



UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

ESTUDIO COMPARATIVO DE LA CALIDAD BIOFARMACÉUTICA DE
LOS MEDICAMENTOS PSICOTRÓPICOS MULTIFUENTE CON EL
INNOVADOR

CASTRO QUEZADA ALVARO FERNANDO
BIOQUÍMICO FARMACÉUTICO

MACHALA
2021



UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

ESTUDIO COMPARATIVO DE LA CALIDAD BIOFARMACÉUTICA
DE LOS MEDICAMENTOS PSICOTRÓPICOS MULTIFUENTE CON
EL INNOVADOR

CASTRO QUEZADA ALVARO FERNANDO
BIOQUÍMICO FARMACÉUTICO

MACHALA
2021



UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

EXAMEN COMPLEXIVO

ESTUDIO COMPARATIVO DE LA CALIDAD BIOFARMACÉUTICA DE LOS
MEDICAMENTOS PSICOTRÓPICOS MULTIFUENTE CON EL INNOVADOR

CASTRO QUEZADA ALVARO FERNANDO
BIOQUÍMICO FARMACÉUTICO

DUTAN TORRES FAUSTO BALDEMAR

MACHALA, 26 DE ABRIL DE 2021

MACHALA
26 de abril de 2021

ESTUDIO COMPARATIVO DE LA CALIDAD BIOFARMACÉUTICA DE LOS MEDICAMENTOS PSICOTRÓPICOS MULTIFUENTE CON EL INNOVADOR

por Alvaro Fernando Castro Quezada

Fecha de entrega: 18-may-2021 06:02p.m. (UTC-0500)

Identificador de la entrega: 1589121295

Nombre del archivo: CASTRO_QUEZADA_ALVARO_FERNANDO_PT-141220_1_2.docx (26.97K)

Total de palabras: 3275

Total de caracteres: 18477

CLÁUSULA DE CESIÓN DE DERECHO DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO DIGITAL INSTITUCIONAL

El que suscribe, CASTRO QUEZADA ALVARO FERNANDO, en calidad de autor del siguiente trabajo escrito titulado ESTUDIO COMPARATIVO DE LA CALIDAD BIOFARMACÉUTICA DE LOS MEDICAMENTOS PSICOTRÓPICOS MULTIFUENTE CON EL INNOVADOR, otorga a la Universidad Técnica de Machala, de forma gratuita y no exclusiva, los derechos de reproducción, distribución y comunicación pública de la obra, que constituye un trabajo de autoría propia, sobre la cual tiene potestad para otorgar los derechos contenidos en esta licencia.

El autor declara que el contenido que se publicará es de carácter académico y se enmarca en las disposiciones definidas por la Universidad Técnica de Machala.

Se autoriza a transformar la obra, únicamente cuando sea necesario, y a realizar las adaptaciones pertinentes para permitir su preservación, distribución y publicación en el Repositorio Digital Institucional de la Universidad Técnica de Machala.

El autor como garante de la autoría de la obra y en relación a la misma, declara que la universidad se encuentra libre de todo tipo de responsabilidad sobre el contenido de la obra y que asume la responsabilidad frente a cualquier reclamo o demanda por parte de terceros de manera exclusiva.

Aceptando esta licencia, se cede a la Universidad Técnica de Machala el derecho exclusivo de archivar, reproducir, convertir, comunicar y/o distribuir la obra mundialmente en formato electrónico y digital a través de su Repositorio Digital Institucional, siempre y cuando no se lo haga para obtener beneficio económico.

Machala, 26 de abril de 2021



CASTRO QUEZADA ALVARO FERNANDO
0705589414

RESUMEN

Los medicamentos psicotrópicos son aquellos que contienen principios activos que actúan sobre la función psicológica y alteran el estado mental, como por ejemplo, antidepresivos, alucinógenos y tranquilizantes.

Existen una gran variedad de medicamentos psicotrópicos que pueden ser utilizados de acuerdo a los distintos trastornos psíquicos y neurológicos, entre los cuales, tenemos los medicamentos multifuente que nacen como una viable alternativa de menor costo en relación a los medicamentos innovadores.

El presente trabajo tiene como objetivo demostrar a través de una revisión bibliográfica, que los distintos medicamentos psicotrópicos comercializados en el mercado farmacéutico cumplen con los estudios de la calidad biofarmacéutica.

Entre los ensayos de calidad aplicados a formas farmacéuticas sólidas están la uniformidad de contenido, dureza, friabilidad y tiempo de desintegración, los cuales, son aspectos importantes para la aprobación de su comercialización.

El análisis de los parámetros de bioequivalencia presentados en los distintos estudios, permite conocer si los medicamentos multifuente e innovadores son intercambiables entre sí, esto mediante ensayos *in vitro* como el perfil de disolución y ensayos *in vivo* como la biodisponibilidad en magnitud y velocidad, cuyos resultados son sometidos a una comparación para determinar que no existan diferencias significativas, permitiendo de esta manera garantizar su eficiencia y eficacia.

Los resultados obtenidos en los estudios analizados en el presente trabajo de revisión bibliográfica, han cumplido con los distintos parámetros de calidad biofarmacéutica, y bioequivalencia, llegando a la conclusión que estos son equivalentes farmacéuticos y terapéuticos.

Palabras claves: psicotrópicos, calidad biofarmacéutica, perfil de disolución, biodisponibilidad.

ABSTRACT

Psychotropic medications are those that contain active principles that act on psychological function and alter the mental state, such as antidepressants, hallucinogens and tranquilizers.

There are a wide variety of psychotropic medications that can be used according to different psychic and neurological disorders, among which we have multi-source medications that are born as a viable alternative of lower cost in relation to innovative medications.

The present work aims to demonstrate through a bibliographic review that the different psychotropic drugs marketed in the pharmaceutical market comply with those of biopharmaceutical quality.

Among the quality tests applied to solid pharmaceutical forms are the uniformity of content, hardness, friability and disintegration time, which are important aspects for the approval of its commercialization.

The analysis of the bioequivalence parameters sent in the different studies, allows to know if the multi-source and innovative drugs are interchangeable with each other, this through in vitro tests such as the dissolution profile and in vivo tests such as the bioavailability in magnitude and speed, whose results They are subjected to a comparison to determine that there are no significant differences, thus allowing to guarantee their efficiency and effectiveness.

The results obtained in the studies analyzed in the present bibliographic review work have complied with the different parameters of biopharmaceutical quality and bioequivalence, reaching the conclusion that these are pharmaceutical and therapeutic equivalents.

Key words: psychotropic drugs, biopharmaceutical quality, dissolution profile, bioavailability.

ÍNDICE

1.	INTRODUCCIÓN	6
1.1	Pregunta a resolver	7
1.2	Objetivo general	7
2.	DESARROLLO	8
	MARCO TEÓRICO	8
2.1	Medicamentos psicotrópicos	8
2.2	Medicamento innovador	8
2.3	Medicamento multifuente	8
2.4	Bioequivalencia	8
2.5	Biodisponibilidad	8
2.6	Biodisponibilidad relativa	8
2.7	Perfil de disolución	9
2.8	Bioexención	9
2.9	Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB)	9
2.10	Ensayos de control de calidad a formas farmacéuticas sólidas	9
2.10.1	Uniformidad de contenido	9
2.10.2	Dureza	10
2.10.3	Friabilidad	10
2.10.4	Tiempo de desintegración	10
2.10.5	Prueba de disolución	10
2.11	Medicamentos psicotrópicos	10
2.11.1	Clonazepam	10
2.11.2	Alprazolam	11
2.11.3	Melitraceno / Flupentixol	11
2.11.4	Levetiracetam	11
2.12	Análisis de artículos científicos	11
2.13	Tablas de resultados de los artículos analizados	13
3.	CONCLUSIÓN	15
4.	BIBLIOGRAFÍA	16

1. INTRODUCCIÓN

En la última década, el consumo de medicamentos psicotrópicos ha aumentado considerablemente debido a que estos ayudan a mejorar el diagnóstico de diversos trastornos neurológicos y psíquicos, esto en conjunto con la innovación de nuevas formulaciones que se encuentran disponibles, lo cual amplía su uso para la prescripción de distintas indicaciones terapéuticas.¹

Aunque el consumo de medicamentos psicotrópicos es frecuente en la población en general, su prevalencia es mayor en mujeres y existe una tendencia ascendente con la edad, esto relacionado, generalmente, con la ansiedad, depresión o el insomnio. De igual manera el consumo de estos tipos de medicamentos es frecuente en pacientes epilépticos que asocian el uso de este tipo de fármacos a su tratamiento antiepiléptico.²

El mercado farmacéutico dispone de una gran variedad de medicamentos psicotrópicos entre los cuales tenemos el clonazepam, alprazolam, levetiracetam, melitraceno / flupentixol, entre otros; el uso de estos debe ser estrictamente controlado por un especialista y prescritos de acuerdo a los requerimientos del paciente en dosis que atiendan a sus necesidades individuales y en un periodo de tiempo adecuado, para evitar que se desarrolle una dependencia al medicamento en cuestión.³

Con el fin de asegurar al consumidor la eficacia y seguridad de los medicamentos multifuente, se exige que este deba poseer las mismas propiedades de su similar innovador, para lo cual, se debe demostrar que ambos sean bioequivalentes, por ello, se necesita conocer su biodisponibilidad, ya sea *in vivo*, los cuales, comprenden estudios de concentración plasmática máxima y área bajo la curva, o estudios *in vitro*, como el perfil de disolución y otras pruebas físico-químicas.⁴

De igual manera, es importante estudiar algunos parámetros de calidad requeridos en medicamentos de forma farmacéutica sólida, como la determinación de uniformidad de contenido, la friabilidad y dureza de la tableta, establecer si existe variación de peso en las distintas muestras a analizar, identificar el tiempo de desintegración, y la cuantificación del principio activo. Estos parámetros son establecidos siguiendo los protocolos requeridos, con el fin de garantizar que no existan variaciones en su producción.⁵

En el Ecuador, la prescripción y dispensación de medicamentos sujetos a fiscalización en establecimientos farmacéuticos es regulado por la ARCSA, la cual, exige un estricto control tanto en el ingreso y egreso de medicamentos de esta denominación, así como, el uso de recetas específicas utilizadas para su prescripción por parte del médico especialista. De

igual manera según lo establecido por la Ley de Medicamentos genéricos vigente en Ecuador desde el año 2005, se establece que se promueva la comercialización y expendio de medicamentos genéricos, los cuales deberán contar con el control de calidad que constate su seguridad y eficacia. Por ello, es importante la realización de estudios de bioequivalencia de medicamentos genéricos en comparación con el innovador con el fin de garantizar que estos puedan ser intercambiables entre sí.

En el presente trabajo de revisión bibliográfica se plantea como caso práctico, que según lo establecido en el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB) propuesto por Amidon, G. et al. (1995), las sustancias farmacológicas son clasificadas en cuatro clases según su solubilidad y permeabilidad. En diferentes investigaciones realizadas por el Food & Drug Administration (FDA), concluyen que el clonazepam (CZP) está en el SCB Clase I, estas sustancias presentan buena solubilidad en agua y además se absorben con facilidad a través de la mucosa gastrointestinal. Por esto, su biodisponibilidad por vía oral es prácticamente del 100%, siempre y cuando no presente metabolismo presistémico ni se degrade a nivel gastrointestinal. Para Iriarte (2015), algunos medicamentos multifuente pueden estar exentos de presentar estudios de biodisponibilidad “in vivo” ya que, por sus características, pueden demostrar bioequivalencia a través de otros métodos. Estos medicamentos se comercializan por un procedimiento diferente, y se denominan bioexenciones. Según Alfredo y Campos (2017), una bioexención es la autorización de comercialización de una formulación oral basándose, única y estrictamente, en criterios de disolución, en sustitución de un estudio de bioequivalencia “in vivo”.⁵

1.1 Pregunta a resolver

¿Todos los medicamentos psicotrópicos comercializados en el mercado farmacéutico cumplen con la calidad biofarmacéutica?

1.2 Objetivo general

Determinar la calidad biofarmacéutica de los fármacos psicotrópicos multifuente comparados con el innovador mediante la revisión bibliográfica de artículos científicos, para la demostración de su intercambiabilidad farmacéutica.

2. DESARROLLO

MARCO TEÓRICO

2.1 Medicamentos psicotrópicos

Son aquellos medicamentos que dentro de su composición contienen principios activos que actúan en el sistema nervioso central, los cuales, van a producir cambios en el comportamiento, estado de ánimo y la cognición.¹

2.2 Medicamento innovador

Son aquellos que cumplen con un arduo trabajo de investigación para poder llegar a la formulación farmacéutica del medicamento en sí, y están protegidos por una patente que permite que el laboratorio farmacéutico que lo desarrolló sea el único que lo pueda fabricar y distribuir en el mercado farmacéutico por un periodo de veinte años.⁶

2.3 Medicamento multifuente

Son aquellos que se basan en la formulación del medicamento innovador, es decir, que estos tengan similitud en aspectos como composición y forma farmacéutica, además de que los ensayos de biodisponibilidad tienen que ser similares entre sí.⁶

2.4 Bioequivalencia

Es la comparación de dos medicamentos para establecer si estos son equivalentes farmacéuticos, y que su biodisponibilidad, luego de la administración, tenga similitud entre sí, para asegurar que tengan la misma acción terapéutica.⁷

2.5 Biodisponibilidad

Se define como biodisponibilidad a la velocidad y el grado en el que un fármaco se absorbe y llega a su sitio de acción, lo cual, puede estudiarse mediante medidas farmacocinéticas capaces de determinar la liberación, absorción y eliminación de un fármaco en el organismo.⁷

2.6 Biodisponibilidad relativa

Es un estudio necesario para poder demostrar la bioequivalencia entre dos formulaciones distintas de un mismo fármaco. Este análisis se basa en la cuantificación de principio activo en una matriz biológica como plasma u orina, esto para obtener datos farmacocinéticos primarios como la determinación del área bajo la curva (ABC), establecer la concentración

plasmática máxima alcanzada (C_{max}) y medir el tiempo en el cual se dará la máxima concentración (T_{max}).⁸

2.7 Perfil de disolución

Este análisis es utilizado para determinar mediante la experimentación la capacidad de solubilidad de un fármaco, el cual se lleva a cabo en distintos medios de disolución controlados y a varios tiempos.⁹

Para realizar la comparación entre los perfiles de disolución se necesita emplear cálculos para medir el factor de diferencia (f_1), el cual establece la diferencia porcentual existente entre dos curvas, en cada punto temporal. El factor de similitud (f_2), sirve para medir la similitud existente en la disolución porcentual entre ambas curvas.¹⁰

2.8 Bioexención

Se basa en la autorización para llevar a cabo la comercialización de una forma farmacéutica oral, tomando como referencia únicamente el análisis de criterios de disolución, esto con el fin de sustituir estudios para determinar la bioequivalencia *in vitro*.⁵

2.9 Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB)

Se basa en la clasificación de los fármacos en función de los parámetros de solubilidad y permeabilidad. Este sistema agrupa a los fármacos en cuatro clases en función a su permeabilidad y solubilidad, los cuales son:¹¹

- Clase I: Alta permeabilidad y Alta solubilidad
- Clase II: Alta permeabilidad y Baja solubilidad
- Clase III: Baja permeabilidad y Alta solubilidad
- Clase IV: Baja permeabilidad y Baja solubilidad

2.10 Ensayos de control de calidad a formas farmacéuticas sólidas

2.10.1 Uniformidad de contenido

Es un análisis el cual permite cuantificar el principio activo que contiene 20 comprimidos a analizar, esto con el objetivo de determinar que las diferencias que existan en los contenidos individuales se encuentren dentro del límite establecido. Para este trabajo se tomó como referencia los valores establecidos en la USP37, del año 2014.^{12,13}

2.10.2 Dureza

Este ensayo identifica la fuerza requerida para producir la ruptura de las tabletas, lo cual permitirá determinar que estas resistirán el proceso de envasado, transporte y manipulación por parte del paciente. Según el parámetro de referencia, los valores considerados como aceptables para este ensayo son aquellos no menores a 4 kg/f.¹²

2.10.3 Friabilidad

Este análisis permite evaluar si la tableta resistirá sin perder su integridad el proceso de manipulación al que debe someterse para su manufactura. Los rangos establecidos por la USP37,(2014), mencionan que no deben ser mayores al 1%.¹²

2.10.4 Tiempo de desintegración

Este análisis permite determinar el tiempo requerido para que una tableta se pueda desintegrar en un medio líquido, el cual estará sometido bajo condiciones predeterminadas.¹²

2.10.5 Prueba de disolución

Esta prueba permite medir la capacidad en la que el principio activo que se encuentra en la tableta se disolverá en un medio determinado, el cual estará sometido a condiciones controladas.¹²

2.11 Medicamentos psicotrópicos

En el presente trabajo se realizó una recopilación de artículos de carácter científico que contengan estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia terapéutica aplicada a medicamentos psicotrópicos, priorizando aquellos medicamentos que tienen una mayor demanda de acuerdo a lo observado durante la realización de los informes de medicamentos psicotrópicos elaborados durante las prácticas pre profesionales.

2.11.1 Clonazepam

El clonazepam es una benzodiazepina comúnmente prescrita para tratar trastornos de ansiedad, depresión, pánico, epilepsia y ciertos tipos de convulsiones. La biodisponibilidad absoluta es de alrededor del 90%. La concentración plasmática máxima alcanzada se lleva a cabo en 1 a 4 horas, esto luego de su administración por vía oral. Menos del 2% del clonazepam inalterado es excretado mediante la orina.¹⁴

2.11.2 Alprazolam

El alprazolam es una benzodiazepina de acción corta con un efecto tranquilizante, se prescribe para el tratamiento de cuadros de ansiedad y trastornos de pánico. Luego de ser administrados por vía oral tiene un tiempo de absorción de 0,7 a 1,8 horas, su biodisponibilidad va del 80 a 100%. Tiene una vida media de 9 a 16 horas y es excretado por vía renal.¹⁵

2.11.3 Melitraceno / Flupentixol

Este medicamento es un antidepresivo tricíclico utilizado generalmente para el tratamiento de la depresión y la ansiedad. El flupentixol cuando es administrado por vía oral tiene una biodisponibilidad del 40%, su vida media es de 35 horas y es excretado por vía renal. El melitraceno tiene una concentración máxima a las 4 horas luego de su administración por vía oral, su vida media es de 19 horas y es excretado por vía renal. Ambos compuestos usados en combinación tienen propiedades antidepresivas, ansiolíticas y activadoras.¹⁶

2.11.4 Levetiracetam

Es un derivado de la pirrolidona el cual está indicado en el tratamiento de epilepsia. Este se encuentra en presentaciones tanto para su administración por vía oral e intravenosa. Presenta una vida media de 7 horas el cual no varía a distintas dosis, es excretado por vía renal y el porcentaje eliminado es solamente del 0,3% de la dosis administrada en el paciente.¹⁷

2.12 Análisis de artículos científicos

En un estudio realizado en la ciudad de Hyderabad – India, en el 2017, se llevó a cabo la preparación y evaluación *in vitro* de una nueva tableta de clonazepam de 2 mg, para lo cual, se evaluó parámetros como dureza, friabilidad y uniformidad del contenido de fármaco, tiempo de desintegración y humectación, obteniendo en todas las formulaciones valores que están dentro del rango establecido por la farmacopea.¹⁸

En otro trabajo realizado en Londres – Reino Unido, en el 2017, en el cual se llevó a cabo un estudio con el fin de analizar la equivalencia terapéutica de tabletas de levetiracetam innovadora y multifuente, esto realizado en voluntarios sanos. Para ello, se evaluaron indicadores farmacocinéticos como el área bajo la curva (ABC), concentración máxima (C_{max}), tiempo máximo (T_{max}) y vida media ($t_{1/2}$). Al comparar los valores obtenidos se determinó que no mostraban diferencias significativas, por lo cual, se definió que estos eran bioequivalentes.¹⁷

En el estudio realizado en Telangana – India, en el 2019, en donde se evaluaron tabletas recubiertas de alprazolam de 3,9 mg en comparación con otra marca comercializada en el mercado, para ello, se determinaron parámetros como el tiempo de desintegración y uniformidad de contenido, obteniendo resultados dentro del parámetro establecido por la farmacopea USP 32, demostrando así su intercambiabilidad.¹⁹

En el estudio realizado en Dhaka – Bangladesh, en el 2019, se llevó a cabo la evaluación *in vitro* de tabletas de desintegración oral de alprazolam de 0,5 mg, para lo cual se llevaron a cabo algunas pruebas de control de calidad como uniformidad, dureza y friabilidad, esto para poder establecer si existían diferencias entre el multifuente con el innovador, dando como resultado que los valores obtenidos no tienen diferencias significativas y estos están dentro del rango establecido por la farmacopea.¹⁵

En otro estudio realizado en Brasil, en el 2019, en el que se evaluó la bioequivalencia entre dos formulaciones de tabletas de clonazepam de 2 mg en sujetos sanos, para lo cual, se tomaron como muestras una tableta innovadora y otra multifuente. Los parámetros farmacocinéticos evaluados en este estudio fueron concentración máxima (C_{max}), tiempo máximo (T_{max}) y vida media ($t_{1/2}$), los cuales, no presentaron diferencias significativas entre el medicamento multifuente y el medicamento innovador, con lo cual, se concluyó que ambos comprimidos de clonazepam son bioequivalentes.¹⁴

En el estudio que se llevó a cabo en la ciudad de Trujillo - Perú, en 2020, se realizó un análisis comparativo de algunos parámetros de control de calidad aplicados *in vitro*, en comprimidos de clonazepam de 0,5 mg. Para esto se evaluaron los resultados obtenidos en las pruebas de control de calidad, obteniendo valores que estaban dentro del rango establecido en la Farmacopea USP 37. En la prueba de perfil de disolución, todas las muestras analizadas estaban dentro del rango establecido, concluyendo de esta manera que las tres marcas de clonazepam de 5 mg son bioequivalentes.

En otro estudio realizado, en Trujillo – Perú, en el 2020, se analizaron los parámetros comparativos del control de calidad biofarmacéutico de tabletas de alprazolam de 0,5 mg. Para ello se evaluaron las pruebas de control de calidad, dando como resultados valores que estaban dentro de los rangos establecidos por la farmacopea USP 37. Así mismo el estudio de la eficiencia de disolución permitió establecer que ambas formas farmacéuticas se comportan de manera similar, llegando a la conclusión que ambos son bioequivalentes y pueden ser intercambiables entre sí.⁶

En un estudio realizado en Hangzhou - China, en el 2019, se evaluó la biodisponibilidad relativa de dos tabletas de combinación de dosis fija (CDF) de melitracen/flupentixol, de dos fabricantes diferentes, con el fin de adquirir evidencia farmacocinética adecuada para la aprobación del registro de la formulación. Para esto se midieron parámetros como la C_{max} , T_{max} , ABC y $t_{1/2}$ en muestras de sangre. Al comparar los valores de referencia entre el medicamento innovador con el multifuente se logró determinar que ambos son bioequivalentes en términos de velocidad y grado de absorción del fármaco.¹⁶

En el estudio realizado en Gujarat - India, en el 2020, se realizó la evaluación de comprimidos bucales de liberación sostenida de tartrato de zolpidem de 15 mg, para lo cual, se analizaron parámetros de control de calidad como dureza y friabilidad, cuyos valores obtenidos de dichos análisis estaban dentro de los rangos establecidos por la farmacopea, esto en conjunto con la comparación con otros comprimidos innovadores comercializados en el mercado, lo cual permitió la validación del lote de medicamento elaborado.¹⁶

2.13 Tablas de resultados de los artículos analizados

Tabla 1. Control de calidad de las formas farmacéuticas sólidas

Autor	Concentración	Ensayo	Resultado	Parámetro
Mohanty Dibalochan y colaboradores. 2017 ¹⁸	Clonazepam 2 mg	Uniformidad de contenido	Cumple	< 15%
		Dureza	4,4 - 4,5 kg/f	> 4 kg/f
		Desintegración	5,3 - 5,8 min	< 45 min
		Friabilidad	0,2 - 0,6%	< 1%
Chaity Nusrat y colaboradores. 2019 ¹⁵	Alprazolam 0,5 mg	Uniformidad de contenido	Cumple	< 15%
		Dureza	2,27 - 5,39 kg/f	> 4 kg/f
		Friabilidad	0,1 - 0,52%	< 1%
Latif Riffat y Muhammad Ashfaq. 2019 ¹⁹	Alprazolam 3,9 mg	Uniformidad de contenido	Cumple	< 15%
		Desintegración	0,18 - 0,32 min	< 15 min
Rodriguez Lennin y colaboradores. 2020 ⁵	Clonazepam 0,5 mg	Uniformidad de contenido	Cumple	< 15%
		Dureza	4,4 - 4,5 kg/f	> 4 kg/f
		Desintegración	5,3 - 5,8 min	< 15 min
		Friabilidad	0,2 - 0,6%	< 1%
Rodriguez Lennin y colaboradores. 2020 ⁶	Alprazolam 0,5 mg	Uniformidad de contenido	Cumple	< 15%
		Dureza	5,4 - 5,5 kg/f	> 4 kg/f
		Desintegración	5,5 - 5,7 min	< 15 min
		Friabilidad	0,1 - 0,4%	< 1%

Tabla 2. Factor de diferencia (f1) y factor de similitud (f2)

Autor	Fármaco	Factor de diferencia (f1)	Factor de similitud (f2)
Rodriguez Lennin y colaboradores. 2020 ⁵	Clonazepam 0,5 mg	4,45 - 7,86	58,40 - 69,96
Rodriguez Lennin y colaboradores. 2020 ⁶	Alprazolam 0,5 mg	4,97 - 8,07	54,25 - 64,16

Tabla 3. Prueba de disolución

Autor	Concentración de principio activo	Resultado	Parámetro
Rodriguez Lennin y colaboradores. 2020 ⁵	Clonazepam 0,5 mg	> 85% en 10 min	> 85% en 30 min. Farmacopea de la USP 37
Rodriguez Lennin y colaboradores. 2020 ⁶	Alprazolam 0,5 mg	> 85% en 10 min	> 85% en 30 min. Farmacopea de la USP 37

Tabla 4. Estudios de biodisponibilidad relativa

Autor	Fármaco	Producto	ABC (mg/L)h	Cmax (ng/mL)	tmax (h)	t_{1/2} (h)
Markoula Sofia y colaborado res. 2017 ¹⁷	Levetiracetam	Prueba	296,8	40,5	1,0	
		Referencia	281,1	39,5	1,0	
Davanco Marcelo y colaborado res. 2019 ¹⁴	Clonazepam 2 mg	Prueba		13,39	2,09	45,09
		Referencia		12,86	2,25	43,07
Wu Lihua y colaborado res. 2019 ¹⁶	Melitraceno 10 mg / flupentixol 0,5 mg	Prueba		0,1602	5,00	73,26
		Referencia		0,1534	5,00	72,93
		Prueba		10,1196	8,00	53,06
		Referencia		9,79	7,99	54,71

Referencia: 0,8 - 1,25.²⁰

Tabla 5. Clasificación Biofarmacéutica de los Fármacos de forma farmacéutica sólida

Medicamento	Clasificación Biofarmacéutica	Calidad Biofarmacéutica
Clonazepam	Clase I	Cumple
Alprazolam	Clase I	Cumple
Melitraceno/Flupentixol	Clase III	Cumple
Levetiracetam	Clase III	Cumple

3. CONCLUSIÓN

En el presente trabajo investigación bibliográfica en donde se realizó el análisis de varios estudios de bioequivalencia de medicamentos psicotrópicos, como el clonazepam, alprazolam, melitraceno/flupentixol y levetiracetam, de manera que, de acuerdo a los resultados obtenidos en cada uno de estos, se puede concluir que cumplen con el control de calidad farmacéutico realizado. Así mismo, en los análisis de las pruebas de disolución realizada mostraron resultados que se encontraban acordes a los parámetros establecidos por la farmacopea, de modo que, se aseguraba que existía una buena liberación del principio activo hasta la circulación sistémica. Por último, los parámetros farmacocinéticos evaluados tampoco presentaron diferencias significativas, esto en comparación al medicamento de referencia, así que, se puede establecer que estos son equivalentes farmacéuticos, ya que cumplieron con los distintos estudios de bioequivalencia, por consiguiente, se puede asegurar que son intercambiables entre sí, garantizando una buena eficacia y seguridad del medicamento.

4. BIBLIOGRAFÍA

- (1) Prado, M.; Francisco, B.; Barros, B. Uso de Medicamentos Psicotrópicos Em Adultos e Idosos Residentes Em Campinas, São Paulo: Um Estudo Transversal de Base Populacional. *Epidemiol. e Serv. saude Rev. do Sist. Unico Saude do Bras.* **2017**, 26 (4), 747–758. <https://doi.org/10.5123/S1679-49742017000400007>.
- (2) Cubero Alpízar, C.; Rojas Valenciano, L.; Campos Fernández, M.; Hernández Soto, L. E. Benzodiazepines and Barbiturates Prescriptions in Costa Rica 2011-2015. *Horiz. Sanit.* **2020**, 19 (2), 277–290. <https://doi.org/10.19136/hs.a19n2.3685>.
- (3) Silva, A. P. R. da; Linartevichi, V. F. Avaliação Da Origem Das Prescrições De Medicamentos Psicotrópicos Em Um Município Do Oeste Do Paraná. *Fag J. Heal.* **2019**, 1 (2), 150–153. <https://doi.org/10.35984/fjh.v1i2.100>.
- (4) Manning, R. L. Prices and Related Controversies in the Biopharmaceutical Industry. *Int. J. Econ. Bus.* **2018**, 25 (1), 157–166. <https://doi.org/10.1080/13571516.2017.1396008>.
- (5) Rodriguez-Saavedra, L.; Moreno-Garrido, Z.; Aroca-Sevillano, D.; Rodriguez-Saavedra, L.; Moreno-Garrido, Z.; Aroca-Sevillano, D. Estudio Comparativo de La Calidad Biofarmacéutica de Clonazepam 0,5 Mg Comercializados En El Mercado Peruano. *Ars Pharm.* **2020**, 61 (4), 245–252.
- (6) Rodriguez-saavedra, L.; Moreno-garrido, Z.; Aroca-sevillano, D. Estudio Comparativo de La Calidad Biofarmacéutica de Alprazolam 0,5 Mg Comercializadas en El Mercado Peruano. **2020**, 61 (4), 245–252.
- (7) Da Silva, J. W. V.; De Lima, R. F.; DE Andrade, A. R. B.; Kishishita, J.; Leal, L. B.; Sousa, G. D. Influência Do Gênero Em Estudos De Bioequivalência De Medicamentos. *Infarma - Ciências Farm.* **2017**, 29 (1), 61–67. <https://doi.org/10.14450/2318-9312.v29.e1.a2017.pp61-67>.
- (8) Yarasca, Á. A.; Granara, A. S.; Pérez, N. P.; Vilchez, H. V.; Cáceres, E. ARTÍCULO ORIGINAL Estudio de La Biodisponibilidad Relativa de Una Formulación Multifuente de Sulfametoxazol Respecto Al Medicamento Referente. **2016**, 16 (3), 12–19.
- (9) Pazmiño Tulcán, E. A.; Alexandra, E. *Establecimiento de Bioequivalencia In Vitro a Base Del Factor F1 y F2 Del Antihipertensivo Enalapril Maleato Comercializado En Ecuador*, Quito: UCE, 2018.

- (10) Calderón Rengel Katherine Yuliana; González Carrillo Katusca Cecilia. *Estudio de los perfiles de disolución de las tabletas de diltiazem 60 mg comercializados en Ecuador*, 2017.
- (11) Ochoa Sánchez, S.; Ochoa Sánchez, S. Sistema de Clasificación Biofarmacéutica en la solicitud de una bioexención. 2018.
- (12) Macías Arreaga, A. A.; Suárez Mateo, G. L. *Estudio de Los Parámetros de Calidad de Las Tabletas de Ciprofloxacina 500 Mg Genéricos, Elaboradas Por Dos Laboratorios Farmacéuticos Del Ecuador y Su Comparación Con El Producto Innovador*, Universidad de Guayaquil. Facultad de Ciencias Químicas, 2017.
- (13) Experto, U. comité de. *FARMACOPEA DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA USP-37*; 2014.
- (14) Davanço, M. G.; Meulman, J.; Guzmán, M. R. P.; Palomino, D. M. H.; Tuiran, C. M. G.; Duarte, F. G.; de Campos, D. R. A Randomized, Single-Dose, Two-Sequence, Two-Period, Crossover Study to Assess the Bioequivalence between Two Formulations of Clonazepam Tablet in Healthy Subjects. *Drug Dev. Ind. Pharm.* **2019**, *45* (12), 1982–1987. <https://doi.org/10.1080/03639045.2019.1689994>.
- (15) Chaity, N. I.; Archie, S. R.; Ahmed, N. Preparation and In Vitro Evaluation of Orally Disintegrating Tablets (ODTs) of Alprazolam. *Dhaka Univ. J. Pharm. Sci.* **2019**, *18* (1), 129–133. <https://doi.org/10.3329/dujps.v18i1.41430>.
- (16) Wu, L.; Xu, C.; Wu, G.; Zhou, H.; Lv, D.; Zhai, Y.; Huang, Y.; Tang, W.; Li, F.; Shentu, J. Bioequivalence Study of a Fixed-Dose Combination Tablet Containing Melitracen 10 Mg and Flupentixol 0.5 Mg in Healthy Chinese Volunteers under Fasted and Fed Conditions. *Drug Des. Devel. Ther.* **2019**, *13*, 3331–3342. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S207561>.
- (17) Markoula, S.; Chatzistefanidis, D.; Gatzonis, S.; Siatouni, A.; Siarava, E.; Verentzioti, A.; Kyritsis, A. P.; Patsalos, P. N. Brand-to-Generic Levetiracetam Switch in Patients with Epilepsy in a Routine Clinical Setting. *Seizure* **2017**, *48*, 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2017.03.012>.
- (18) Mohanty, D.; Bakshi, V.; Singh, M.; Jagirdhar, N.; Sree, N. B.; Ramjabi, N.; Kavitha, M. Preparation and In-Vitro Evaluation of Novel Orally Disintegrating Tablet of Clonazepam Containing Extracted Starch as Natural Disintegrant. *Int. J. Pharma Res. Heal. Sci.* **2017**, *5* (3), 1707–1712. <https://doi.org/10.21276/ijprhs.2017.03.05>.

- (19) Latif, R.; Ashfaq, M. Formulation Development and Evaluation of Fast Dissolving Oral Films of Alprazolam. *J. Adv. Med. Pharm. Sci.* **2019**, *21* (4), 1–20. <https://doi.org/10.9734/jamps/2019/v21i430142>.
- (20) Bashir, Q.; Acosta, M. Comparative Safety, Bioavailability, and Pharmacokinetics of Oral Dexamethasone, 4-Mg and 20-Mg Tablets, in Healthy Volunteers Under Fasting and Fed Conditions: A Randomized Open-Label, 3-Way Crossover Study. *Clin. Lymphoma, Myeloma Leuk.* **2020**, *20* (11), 768–773. <https://doi.org/10.1016/j.clml.2020.06.022>.