



UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

ESTUDIO DE CALIDAD BIOFARMACÉUTICA DE LOS FÁRMACOS DE
FORMA FARMACÉUTICA SÓLIDA UTILIZADOS COMO
ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS PARA LA COVID-19

MASACHE RAMON JOSE LUIS
BIOQUÍMICO FARMACÉUTICO

MACHALA
2021



UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

ESTUDIO DE CALIDAD BIOFARMACÉUTICA DE LOS
FÁRMACOS DE FORMA FARMACÉUTICA SÓLIDA UTILIZADOS
COMO ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS PARA LA COVID-19

MASACHE RAMON JOSE LUIS
BIOQUÍMICO FARMACÉUTICO

MACHALA
2021



UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

EXAMEN COMPLEXIVO

ESTUDIO DE CALIDAD BIOFARMACÉUTICA DE LOS FÁRMACOS DE FORMA
FARMACÉUTICA SÓLIDA UTILIZADOS COMO ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS
PARA LA COVID-19

MASACHE RAMON JOSE LUIS
BIOQUÍMICO FARMACÉUTICO

DUTAN TORRES FAUSTO BALDEMAR

MACHALA, 27 DE ABRIL DE 2021

MACHALA
27 de abril de 2021

ESTUDIO DE CALIDAD BIOFARMACÉUTICA DE LOS FÁRMACOS DE FORMA FARMACÉUTICA SÓLIDA UTILIZADOS COMO ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS PARA LA COVID-19

por José Luis Masache Ramón

Fecha de entrega: 18-may-2021 05:55p.m. (UTC-0500)

Identificador de la entrega: 1589118481

Nombre del archivo: o_Complexivo._Calidad_Biofarmac_utica_medicamentos_Covid_1.docx (61.04K)

Total de palabras: 3668

Total de caracteres: 20736

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

El que suscribe, MASACHE RAMON JOSE LUIS, en calidad de autor del siguiente trabajo escrito titulado ESTUDIO DE CALIDAD BIOFARMACÉUTICA DE LOS FÁRMACOS DE FORMA FARMACÉUTICA SÓLIDA UTILIZADOS COMO ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS PARA LA COVID-19, 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.

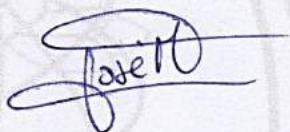
El autor declara que el contenido que se publicará es de carácter académico y se enmarca en las disposiciones definidas por la Universidad Técnica de Machala.

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, 27 de abril de 2021



MASACHE RAMON JOSE LUIS
0706534815

RESUMEN

La enfermedad COVID-19 provocada por el virus SARS-CoV-2 es originaria de Wuhan, China, en diciembre del 2019, la cual, provoca enfermedades respiratorias, que pueden ser desde síntomas leves o hasta incluso mortales. Debido a esto, uno de los mayores problemas de salud fue el encontrar alternativas terapéuticas que ayuden a combatir los síntomas y disminuir la tasa de mortalidad por COVID-19.

Diversos fármacos de forma farmacéutica sólida han sido utilizados para ayudar a la mejoría del paciente, por tal motivo, fueron sometidos a diversos estudios clínicos que ayuden a demostrar la seguridad y eficacia para contrarrestar la carga viral.

Este trabajo tiene como finalidad demostrar a través de una revisión bibliográfica, que los fármacos de forma farmacéutica sólida utilizados como alternativas terapéuticas para la COVID-19, cumplen con los parámetros de calidad biofarmacéutica.

Dentro de los ensayos de calidad de fármacos de forma farmacéutica sólida están los parámetros de friabilidad, dureza, uniformidad de contenido, desintegración y disolución, las mismas, que permiten determinar su calidad tecnológica previo a su aprobación para su comercialización. Por otra parte, los estudios de bioequivalencia se revisó los ensayos *in vitro* como la prueba de disolución y los ensayos *in vivo* como la biodisponibilidad relativa en magnitud y velocidad comparando el medicamento de prueba con el de referencia, lo cual, garantiza su eficacia y eficiencia para la determinación de la intercambiabilidad.

Finalmente, los fármacos de forma farmacéutica sólida revisados, si cumplen con los parámetros de calidad biofarmacéutica, por lo que, se concluye que son equivalentes terapéuticos.

Palabras claves: COVID-19, bioequivalencia, prueba de disolución, calidad biofarmacéutica, intercambiabilidad.

ABSTRACT

COVID-19 disease caused by SARS-CoV-2 virus is native to Wuhan, China, in December 2019, which causes respiratory diseases, ranging from mild or even fatal symptoms. Because of this, one of the biggest health problems was finding therapeutic alternatives that help combat symptoms and lower the COVID-19 mortality rate.

Various drugs in a solid pharmaceutical form have been used to help improve the patient, for this reason, they underwent various clinical studies to help demonstrate the safety and efficacy of counteracting the viral load.

This work aims to demonstrate through a bibliographic review, that drugs in a solid pharmaceutical form used as therapeutic alternatives for COVID-19, comply with biopharmaceutical quality parameters.

Among the solid pharmaceutical drug quality assays are the parameters of friability, hardness, content uniformity, disintegration and dissolution, which allow to determine their technological quality prior to their approval for commercialization. On the other hand, bioequivalence studies were revised *in vitro* such as the dissolution test and *in vivo* trials such as relative bioavailability in magnitude and speed by comparing the test drug with the reference drug, which ensures its effectiveness and efficiency for determining interchangeability.

Finally, the drugs in a solid pharmaceutical form reviewed, if they meet the biopharmaceutical quality parameters, so it is concluded that they are therapeutic equivalents.

Keywords: COVID-19, bioequivalence, dissolution test, biopharmaceutical quality, interchangeability.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	6
1.1 Caso Práctico	7
1.2 Objetivo general.....	7
2. DESARROLLO	8
2.1 COVID-19.....	8
2.2 Bioequivalencia	8
2.3 Perfiles de disolución	8
2.4 Bioexención	8
2.5 Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB).....	8
2.6 Control de calidad de los fármacos sólidos	9
2.6.1 Friabilidad	9
2.6.2 Tiempo de Desintegración	9
2.6.3 Dureza	9
2.6.4 Uniformidad de contenido.....	9
2.6.5 Prueba de disolución.....	9
2.7 Fármacos de forma farmacéutica sólida más utilizados como alternativa para la COVID-19	10
2.7.1 Azitromicina	10
2.7.2 Ivermectina	10
2.7.3 Dexametasona	10
2.7.4 Hidroxicloroquina	10
2.7.5 Favipiravir	10
2.8 Análisis de los artículos científicos	11
2.9 Tablas de resultados	12
3. CONCLUSIÓN	15
4. BIBLIOGRAFÍA	16

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Sistema de Clasificación Biofarmacéutica.....	9
Tabla 2. Control de calidad de los fármacos de forma farmacéutica sólida.....	13
Tabla 3. Prueba de disolución de fármacos utilizados para la COVID-19.....	13
Tabla 4. Evaluación de parámetros farmacocinéticos de fármacos utilizados para la COVID-19.....	14
Tabla 5. Clasificación y Calidad biofarmacéutica de los fármacos estudiados.....	14

1. INTRODUCCIÓN

A inicios de diciembre del año 2019, en Wuhan, China, se originó un terrible acontecimiento epidemiológico, reportándose nuevos casos de neumonía sin conocimiento de su origen. Este nuevo agente infeccioso perteneciente a la clase de coronavirus sería denominado como SARS-COV-2, la cual, en enero del 2020 fue anunciado de manera oficial por autoridades de ese país como el microorganismo causal de la enfermedad de COVID-19.^{1,2}

Una de las mayores preocupaciones fue el desconocimiento del virus y la búsqueda de alternativas terapéuticas farmacológicas que ayuden al mejoramiento de los síntomas. La mejor medida preventiva fue el uso de protección como mascarilla y lavado de manos para no aumentar el contagio. Sin embargo, la gran cantidad de muertes direccionó a la búsqueda de tratamientos farmacológicos existentes que ayuden a combatir los síntomas e impedir las complicaciones y las muertes por COVID-19.³

Actualmente no existe un tratamiento farmacológico específico que sea eficaz contra la COVID-19, pero diversos estudios han ido utilizando algunas alternativas terapéuticas, como la ivermectina, dexametasona, hidroxiclороquina/azitromicina, entre otras. Estos estudios clínicos se han realizado por todo el mundo para evaluar la seguridad para el tratamiento de esta enfermedad.⁴

Los estudios de calidad biofarmacéutica se realizan mediante la evaluación de diversos parámetros, como la calidad tecnológica y también la biodisponibilidad, en la cual, está el área bajo la curva (ABC), la concentración máxima (C_{max}), el tiempo máximo (t_{max}), la vida media ($t_{1/2}$), etc. Por lo tanto, estos estudios farmacocinéticos son muy relevantes, debido a que nos brinda información de cómo actúan los medicamentos, además, de confirmar su seguridad y eficacia en cuanto a su dosificación.⁵

Los estudios de bioequivalencia para fármacos de forma farmacéutica sólida se realizan por medio de pruebas *in vitro* e *in vivo*. En la cual, en los ensayos *in vitro* se hace una comparación de los perfiles de disolución entre un medicamento multifuente y uno de referencia. En cambio, en los ensayos *in vivo* se hacen comparaciones farmacodinámicas, farmacocinéticas y ensayos clínicos.⁶

Los fármacos de forma farmacéutica sólida tienen que seguir algunos parámetros de control de calidad, con el propósito de asegurar la no existencia de variaciones en la producción de un lote, para ello, es sometido a distintas pruebas como dureza, friabilidad, tiempo de desintegración y uniformidad de contenido.⁷

Los perfiles de disolución son pruebas muy importantes, ya que ayudan a demostrar la intercambiabilidad entre distintas formulaciones farmacéuticas orales, esto se da, mediante una evaluación de la solubilidad y permeabilidad en medios de disolución con diferente pH, y mediante la aplicación del factor de diferencia (f_1) y factor de similitud (f_2), en la cual, debe resultar un valor entre 0-15 y 50-100 respectivamente, para demostrar su bioequivalencia.⁸

Por otra parte, en el Ecuador, el primer caso de coronavirus fue anunciado el 28 de febrero del 2020 por la ministra de salud de ese entonces, desde allí, los casos han ido incrementándose gradualmente, y con ello, evidentemente la demanda de medicamentos ha aumentado, en particular con aquellos que, a pesar de no tener un sustento científico, la población guiada por la connotación de la pandemia ha hecho uso de la misma. Todos los medicamentos genéricos para la COVID-19 deben de cumplir con estudios de bioequivalencia, aunado a ello y por la coyuntura sanitaria del país, era necesario un estudio exhaustivo de su calidad biofarmacéutica de estos medicamentos.

1.1 Caso Práctico

En diciembre de 2019, China se convirtió en el centro de un brote de neumonía de causa desconocida que atrajo la atención mundial. Se trataba del nuevo coronavirus 2019 (2019-nCoV o SARS-CoV-2) que se ha expandido rápidamente. Hasta el 31 de marzo de 2020 se han reportado alrededor de 800 000 casos y 38 714 muertes en el mundo. Se ha observado que el virus afecta con mayor frecuencia a adultos mayores, personas inmunocomprometidas o con comorbilidades. En esta revisión ofrecemos una vista panorámica de los conocimientos actuales relacionados con las alternativas terapéuticas para la COVID-19, desde fármacos con comprobada actividad antiviral que se han utilizado regularmente en otras enfermedades (arbidol, remdesivir, lopinavir/ritonavir, favipiravir) hasta medicamentos que usualmente han sido empleados como antiparasitarios (cloroquina e hidroxiclороquina) o antibacterianos (teicoplanina y azitromicina), pero que en la coyuntura actual retoman notoriedad por su posible y potencial eficacia frente a este virus.⁹

Por lo cual, se plantea la siguiente pregunta a resolver. ¿Los medicamentos utilizados como alternativas terapéuticas para la COVID-19 presentan estudios de calidad Biofarmacéutica?

1.2 Objetivo general

Determinar la calidad biofarmacéutica de los fármacos de forma farmacéutica sólida utilizados como alternativa terapéutica contra la COVID-19, mediante una revisión bibliográfica para la demostración de su equivalencia terapéutica.

2. DESARROLLO

2.1 COVID-19

Es una enfermedad infecciosa causado por el virus SARS-CoV-2, que ocasiona problemas respiratorios de síntomas variados, como pueden ser cuadros clínicos leves, sin consecuencias mayores en la persona infectada, hasta cuadros clínicos graves que implican sistemas vitales que pueden conllevar a la muerte.³

2.2 Bioequivalencia

Es un estudio científico que se realiza con la finalidad de demostrar que dos medicamentos son bioequivalentes, esto se da luego de verificar que ambos productos farmacéuticos muestran la misma biodisponibilidad, por lo que, se esperaría que su actividad terapéutica sea la misma.¹⁰

Los estudios de bioequivalencia se originan por los años 70 en Estados Unidos por la agencia Food and Drug Administration (FDA), como consecuencia de la comercialización de medicamentos genéricos sin ningún control e inconvenientes en su eficacia y seguridad.¹¹

2.3 Perfiles de disolución

Es un método por el cual, se determina experimentalmente la capacidad de solubilidad de un fármaco, esto se realiza en diferentes medios de disolución controlados y a distintos tiempos. Su representación se da a través de una curva entre el porcentaje de fármaco disuelto en función del tiempo. Permite demostrar la intercambiabilidad terapéutica.¹²

2.4 Bioexención

Es una alternativa que permite demostrar equivalencia terapéutica entre fármacos por medio de estudios *in vitro*, sin la necesidad de tener la obligación de realizar estudios *in vivo*, para que esto sea posible, el fármaco sólido debe presentar una solubilidad inmediata. Esto facilita y garantiza la eficacia y seguridad de un fármaco en un menor tiempo y costo.¹¹

2.5 Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB)

Proceso que estudia la capacidad de absorción, en la cual, a través de propiedades como la solubilidad y permeabilidad intestinal, permite al fármaco clasificarlo, y además, se puede determinar si hay la posibilidad de realizar estudios *in vitro* como reemplazo de estudios *in vivo*.¹¹

Tabla 1. Sistema de Clasificación Biofarmacéutica

Clase I	Alta solubilidad y permeabilidad
Clase II	Baja solubilidad y alta permeabilidad
Clase III	Alta solubilidad y baja permeabilidad
Clase IV	Baja solubilidad y baja permeabilidad
Fuente: ¹¹	

2.6 Control de calidad de los fármacos sólidos

2.6.1 Friabilidad

Este ensayo evalúa la resistencia que presentan los comprimidos frente a golpes y fricción, se utilizan aparatos conocido como friabilizador descritos en la USP 42, 2019 (Farmacopea de los Estados Unidos). El límite de aceptación es no mayor a 1%.⁷

2.6.2 Tiempo de Desintegración

Este ensayo evalúa si los comprimidos se descomponen en pequeñas partículas después de ser sumergido en un medio líquido durante un tiempo establecido. El límite aceptable para tabletas no recubiertas es no mayor a 30 minutos.⁷

2.6.3 Dureza

Este ensayo ayuda a evaluar la fuerza necesaria para ocasionar su ruptura, para conocer si resistirá las etapas de envasado y transporte. Este procedimiento se lleva a cabo en el durómetro y su límite de aceptación es un valor no menor de 4 kgf.⁷

2.6.4 Uniformidad de contenido

Esta prueba se da mediante la cuantificación del principio activo contenido en 20 fármacos, con la finalidad de verificar que la variación de los contenidos individuales se encuentre dentro de los límites de aceptación según la normativa establecida.⁷

2.6.5 Prueba de disolución

Este ensayo permite evaluar la capacidad que presenta el principio activo de un fármaco de forma farmacéutica sólida para ser disuelto en un determinado medio y mediante, condiciones experimentales controladas. Esta prueba se la considerada de gran importancia, debido a que, brinda información sobre la biodisponibilidad del fármaco.⁷

2.7 Fármacos de forma farmacéutica sólida más utilizados como alternativa para la COVID-19

2.7.1 Azitromicina

Es un antibiótico semisintético proveniente de la eritromicina, que pertenece al grupo de los macrólidos, su actividad antibiótica se da por la unión con la subunidad 50S ribosomal y posterior inhibición de la síntesis de proteínas. Se caracteriza por su rápida absorción y es usado para tratar infecciones bacterianas respiratorias, entéricas y del tracto urinario.¹³

2.7.2 Ivermectina

Es un fármaco semisintético con actividad antiparasitaria aprobado por la FDA, como tratamiento para la parasitosis, la administración de la tableta es bien tolerada en dosis de entre 0,15 mg/Kg y 0,2 mg/Kg de peso corporal. Estudios han indicado potente actividad antiviral *in vitro* hacia diferentes virus ARN, como por ejemplo, virus del chikungunya, zika, influenza A, entre otras.¹⁴

2.7.3 Dexametasona

Es un fármaco perteneciente al grupo de los corticosteroides. Posee una potente actividad antiinflamatoria. Puede ser utilizado para el dolor agudo y crónico. Además, es frecuentemente utilizado en perioperatorio, como prevención para náuseas y vómito postoperatorio. La dosis recomendada puede variar según la literatura, pero una dosis única de 4-8 mg, se ha obtenido buenos resultados para disminuir el dolor postoperatorio.¹⁵

2.7.4 Hidroxicloroquina

Es un fármaco derivado de la quinolina, de administración oral, que poseen actividad antimalárica, y que, además, es utilizado para la artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico. La hidroxicloroquina presenta actividad *in vitro* anti-SARS-CoV, asimismo, presenta un mejor perfil de seguridad clínica frente a la cloroquina, por lo cual, es permisible una dosis más alta al día y menor probabilidad de interacciones farmacológicas.¹⁶

2.7.5 Favipiravir

Es un fármaco antiviral derivado de pirazinacarboxamida oral y que ha se lo utilizado para tratar la influenza. Es un potente inhibidor de amplio espectro contra virus de la gripe y otros virus de ARN que, fue aprobado en Japón para su uso hacia personas con virus de la gripe nuevos o reemergentes.¹⁷

2.8 Análisis de los artículos científicos

En un estudio realizado por Singh R., y colaboradores en el año 2017, en la ciudad de Bareilly, India, realizaron una evaluación *in vitro* de los parámetros de calidad fisicoquímica de tres marcas de comprimidos de azitromicina de 500 mg. En la prueba de uniformidad de peso, dureza y friabilidad obtuvieron un valor considerado aceptable; y para la prueba de desintegración lo hicieron en buen tiempo, en menos de 6 minutos. En la prueba de disolución, todas las marcas estuvieron por encima del 75% en 45 minutos, es decir, cumplían con lo establecido por la Farmacopea India, por lo cual, concluyeron que las tres marcas de tabletas de azitromicina son bioequivalentes.¹⁸

En otro estudio realizado por Verma S., y colaboradores en el año 2017, en la ciudad de Mehsana, India, realizaron una formulación y evaluación de comprimidos de ivermectina de 3 mg, por dispersión sólida, mediante la aplicación de diferentes métodos como mezcla física, fusión, amasado y liofilización. Como resultado de los parámetros de calidad, las tabletas preparadas por dispersión sólida por el método de fusión, mostraron resultados aceptables. Del mismo modo, en el estudio de la prueba de disolución mostraron el mayor porcentaje de mejora de liberación de fármaco en comparación con la ivermectina simple y los otros métodos.¹⁹

En un estudio realizado por Ukwueze S. E., y colaboradores en el año 2018, evaluaron la calidad farmacéutica de distintas marcas de tabletas de azitromicina dihidrato de 500 mg de los mercados del sur de Nigeria. Para ello, analizaron diferentes parámetros como uniformidad de peso, friabilidad y tiempo de desintegración, la cual, presentaron valores aceptables, es decir, cumplieron con los controles de calidad al estar dentro de los límites establecidos por la USP. También realizaron la prueba de disolución, resultando valores por encima del 85% en 20 min, por lo que, no fue necesario calcular el factor de similitud (f_2). Finalmente, concluyeron que las tabletas de azitromicina dihidrato analizadas son bioequivalentes con el innovador.²⁰

En otro estudio realizado por Muñoz J., y colaboradores en el año 2018, en la ciudad de Barcelona, España, evaluaron el perfil farmacocinético de un comprimido de ivermectina de 18 mg en 54 voluntarios sanos. Los parámetros como área bajo la curva (ABC), concentración máxima (C_{max}), tiempo máximo (t_{max}) y vida media ($t_{1/2}$), mostraron resultados sin diferencias significativas, lo cual, concluyeron que la administración de una dosis fija de ivermectina de 18 mg es igual de seguro como el de referencia ajustado por peso.²¹

En un estudio realizado por Bashir Q., y Acosta M., en el año 2020, en la ciudad de Québec, Canadá, compararon el perfil farmacocinético de una tableta de dexametasona de 20 mg con el fármaco de referencia (5 tabletas de dexametasona de 4 mg), en la cual, los parámetros farmacocinéticos evaluados como, área bajo la curva (ABC), concentración máxima (C_{max}), tiempo máximo (t_{max}) y vida media ($t_{1/2}$), no presentaron diferencias significativas, por lo que, determinaron que la tableta de dexametasona de 20 mg y el de referencia cumplieron con los criterios de bioequivalencia.²²

En otro estudio realizado por Emami J., y colaboradores en el año 2020, en la ciudad de Isfahán, Irán, evaluaron dos formulaciones de tabletas de hidroxiclороquina (HCQ) de 200 mg, mediante un estudio *in vitro* e *in vivo*. Dentro del estudio *in vitro* realizaron una prueba de disolución, en la cual, los resultados obtenidos de ambas formulaciones cumplieron con los requisitos que establece la USP. En los parámetros farmacocinéticos del estudio *in vivo*, área bajo la curva (ABC), concentración máxima (C_{max}) y tiempo máximo (t_{max}), no presentaron una diferencia significativa, es decir, estaban dentro de los límites aceptables. Finalmente, concluyeron que las dos formulaciones de tabletas de HCQ son bioequivalentes al de referencia.²³

En un estudio realizado por Sağlam O., y colaboradores en el año 2020, en la ciudad de Gaziantep, Turquía, realizaron un estudio de bioequivalencia de dos comprimidos de favipiravir de 200 mg, en voluntarios sanos. Los parámetros farmacocinéticos evaluados como, área bajo la curva (ABC), concentración máxima (C_{max}), tiempo máximo (t_{max}) y vida media ($t_{1/2}$), no presentaron diferencias significativas entre el medicamento de prueba y el de referencia. Finalmente, concluyeron que los comprimidos de favipiravir de 200 mg son bioequivalentes con el de referencia.²⁴

2.9 Tablas de resultados

Una vez finalizado el análisis de los artículos científicos, sobre la calidad biofarmacéutica de fármacos de forma farmacéutica sólida utilizados como alternativa terapéutica para la COVID-19, se presentan los resultados obtenidos por los diferentes autores en las siguientes tablas.

Tabla 2. Control de calidad de los fármacos de forma farmacéutica sólida

Autor	Fármaco	Ensayo	Resultado	Parámetro
Singh et al., 2017.	Azitromicina 500 mg	Uniformidad de peso	Cumple	
		Dureza	4 - 6 kg/f	4 - 7 kg/f
		Friabilidad	0,2 – 0,5%	< 1%
		Desintegración	< 6 min	< 30 min
Verma et al., 2017.	Ivermectina 3 mg	Uniformidad de peso	Cumple	
		Dureza	4,5 kg/f	4 - 7 kg/f
		Desintegración	3 – 4 min	< 30 min
Ukwueze et al., 2018.	Azitromicina dihidrato 500 mg	Uniformidad de peso	Cumple	
		Desintegración	< 3 min	< 30 min
		Friabilidad	< 1 %	< 1%
Emami et al., 2020.	Hidroxiclороquina 200 mg	Uniformidad de contenido	97 %	85 - 115 %

Tabla 3. Prueba de disolución de fármacos utilizados para la COVID-19

Autor	Fármaco	Resultado	Parámetro
Singh et al., 2017.	Azitromicina 500 mg	> 75% en 45 min	≥ 75% en 45 min* Farmacopea India
Verma et al., 2017.	Ivermectina 3 mg	> 75% en 45 min	≥ 75% en 45 min* Farmacopea India
Ukwueze et al., 2018.	Azitromicina dihidrato 500 mg	> 85% en 20 min	≥ 85% en 30 min USP 42
Emami et al., 2020.	Hidroxiclороquina 200 mg	> 85 % en 30 min	≥ 85% en 30 min USP 42

Tabla 4. Evaluación de parámetros farmacocinéticos de fármacos utilizados para la COVID-19

Autor	Fármaco	Producto	Parámetros farmacocinéticos			
			ABC (ng.h/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
Muñoz et al., 2018.	Ivermectina	Prueba	885,92	45,23	4,33	80,98
	18 mg	Referencia	860,13	43,19	4,15	80,66
Bashir y Acosta, 2020.	Dexametasona	Prueba	1314,38	257,22	0,997	4
	20 mg	Referencia	1325,12	244,12	1,495	3,96
Emami et al., 2020.	Hidroxicloroquina 200 mg	Prueba	12,774	540, 91	4,045	-
		Referencia	12,385	591,82	3,95	-
Sağlam et al., 2020.	Favipiravir	Prueba	9910,49	5411,6	0,50	1,27
	200 mg	Referencia	10152,11	5002.2	0,75	1.32

Nota: El parámetro de biodisponibilidad relativa en magnitud y velocidad es $0.8 - 1.25^{22}$

Tabla 5. Clasificación y Calidad biofarmacéutica de los fármacos estudiados

Fármaco	Clasificación	Calidad
	Biofarmacéutica	Biofarmacéutica
Azitromicina	Clase II	Cumple
Ivermectina	Clase II	Cumple
Hidroxicloroquina	Clase I	Cumple
Dexametasona	Clase I	Cumple
Favipiravir	-	Cumple

Como se muestran en las tablas 2 y 3, los medicamentos azitromicina, ivermectina e hidroxicloroquina, presentan ensayos de calidad farmacéutica como dureza, friabilidad, desintegración, uniformidad de peso y contenido, dando resultados satisfactorios cumpliendo con los parámetros establecidos en las farmacopeas objeto de referencia. Asimismo, la prueba de disolución fue rápida, lo cual, no fue necesario realizar los estudios de perfiles de disolución ni el cálculo del f_1 ni f_2 , lo que confirma su alta solubilidad.

Según las tablas 4 y 5, los estudios de biodisponibilidad de ivermectina, dexametasona, hidroxiclороquina y favipiravir tuvieron excelentes resultados en cuanto a sus parámetros farmacocinéticos, y se clasificó a los cinco fármacos según el sistema de clasificación biofarmacéutica.

3. CONCLUSIÓN

Mediante la investigación bibliográfica presentada, se determinó la calidad biofarmacéutica de los fármacos de forma farmacéutica sólida utilizados como alternativas terapéuticas para la COVID-19, como la hidroxiclороquina, azitromicina, ivermectina, dexametasona y favipiravir, los cuales, cumplen con los parámetros de control de calidad farmacéutica. De igual manera, en los estudios de prueba de disolución mostraron resultados que se encuentran dentro del rango que establece las Farmacopeas, es decir, presentaron una buena liberación del principio activo en los diferentes medios de disolución. Finalmente, los parámetros farmacocinéticos evaluados en los distintos artículos, no presentaron diferencias significativas con el de referencia y, además, se encuentran dentro del parámetro de biodisponibilidad relativa en magnitud y velocidad, por lo que, se determinó que todos los fármacos son equivalentes terapéuticos, ya que, cumplen con todos los criterios de bioequivalencia.

4. BIBLIOGRAFÍA

- (1) Vargas Párraga, G. C.; Chafla Pinduisaca, F. F.; López Laaz, S. A.; Correa Quinto, W. P. Recomendaciones de Manejo Farmacológico en COVID-19. *Rev. Cient. Mundo la Investig. y el Conoc.* **2020**, *4* (2), 31–39. [https://doi.org/10.26820/recimundo/4.\(2\).mayo.2020.31-39](https://doi.org/10.26820/recimundo/4.(2).mayo.2020.31-39).
- (2) Farfán, G. Perspectiva Acerca de la Enfermedad por Coronavirus 2019 (COVID-19). *Inspilip* **2020**, *4* (2), 1–23.
- (3) Moneriz, C.; Castro Salgado, C. Fármacos Prometedores y Potenciales para el Tratamiento de COVID-19. *Rev. Chil. infectología* **2020**, *37* (3), 205–215. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.4067/s0716-10182020000300205>.
- (4) Nunes, L. L. A.; Lima, T. de M. Medicamentos Utilizados no Tratamento da Covid-19 em Pacientes com Perda da Capacidade Funcional Renal: Uma Revisão Rápida Da Literatura. *Brazilian J. Nephrol.* **2020**, 1–9. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1590/2175-8239-jbn-2020-0105>.
- (5) Schulz, J. D.; Coulibaly, J. T.; Schindler, C.; Wimmersberger, D.; Keiser, J. Pharmacokinetics of Ascending Doses of Ivermectin in Trichuris Trichiura -Infected Children Aged 2–12 Years. *J. Antimicrob. Chemother.* **2019**, *74* (6), 1642–1647. <https://doi.org/10.1093/jac/dkz083>.
- (6) Matiz, G. E.; Trujillo, M.; Pérez, D. A.; Baena, Y. Evaluación de la Intercambiabilidad in Vitro de Diferentes Marcas de Tabletas de Diclofenaco Sódico Disponibles En El Mercado Colombiano. *Biomedica* **2018**, *38* (4), 486–495. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v38i4.3988>.
- (7) Macías Arreaga, A.; Suárez Mateo, G. Estudio de los Parámetros de Calidad de las Tabletas de Ciprofloxacina 500 mg Genéricos, Elaborados por Dos Laboratorios Farmacéuticos del Ecuador y su Comparación con el Producto Innovador, Universidad de Guayaquil, 2017.
- (8) Casanova Godoy, L. A. M.; Castillo Saavedra, E. F.; Reynoso Leyva, E. M.; Ayala Jara, C. I. Estudio Comparativo de Perfiles de Disolución de Tabletas de Prednisona 20 mg Comercializados en Perú. *Memorias del Inst. Investig. en Ciencias la Salud* **2018**, *16* (3), 13–21. [https://doi.org/10.18004/mem.iics/1812-9528/2018.016\(03\)13-021](https://doi.org/10.18004/mem.iics/1812-9528/2018.016(03)13-021).

- (9) Pareja Cruz, A.; Luque Espino, J. C. Alternativas Terapéuticas Farmacológicas para COVID-19. *Horiz. Médico* **2020**, *20* (2), e1216. <https://doi.org/10.24265/horizmed.2020.v20n2.13>.
- (10) ARCSA. *RESOLUCIÓN ARCSA-DE-015-2018-JCGO*; Ecuador, 2018; pp 1–45.
- (11) Segura Campos, L. A. Medicamentos Genéricos: su Importancia Económica en los Sistemas Públicos de Salud y la Necesidad de Estudios in Vitro para Establecer su Bioequivalencia. *Pensam. Actual* **2017**, *17* (28), 108–120. <https://doi.org/10.15517/pa.v17i28.29549>.
- (12) Pazmiño, E. Establecimiento de Bioequivalencia in Vitro a Base del Factor F1 y F2 Del Antihipertensivo Enalapril Maleato Comercializado en Ecuador, Universidad Central del Ecuador, 2018.
- (13) Damle, B.; Vourvahis, M.; Wang, E.; Leaney, J.; Corrigan, B. Clinical Pharmacology Perspectives on the Antiviral Activity of Azithromycin and Use in COVID-19. *Clin. Pharmacol. Ther.* **2020**, *108* (2), 201–211. <https://doi.org/10.1002/cpt.1857>.
- (14) Luque Espino, J. C.; Pareja Cruz, A. Seguridad y Eficacia de Ivermectina En Tiempos de COVID-19. *Horiz Med* **2021**, *21* (1). <https://doi.org/https://doi.org/10.24265/horizmed.2021.v20n1.10>.
- (15) Valdivia Sánchez, C. G.; Prieto Duarte, M. L. Eficacia de La Dexametasona Como Adyuvante En La Analgesia Preventiva Para El Dolor Postoperatorio de Cirugía Abdominal. *Gac. Med. Mex.* **2017**, *153* (3), 390–396.
- (16) Jáuregui, E. Los Antimaláricos (Cloroquina e Hidroxicloroquina) En La Pandemia COVID-19. *Rev. Colomb. Reumatol.* **2020**, 1–3. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2020.05.004>.
- (17) Bennett, J.; Dolin, R.; Blaser, M. *Enfermedades Infecciosas Principios y Práctica*; Elsevier Inc.: Barcelona, 2020; pp 565–566.
- (18) Singh, R.; Saxena, M.; Sahay, D.; Singh, S. In-Vitro Study of Quality Control Parameters of Three Different Brands of Azithromycin Tablets. *Int. J. Basic Clin. Pharmacol.* **2017**, *6* (7), 1572–1576. <https://doi.org/10.18203/2319-2003.ijbcp20172548>.

- (19) Verma, S.; Patel, U.; Patel, R. P. Formulation and Evaluation of Ivermectin Solid Dispersion. *J. Drug Deliv. Ther.* **2017**, *7* (7), 15–17.
- (20) Ukwueze, S. E.; Nwachukwu, I. P.; Ezealisiji, K. M. Ultraviolet Spectrophotometric Evaluation of Different Brands of Azithromycin Dihydrate Tablets and Capsules Sold in Nigeria. *Eur. J. Pharm. Med. Res.* **2018**, *5* (2), 80–84.
- (21) Muñoz, J.; Ballester, M. R.; Antonijoan, R. M.; Gich, I.; Rodríguez, M.; Colli, E.; Gold, S.; Krolewiecki, A. J. Safety and Pharmacokinetic Profile of Fixed-Dose Ivermectin with an Innovative 18mg Tablet in Healthy Adult Volunteers. *PLoS Negl. Trop. Dis.* **2018**, *12* (1), 1–16. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006020>.
- (22) 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>.
- (23) Emami, J.; Kazemi, M.; Salehi, A. In Vitro and in Vivo Evaluation of Two Hydroxychloroquine Tablet Formulations: HPLC Assay Development. *J. Chromatogr. Sci.* **2021**, *59* (1), 71–78. <https://doi.org/10.1093/chromsci/bmaa079>.
- (24) Sağlam, O.; Güney, B.; Saraner, N.; Sevcici, G.; Doğan-Kurtoğlu, E.; Ulusoy, M. G.; Demiray, G.; Nacak, M.; Erenmemişoğlu, A.; Tüzer, V. Bioequivalence Study of Two Favipiravir Tablet Formulations in Healthy Male Subjects. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* **2020**, 1–9. <https://doi.org/10.5414/cp203936>.