espectrofotométrico UV-VIS: 210nm.
- **Columna:** (L7) RP-8, 250mm-4,6 (5 μ m)
- **Velocidad de flujo (Vf):** 1,2 mL/min (Régimen isocrático).
- Volumen de inyección (Vi): 50 μ L.
- **Temperatura de horno de columnas (T):** 25°C.

Solución de Fosfato monobásico de potasio: Se pesó 1.2 g de Fosfato monobásico de potasio y se trasvasó cuantitativamente a un matraz aforado de 1000 mL, se añadió aprox. 850 mL de agua HPLC, se agito hasta solución completa, luego se ajustó el pH a 6.9 con Hidróxido de potasio al 10% y se aforo con agua HPLC.

Fase móvil: Acetonitrilo: Solución amortiguadora (94:6)

Medio para Disolución: Fosfato monobásico de potasio pH 6,8 (pesar 7,2 g de Fosfato monobásico de potasio en 6L de agua).

Preparación del Estándar.

Se pesaron 30 mg de Pregabalina ER, luego se trasvasó cuantitativamente a unmatraz volumétrico de 10 ml. Se añadió aproximadamente 5ml de buffer y se agitóhasta completar dilución. Después se enraso el matraz volumétrico con buffer y se mezcló para homogenizar, se tomó un volumen aproximado de 5mL de esta solucióny se filtró por membrana de 0,45 ó 0,2 μm , descartando los primeros 2mL. Posteriormente, se inyectó en el HPLC 50 μL de la solución.

Preparación de la Muestra.

Nota: Los comprimidos de Pregabalina contienen no menos del 90% y no más del 110% de la cantidad declarada de Pregabalina ($\text{C}_8\text{H}_{17}\text{NO}_2$).

Se pesó en la balanza analítica 20 comprimidos recubiertos de lote A individualmente para obtener el peso promedio. Se transfirió el peso de un comprimido que contiene aproximadamente 75 mg de Pregabalina a un matraz aforado de 25mL.

Se añadió 15 ml del buffer, y se sónico durante 15 min, luego, se dejó en reposo la muestra a temperatura ambiente aprox. (25 °C). y se enraso el matraz volumétrico con buffer mezclando para homogenizar. Cabe destacar que, se tomó un volumen aproximado de 10 mL y se filtró por membrana de 0,45 μm ó 0,2 μm , descartando los primeros 5 mL. Posteriormente se inyectó en HPLC 50 μL de la solución muestra.

Ensayo de disolución Condiciones analíticas

Aparato USP 1: 50 rpm.

Medio de disolución: Fosfato monobásico de potasio pH 6,8 (pesar 7,2g de Fosfato monobásico de potasio en 6L de agua).

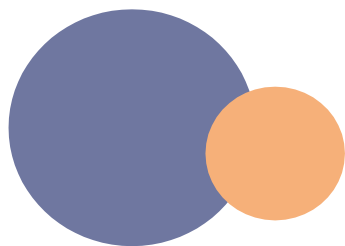
Volumen: 900mL.

Temperatura: 37 +/- 0,5 °C.

Tiempo: 20 minutos.

Método: HPLC

Preparación del Estándar



Para este procedimiento se pesó con exactitud en la balanza analítica aproximadamente 20.8 mg de Pregabalina Er y se trasvasó a un matraz volumétrico de 25ml, añadiendo aproximadamente 15ml del medio de disolución al matraz, luego, se agitó y sonicó hasta completar dilución. Posteriormente, se enrasó el matraz volumétrico con medio y se mezcló para homogenizar.

Por consiguiente, se tomó una alícuota de 1 mL y se trasvasó a un matraz de 10mL, luego, se enrasó el matraz volumétrico con medio y se mezcló para homogenizar. Después, se tomó un volumen aproximado de 10mL de esta solución y se filtró por membrana de 0,45 ó 0,2 μm , descartando los primeros 5mL, procediendo a inyectar en HPLC 100 μL de la solución.

Preparación de la muestra

Para empezar, se pesó en la balanza analítica 20 comprimidos de Pregabalina 75mg individualmente y se obtuvo el peso promedio. Una vez que se cumplió el tiempo del ensayo de disolución, se tomó un volumen aproximado de 10mL de esta solución y se filtró por membrana de 0,45 ó 0,2 μm , descartando los primeros 5mL. Posteriormente, se inyectó en HPLC 100 μL de la solución.

Cabe destacar que no menos del 80% (Q) de la cantidad declarada de Pregabalina se disuelven en 20 minutos.



FIGURA 8 Ensayo de disolución (Erweka DT 6)

Fuente: Autoras

Uniformidad de dosis

Este parámetro se realizó según lo indica la USP 41, mediante el método de Variación de peso, para lo cual, se pesaron con exactitud 10 comprimidos individualmente calculando el contenido, y se relacionó con los resultados de la valoración del principio activo, cabe recalcar que se usa la

siguiente ecuación:

$$Xi = Wi x \frac{A}{W}$$

Dónde:

Xi: cantidad de Pregabalina Wi: peso/unidad

A: contenido de Pregabalina obtenido en la valoración %W: peso promedio

Luego, se calcula el valor de aceptación (AV), establecido por la USP, si el promedio del porcentaje es ≥ 101.5 usar la siguiente formula: $AV = \bar{x} - 101.5 + ks$

Dónde:

\bar{x} : Promedio en porcentaje de los contenidos individuales.

k: Constante de aceptabilidad: n=10, entonces k=2.4; si n=30, entonces k=2

s : Desviación estándar de las muestras.

$$[1 - (0.01)(L2)]M$$

$$[1 + (0.01)(L2)]M$$

Entonces, el criterio de aceptación se cumple si el valor de aceptación de las primeras 10 unidades es \leq a L1% (L1=15). Si el valor de aceptación es $>$ a L1% analizar las siguientes 20 unidades y calcular el valor de aceptación. Se cumple con los requisitos si el valor de aceptación final de las 30 unidades de dosificación es \leq a L1%, y si el contenido individual de ninguna unidad de dosificación es menor de, ni mayor de, L2=25.

CAPITULO IV: RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Resultados

Análisis de parámetros organolépticos

Tabla V Descripción del aspecto de los comprimidos en estudio.

Comprimidos del laboratorio innovador	Comprimidos genéricos
---------------------------------------	-----------------------

Comprimido redondo, blanco, biconvexo, ranurado en una cara, cara posterior lisa, cara anterior ranurada, olor característico y libre de partículas extrañas.	Comprimido de color azul de forma rectangular, ranurado en ambos la dos formando 3 compartimentos, olor característico, libre de partículas extrañas.
---	---

Fuente: Autoras

Análisis de parámetros físicos

Peso promedio

Tabla VI Promedio de peso de los comprimidos del medicamento innovador y de los genéricos de comparación de pregabalina 75 mg

	Innovador	Genérico		
Muestras	“I”	“A”	“B”	“C”
Peso promedio	353,00 mg	323,57 mg	321,70 mg	322,36 mg

Fuente: Autoras

En la tabla VI se da a conocer los resultados obtenidos de la determinación del peso promedio del medicamento innovador y sus lotes genéricos. En cuanto a los 3 lotes del medicamento genérico “A”, “B” y “C”, se presentó resultados muy cercanos, mientras que el del innovador “I” difiere un poco de dichos resultados debido a la formulación empleada para el mismo, sus características físicas y la cantidad de excipientes que se empleó para su

fabricación.

Desintegración

Tabla VII Resultados de los promedios de los valores de desintegración de los comprimidos del medicamento innovador y de los genéricos de comparación de pregabalina 75 mg

	Innovador	Genérico		
Muestras	“I”	“A”	“B”	“C”
	Minutos (´) segundos (´´)			
1	4´22”	4´57”	4´21”	4´58”
2	4´45”	5´37”	5´01”	5´29”
3	4´36”	5´45”	5´02”	6´35”
4	5´06”	5´29”	4´48”	6´26”
5	4´12”	5´27”	4´35”	7´01”
6	4´40”	5´22”	4´27”	7´25”
Promedio	4´44”	5´20	4´55”	6´12”

Fuente: Autoras

En la tabla VII se puede observar los resultados del análisis de desintegración presentado al medicamento Pregabalina 75 mg, genérico y de marca. En efecto, el tiempo de desintegración de los lotes genéricos, “A”, “B” y “C” presentaron diferencias un poco significativas entre lotes y respecto al tiempo del innovador “I”, destacando que se encuentran dentro de las especificaciones internas establecidas por el laboratorio y la USP 41, es decir, en un tiempo menor a 30 minutos en agua.

Friabilidad

Tabla VIII Promedio de valores de friabilidad de los comprimidos del medicamento innovador y de los genéricos de comparación de pregabalina 75mg

	Innovador	Genérico		
Muestras	“I”	“A”	“B”	“C”

Peso inicial (g)	3,525 g	3,528 g	3,528 g	3,526 g
Peso final (g)	3,523 g	3,524 g	3,522 g	3,522 g
Resultado (%)	0,056%	0,113 %	0,170%	0,113%

Fuente: Autoras

En la tabla VIII se puede observar los resultados del análisis de Friabilidad presentados al medicamento Pregabalina 75 mg, de sus lotes genéricos, “A”, “B” y “C” y del innovador “I”. Si bien es cierto, los valores obtenidos fueron satisfactorios y cumplieron con el parámetro de calidad establecido por la USP 41, el cual indica que los valores deben estar por debajo del 1.0% mediante la aplicación de la fórmula establecida.

IV. 1.2.3 Dureza

Tabla IX Promedio de valores de dureza de los comprimidos del medicamento innovador y de los genéricos de comparación de pregabalina 75 mg

Muestras	Innovador	Genérico		
	“I”	“A”	“B”	“C”
	kgF	kgF	kgF	kgF
1	9,7	12,8	9,8	9,5
2	8,5	12,3	9,6	11,8
3	8,7	13,4	8,4	10,9
4	9,0	11,8	8,7	11,6
5	9,3	10,9	9,2	13,5
6	8,5	11,7	7,2	13,6
7	8,7	13,5	10,1	13,2
8	8,6	12,9	9,6	12,7
9	8,9	10,8	8,4	12,8
10	9,2	9,6	9,1	10,4
Promedio	8,91	12,0	10,0	12,0

Fuente: Autoras

En la tabla IX se presentan los resultados que se obtuvieron en el análisis de dureza empleado al medicamento Pregabalina 75 mg; cabe recalcar que sus lotes genéricos “A”, “B” y “C” presentaron valores muy similares, pero si se diferencian a los resultados del Innovador “I”, lo cual se da debido a la cantidad o composición de los excipientes y a las especificaciones internas que llegue a presentar cada laboratorio farmacéutico.

Análisis de parámetros químicos

Valoración de principio activo

Tabla X Promedio de concentración de principio activo de los comprimidos del medicamento innovador y de los genéricos de comparación de Pregabalina 75mg

Muestras	Innovador	Genérico		
	“I”	“A”	“B”	“C”
1	103,59%	99,58%	101,88%	101,86
2	104,83%	101,23%	100,75%	101,62
3	98,47%	100,79%	101,69%	102,45
Promedio	102,30%	100,79%	101,44%	101,98%

Fuente: Autoras

En la tabla X se puede observar los resultados obtenidos de la Valoración del principio activo Pregabalina 75 mg, para sus lotes genéricos, “A”, “B” y “C” y del innovador “I”. Cabe considerar que, los valores obtenidos se encuentran dentro de las especificaciones establecidas; si bien es cierto, los valores obtenidos fueron satisfactorios y cumplieron con el parámetro de calidad establecido por la USP 41, el cual indica que el porcentaje indicado es de 90 a 110 %.

Ensayo de disolución

Tabla XI Promedio de valores de disolución de los comprimidos del medicamento innovador y de los genéricos de comparación de pregabalina 75mg

Muestras	Innovador	Genérico		
	“I”	“A”	“B”	“C”
1	97,47%	97,75%	105,64%	93,69%
2	94,51%	98,30%	107,99%	90,36%
3	94,77%	99,74%	104,84%	90,80%
4	89,86%	92,45%	106,74%	90,67%
5	91,29%	99,74%	99,72%	90,34%
6	91,04%	89,31%	103,89%	95,67%
Promedio	93,16%	96,22%	104,80%	91,92%

Fuente: Autoras

En la tabla XI se presentan los resultados obtenidos del ensayo de disolución empleado al medicamento Pregabalina 75 mg para su versión genérica y de marca. En donde, sus lotes genéricos “A”, “B” y “C” presentaron resultados satisfactorios, al igual que el lote innovador “I”; cabe destacar que la referencia del laboratorio interno es que no menos del 80% (Q) de la cantidad declarada de Pregabalina se disuelve en 20 minutos y que en el ensayo de disolución ningún lote presentó inconvenientes en cuanto a su disolución en el medio, así como lo indican los valores, los cuales cumplen con el criterio aceptación en la etapa S1.

Uniformidad de dosis

Tabla XII Resultados de valores promedios de uniformidad de dosis por Variación de Peso

Muestras	Innovador	Genérico		
	“I”	“A”	“B”	“C”
1	102,15%	101,34%	101,75%	101,34%
2	102,73%	102,49%	100,73%	101,28%
3	102,44%	102,51%	101,35%	102,51%

4	102,15%	101,91%	102,29%	102,58%
5	101,86%	101,78%	101,86%	101,39%
6	102,15%	101,85%	101,13%	101,89%
7	102,15%	100,89%	102,46%	101,33%
8	102,44%	100,74%	100,58%	101,87%
9	102,15%	102,65%	101,37%	102,75%
10	102,73%	101,79%	100,89%	101,86%
Promedio	102,30%	100,79%	101,44%	101,98%
DS	0,281553	0,656662	0,640372	0,561604
AV	1,471218	0,865989	1,476893	1,827851

Fuente: Autores

En la tabla XII se puede observar los resultados obtenidos del ensayo de Uniformidad de dosis por variación de peso para el medicamento Pregabalina 75 mg, en cada uno de sus lotes genéricos, “A”, “B” y “C” y del innovador “I”. De tal forma, se cumple con lo establecido en la USP, ya que, el valor de aceptación de las primeras 10 unidades es \leq a L1% (L1=15).

Discusión

En cuanto, a los análisis realizados al comprimido Pregabalina 75 mg, para su versión genérica y de marca, los resultados obtenidos fueron satisfactorios, ya que cumplieron con los criterios establecidos para cada parámetro indicados por la USP41.

Si bien es cierto, existe una variación un poco significativa entre los lotes genéricos “A”, “B” y “C”, y su versión de marca con el lote “I”, dicha variación no influye en la calidad del medicamento, ya que, todos los lotes se encuentran dentro de las especificaciones establecidas. En comparación con el artículo realizado por Zaid et al. (2016), el cual indica que las versiones genéricas de un medicamento pueden variar en forma, empaque y excipientes, cuyos resultados dieron a conocer que las formulaciones investigadas tanto de marca, como genérica fueron bioequivalentes, presentando seguridad y eficacia terapéutica. Y así mismo, estas variaciones van a depender de la cantidad de excipientes utilizados en la formulación, de la técnica empleada por cada laboratorio, de su proceso de fabricación y manufactura.

Según lo anterior, los parámetros físicos como, peso promedio, desintegración, friabilidad y dureza, se encuentran dentro de los criterios y rangos establecidos por la USP 41, así mismo, los parámetros químicos de valoración de principio activo, ensayo de disolución y uniformidad de dosis, presentaron una significativa similitud entre lotes, y muy poca variación frente a la versión de marca; por consiguiente, ambos medicamentos son bioequivalentes.

En definitiva, los datos obtenidos en el trabajo experimental permitieron determinar que, si existe calidad y eficacia en los lotes de Pregabalina 75 mg, tanto para su versión genérica como de marca, lo cual, indica que son totalmente seguros para la población en general. Además, presentara muy buena información para futuras investigaciones, debido a la a la falta de estudios para el comprimido mencionado anteriormente.

CAPITULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Conclusiones

Gracias al análisis establecido, mediante los parámetros de control de calidad y según los resultados obtenidos para los comprimidos de Pregabalina 75 mg, con sus lotes genéricos “A”, “B” y “C”, y su versión de marca con el lote “T”, se puede concluir que:

- Los tres lotes de los comprimidos genéricos de Pregabalina 75 mg, elaboradas por un laboratorio farmacéutico ecuatoriano y su lote de marca, cumplen con los criterios y parámetros de control calidad fisicoquímicos, que se encuentran establecidos por la USP 41.
- Tras el análisis comparativo realizado a cada lote, se puede destacar que existe similitud de resultados entre sus lotes genéricos, y que hay muy poca variación frente a los resultados del lote de marca; cabe recalcar, que esta variación no influye en la calidad del medicamento, ya que, todos los lotes cumplen con los parámetros establecidos, son bioequivalentes, y presentaran la seguridad y eficacia para el público en general.

Recomendaciones

- Es importante destacar el uso de la Farmacopea de los Estados Unidos (USP), para los distintos análisis empleados, abarcando las técnicas y proceso que se disponen para obtener resultados óptimos en los procesos realizados.
- Así mismo, seguir los protocolos establecidos por cada laboratorio para la correcta manufactura del producto, y una buena obtención del producto terminado, la cual garantice eficacia y seguridad en lo que consumirá el público.
- Es importante aclarar, que para cada proceso se debe de utilizar equipos calibrados y que se encuentren en buen mantenimiento, ya que estos participan en los análisis y en la obtención de resultados, lo cual certifica quedichos resultados sean óptimos.

Referencias bibliográficas

- Agencia Española De Medicamentos y productos Sanitarios. (2019). *Ficha tecnicapregabalina alter 150 mg capsulas duras efg. Cima.*
https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/79804/FichaTecnica_79804.html#5-propiedades-farmacol-gicas
- Aranda, M., & Rosasco, M. A. (2019). La farmacia de los medicamentos genéricos.*Revista Colombiana de Ciencias Químico - Farmacéuticas.*
<https://doi.org/10.15446/rcciquifa.v48n2.82714>
- Arias, D. (2020, febrero). *Implicaciones de la exclusividad de las patentes farmacéuticas.*EUMED.<https://www.eumed.net/rev/caribe/2020/02/exclusividad-patentes-farmaceuticas.html>
- ASEFARMA. (2019). Diferencias entre medicamentos de marca y genéricos. *Especialistas en Compra Venta, Asesoría, Consultoría y Empleo para Farmacias - Asefarma.*<https://www.asefarma.com/blog-farmacia/diferencias-entre-medicamentos-de-marca-y-genericos>

- Bellorio, K. B., Oliveira, K., Arantes, R., Teixeira, L., Abreu, F., & Mundim, I. (2014). Estudio de bioequivalência entre duas formulações de Pregabalina 150 mg cápsulas em voluntários sadios. *Biblat*. <https://biblat.unam.mx/es/revista/rbm-revista-brasileira-de-medicina/articulo/estudo-de-bioequivalencia-entre-duas-formulacoes-de-pregabalina-150-mg-capsulas-em-voluntarios-sadios>
- Campos, L. M. (2017). *Medicamentos genéricos: su importancia económica en los sistemas públicos de salud y la necesidad de estudios in vitro para establecer su bioequivalencia*. *Revista Pensamiento Actual* -, 17(28), 108. <https://doi.org/10.15517/pa.v17i28.29549>
- Carretero Colomer, M. (2005). *Pregabalina*. *ELSEVIER*, 24(11), 123-126. <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-pdf-13082900>
- CIM. (2022). *PREGABALINA; recomendaciones de uso*. Centro de información de medicamentos. https://www.fbioyf.unr.edu.ar/evirtual/pluginfile.php/244880/mod_resource/content/1/Boletin%20CIM%20257%20-%20Pregabalina.pdf
- Criollo Campos, E., Monroy, A., & Pérez Ferrucho, O. (2019). *Comparación de un medicamento de referencia y un medicamento multifuente de pregabalina a través de perfiles de disolución para el tratamiento de la epilepsia*. <https://repository.udca.edu.co/handle/11158/1937?show=full&locale-attribute=en>
- Cruz Morelos, E. (2019). *Eficacia del uso preanestésico de pregabalina para el control del dolor posquirúrgico en cirugía mayor de urología*. *Cdigital*. <https://cdigital.uv.mx/bitstream/handle/1944/49242/CruzMorelosE.pdf?sequence=1>
- Daste Ramírez, C. (2015, marzo). *Control de Calidad en la Industria Farmacéutica*. [repositorio.puce.http://repositorio.puce.edu.ec/bitstream/handle/22000/8731/Control de Calidad en la Industria Farmacéutica.pdf?sequence=1](http://repositorio.puce.edu.ec/bitstream/handle/22000/8731/Control%20de%20Calidad%20en%20la%20Industria%20Farmaceutica.pdf?sequence=1)
- European Directorate for the quality of medicines and healthcare. (2023). *Pregabalin Fichas de Datos de Seguridad*. EDQM. Recuperado 14 de julio de 2023, de https://sds.edqm.eu/pdf/SDS/EDQM_201600751_1.0_SDS_ES.pdf?ref=1496397395
- Fikri Benbrahim, N. (2023). *Control de calidad en la industria farmacéutica en el contexto de la pandemia de COVID-19*. *Canal Biosanitario*. <https://www.inesem.es/revistadigital/biosanitario/control-de-calidad-en-la-industria-farmaceutica/>
- Instituto Nacional de Estadística y Censos. (2012). *Ficha técnica de productos químicos*. Sistema Integrado de Consultas de Clasificaciones y Nomenclaturas. Recuperado 14 de julio de 2023, de https://aplicaciones2.ecuadorencifras.gob.ec/SIN/co_quimico.php?id=35260.20.35#

- IQB. (2014). *Pregabalina en vademecum*. iqb.es.
<https://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/p072.htm>
- Lledó López, M. (2019). *Control de calidad de comprimidos genéricos*. Dspace.
<http://dspace.umh.es/bitstream/11000/7987/1/TFG%20Maria%20Lledó%20López.pdf>
- Mayo clinic. (2019, 12 septiembre). *Medicamentos anticonvulsivos: alivio del dolor neural*. Mayo Clinic.
<https://www.mayoclinic.org/es/diseases-conditions/peripheral-neuropathy/in-depth/pain-medications/art-20045004>
- Muñoz, M. (2021). *Diferencias entre medicamentos de marca y genéricos. Especialistas en Compra Venta, Asesoría, Consultoría y Empleo para Farmacias - Asefarma*.
<https://www.asefarma.com/blog-farmacia/diferencias-entre-medicamentos-de-marca-y-genericos>
- Normon. (2018, abril). *Medicamentos genéricos: ¿qué tienen en común y en qué se diferencian con los originales?*
 Recuperado 30 de julio de 2023, de <https://www.normon.es/articulo-blog/medicamentos-genericos-que-tienen-en-comun-y-en-que-se-diferencian-con-los-originales>
- Ospina, D. P., & Hernández, Y. M. (2018, 1 diciembre). *Principios básicos de la cromatografía líquida de alto rendimiento para la separación y análisis de mezclas*. Revista Semilleros: Formación Investigativa.
<https://repository.uamerica.edu.co/bitstream/20.500.11839/7731/1/6131978-2018-1-IQ.pdf>
- Pope, C. (2022). *Pregabalin: uses, dosage, side effects & warnings*. Drugs.com.
<https://www.drugs.com/pregabalin.html>
- Ríos, J. M. (2010). *Pregabalina, como opción terapéutica en el tratamiento del dolor neuropático periférico y otras neuralgias*. Revista Médico-Científica «Luz y Vida», 1(1), 27. <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=3646069>
- Rivera Castaño, M. (2018, junio). *Medicamentos genéricos*. Efaid. Recuperado 14 de julio de 2023, de <http://147.96.70.122/Web/TFG/TFG/Memoria/MARTA%20RIVERA%20CASTA%C3%91O.pdf>
- Romeo Prigo Álvarez, Dr. H., Campos Vasconcelos, N., & Alejandra Lorenzana, S. (2021). *Percepción y uso de medicamentos genéricos en médicos en formación de una universidad Mexicana*. *Revista Científica Ciencia Médica*, 24(1), 59-64.
<https://www.redalyc.org/journal/4260/426068430010/426068430010.pdf>
- Saavera, L. R. R., Julca, C. A. C., Aranda, L. A. C., & Plasencia, P. (2021). *Calidad biofarmacéutica*

- e intercambiabilidad de medicamento. *Ars Pharmaceutica (Internet)*, 62(3), 315-327.
<https://doi.org/10.30827/ars.v62i3.15917>
- Scanco. 2018, 19 agosto). *Medidores de fuerza de rotura de comprimidos / Analizador de textura / ScANco - equipos analíticos de laboratorio*. Scanco -Equipos analíticos de laboratorio.
<https://scancotec.com/productos/medidores-de-fuerza-de-rotura-de-comprimidos/#:~:text=La%20fuerza%20de%20rotura%20de,el%20empaquetado%20y%20el%20transporte.>
- U.S. Food and Drug Administration. (2018). Medicamentos genéricos: preguntas y respuestas. *FDA*. <https://www.fda.gov/drugs/generic-drugs/medicamentos-genericos-preguntas-y-respuestas#:~:text=Un%20medicamento%20gen%C3%A9rico%20es%20un,de%20rendimiento%20y%20uso%20previsto.>
- USP 41. (2018). The United States Pharmacopeial Convention. Vol. 1. United States.
- Velasco, M. (2014). Dolor neuropático. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 25(4), 625-634.
[https://doi.org/10.1016/s0716-8640\(14\)70083-5](https://doi.org/10.1016/s0716-8640(14)70083-5)
- Vite-Vera, F., & Párraga-Fernández, J. (2019). Análisis de la concentración de mercado del sector de elaboración de sustancias farmacéuticas en Ecuador. Período 2010-2017. *X-Pedientes Económicos*, 3(5), 6-16.
<http://portal.amelica.org/ameli/jatsRepo/392/3921924009/index.html>
- Villaroel Espejo, P. (2020). *Reporte de casos: manejo del dolor neuropático en pacientes oncológicos caninos mediante el uso de gabapentina y pregabalina en la clínica veterinaria*. UDLA. Dspace. <https://dspace.udla.edu.ec/bitstream/33000/12008/1/UDLA-EC-TMVZ-2020-12.pdf>
- Zaid, A. N., Kittana, N., Mousa, A., Ghazal, N., & Bustami, R. (2016). Bioequivalence assessment of two pregabalin capsules in healthy Mediterranean Arab volunteers. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*. <https://doi.org/10.5414/cp202552>

GLOSARIO

Analgésico: Son aquellos medicamentos capaces de suprimir o aliviar la sensación dolorosa.

Anticonvulsivo: Son medicinas que reducen o alivian los dolores de cabeza, musculares, artríticos o muchos otros achaques y dolores.

Bioequivalencia: Es una cualidad que demuestra que un medicamento es equivalente en términos de calidad, eficacia y seguridad en el paciente respecto a uno de referencia.

Comprimido: Es la forma farmacéutica sólida elaborada mediante la compresión de los ingredientes en polvo.

Control de calidad: Es una medida encaminada a mejorar y estandarizar los procesos con el fin de asegurar la calidad de los productos o servicios.

Criterios de aceptación: Determinan los errores analíticos y variaciones inevitables durante la fabricación y preparación magistral.

Cromatografía: Es un método de separación de mezclas complejas, que es ampliamente utilizado en diversas ramas de la ciencia.

Errores Analíticos: Son indicadores de la calidad analítica y su uso resulta básico dentro de cualquier sistema que pretenda brindar confianza en los resultados.

Estándar: Es una preparación que contiene una concentración conocida de un elemento específico o sustancia.

Excipientes: Es una sustancia inactiva que se mezcla con el principio activo para dar consistencia a los medicamentos.

Fabricación: Confección o elaboración de un producto a partir de la combinación de sus componentes, especialmente en serie y por medios mecánicos.

Farmacocinética: Es la acción del cuerpo sobre el fármaco e incluye absorción, distribución, metabolismo y excreción.

Fibromialgia: Es una afección crónica que causa dolor en todo el cuerpo, fatiga y otros síntomas.

Medicamento: Es una sustancia o preparado que tiene propiedades curativas o preventivas, se administra a las personas o a los animales.

Principio Activo: Es el componente de un medicamento o pesticida que posee actividad biológica.

MSc. PILAR ASUNCIÓN SOLEDISPA CAÑARTE



Química Farmacéutica, Doctor en Bioquímica y Farmacia, Máster en Química Farmacéutica en la universidad de la Habana - Cuba, Actualmente terminando un Doctorado en Ciencias Farmacéuticas. trabajó como analista de medicamentos en el Instituto Nacional de Higiene Leopoldo Izquieta Pérez por más de 20 años, presto servicios para la realización del pre y post registro sanitario, fue jefa de control y aseguramiento de la calidad en Industria Farmacéutica - Indunidas, comenzó su labor educativa en el 2014 en la Universidad de Guayaquil.

Mag. GLENDA MARCELA SARMIENTO TOMALÁ



Estudios obtenidos por la Universidad de Guayaquil (UG), Ecuador como: Diplomado Superior en Evaluación y Acreditación de Educación Superior". Magíster en Planificación, Evaluación y Acreditación de Educación Superior. En la Universidad de la Habana-Cuba realizó los siguientes estudios: Maestría en Farmacología, y actualmente se encuentra cursando, Doctorado en Ciencias Farmacéuticas. Su trayectoria laboral y cargos en la UG como: Analista de Gestión de Calidad en Programa Progeca-Bioterio, Coordinadora de la Unidad de Titulación.

Mag. FRANCISCA PATRICIA JIMÉNEZ GRANIZO



Química y Farmacéutica. Magister en Bioquímica Clínica. Docente, Investigadora Universidad de Guayaquil. Facultad de Ciencias Químicas - Guayaquil - Ecuador. Analista de Laboratorio.

Mag. GIOMARA MARGARITA QUIZHPE MONAR



Magíster en Procesamientos de Alimentos, Universidad de Agraria del Ecuador, Máster en Gestión de Proyectos por la Universidad Espíritu Santo, Diplomado en Innovación Educativa y Metacognición para el Aprendizaje, título Universidad de la Américas, Química y Farmacéutica graduada en la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad de Guayaquil. Inicia su vida profesional en el terreno de la Bioquímica Clínica, Hematología y Bacteriología.

MSc. ALEXANDRA JENNY LÓPEZ BARRERA



Química y Farmacéutica. Docente de la Universidad de Guayaquil. Facultad de Ciencias Químicas. Máster en Química Farmacéutica en la Universidad de la Habana - Cuba. Actualmente terminando un Doctorado en Ciencias Farmacéuticas. Trabajo en la implementación de la norma ISO 17025 en la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria ARCSA, jefe de producción en el Laboratorio Máster Plant. Analista de control de calidad en el laboratorio Bristol Meyers Squibb.

PhD. AIDA AGUEDA CASTRO POSLIGUA



De profesión Doctora en Ciencias de la Salud (PhD) de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos (Lima- Perú); Química y Farmacéutica, Doctora en Química y Farmacia, Magister en Bioquímica Clínica de la Universidad de Guayaquil y Magister en Docencia y Currículo de la Universidad Técnica de Babahoyo. jefe de control de calidad en planta procesadora de agua de mesa, Jefe de laboratorio Clínico en centro médico nuestra señora de la alborada (Guayaquil).

ISBN: 978-9942-7177-9-5



9 789942 717795