



VICERRECTORADO DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO

FACULTAD DE POSGRADO

INFORME DE INVESTIGACIÓN

PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE:

MAGÍSTER EN BIOTECNOLOGÍA

TEMA:

Estudio y comparación de los parámetros de calidad de las tabletas de Clopidrogel 75mg elaboradas por dos laboratorios farmacéuticos del Ecuador.

AUTORES:

Karla Geanella Arevalo Endara

Carla Dolores Manosalvas Arias

TUTOR:

MSc. María Espinoza Bravo

Milagro, 2025

Derechos de Autor

Sr. Dr.

Fabricio Guevara Viejó

Rector de la Universidad Estatal de Milagro

Presente.

Yo, **Carla Dolores Manosalvas Arias**, en calidad de autor y titular de los derechos morales y patrimoniales de este informe de investigación, mediante el presente documento, libre y voluntariamente cedo los derechos de Autor de este proyecto de desarrollo, que fue realizada como requisito previo para la obtención de mi Grado, de **Magíster en Biotecnología** como aporte a la Línea de Investigación **Promoción del desarrollo económico** de conformidad con el Art. 114 del Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, concedo a favor de la Universidad Estatal de Milagro una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos. Conservo a mi favor todos los derechos de autor sobre la obra, establecidos en la normativa citada.

Así mismo, autorizo a la Universidad Estatal de Milagro para que realice la digitalización y publicación de este Proyecto de Investigación en el repositorio virtual, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

El autor declara que la obra objeto de la presente autorización es original en su forma de expresión y no infringe el derecho de autor de terceros, asumiendo la responsabilidad por cualquier reclamación que pudiera presentarse por esta causa y liberando a la Universidad de toda responsabilidad.

Milagro, **22 de Junio de 2025**



Carla Dolores Manosalvas Arias

C.I.: 1208567956

Derechos de Autor

Sr. Dr.

Fabricio Guevara Viejó

Rector de la Universidad Estatal de Milagro

Presente.

Yo, **Karla Geanella Arévalo Endara**, en calidad de autor y titular de los derechos morales y patrimoniales de este informe de investigación, mediante el presente documento, libre y voluntariamente cedo los derechos de Autor de este proyecto de desarrollo, que fue realizada como requisito previo para la obtención de mi Grado, de **Magíster en Biotecnología** como aporte a la Línea de Investigación **Promoción del desarrollo económico** de conformidad con el Art. 114 del Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, concedo a favor de la Universidad Estatal de Milagro una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos. Conservo a mi favor todos los derechos de autor sobre la obra, establecidos en la normativa citada.

Así mismo, autorizo a la Universidad Estatal de Milagro para que realice la digitalización y publicación de este Proyecto de Investigación en el repositorio virtual, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

El autor declara que la obra objeto de la presente autorización es original en su forma de expresión y no infringe el derecho de autor de terceros, asumiendo la responsabilidad por cualquier reclamación que pudiera presentarse por esta causa y liberando a la Universidad de toda responsabilidad.

Milagro, **22 de Junio de 2025**



Firmado electrónicamente por:
**KARLA GEANELLA
AREVALO ENDARA**
Validar únicamente con FirmaEC

Karla Geanella Arévalo Endara

C.I.: 0953861721

Aprobación del Tutor del Trabajo de Titulación



INFORME DEL TUTOR

Milagro, 23 de junio del 2025

Ingeniero

Eduardo Espinoza Solís, Ph.D

Decano de Posgrado

De mis consideraciones

Por medio de la presente certifico haber acompañado en el desarrollo del trabajo de Titulación en calidad de profesor tutor, de los maestrantes **KARLA GEANELLA AREVALO ENDARA Y CARLA DOLORES MANOSALVAS ARIAS**, con el tema: **"ESTUDIO Y COMPARACIÓN DE LOS PARÁMETROS DE CALIDAD DE LAS TABLETAS DE CLOPIDOGREL DE 75MG ELABORADAS POR DOS LABORATORIOS FARMACÉUTICOS DEL ECUADOR."** En el cual se realizaron 8 tutorías, las mismas que se encuentran registradas en el Sistema de Gestión Académica.

Además, notifico que el Trabajo de Titulación cumple con los parámetros de calidad y forma requeridos por el programa de **MAESTRÍA EN BIOTECNOLOGÍA MODALIDAD HÍBRIDA**, cumpliendo con el porcentaje de originalidad del 7.0%.

Pongo de manifiesto que autorizo la entrega del documento desarrollado a los entes pertinentes para proceder a la revisión y posterior defensa del Trabajo de Titulación presentado por el maestrante.



Atentamente,

ESPINOZA BRAVO MARIA GABRIELA, Msc.

C.I. 1206142893

VICERRECTORADO DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO
FACULTAD DE POSGRADO
ACTA DE SUSTENTACIÓN
MAESTRÍA EN BIOTECNOLOGÍA

En la Facultad de Posgrado de la Universidad Estatal de Milagro, a los veintinueve días del mes de julio del dos mil veinticocho, siendo las 16:00 horas, de forma VIRTUAL comparece el/la maestrante, Q.F. MANOSALVAS ARIAS CARLA DOLORES, a defender el Trabajo de Titulación denominado " **ESTUDIO Y COMPARACIÓN DE LOS PARÁMETROS DE CALIDAD DE LAS TABLETAS DE CLOPIDOGREL DE 75MG ELABORADAS POR DOS LABORATORIOS FARMACÉUTICOS DEL ECUADOR.**", ante el Tribunal de

Calificación integrado por: Mgtr. FALCONI NOVILLO JOSE FRANCISCO, Presidente(a), Mgs VILLAVICENCIO YANOS CHRISTIAN MIGUEL en calidad de Vocal; y, Dra. NORIEGA VERDUGO DELIA DOLORES que actúa como Secretario/a.

Una vez defendido el trabajo de titulación; examinado por los integrantes del Tribunal de Calificación, escuchada la defensa y las preguntas formuladas sobre el contenido del mismo al maestrante compareciente, durante el tiempo reglamentario, obtuvo la calificación de: **100.00** equivalente a: **EXCELENTE.**

Para constancia de lo actuado firman en unidad de acto el Tribunal de Calificación, siendo las 17:00 horas.



Mgtr. FALCONI NOVILLO JOSE FRANCISCO
PRESIDENTE/A DEL TRIBUNAL



Mgs VILLAVICENCIO YANOS CHRISTIAN MIGUEL
VOCAL



Dra. NORIEGA VERDUGO DELIA DOLORES
SECRETARIO/A DEL TRIBUNAL



Q.F. MANOSALVAS ARIAS CARLA DOLORES
MAGÍSTER

VICERRECTORADO DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO
FACULTAD DE POSGRADO
ACTA DE SUSTENTACIÓN
MAESTRÍA EN BIOTECNOLOGÍA

En la Facultad de Posgrado de la Universidad Estatal de Milagro, a los veintinueve días del mes de julio del dos mil veinticocho, siendo las 16:00 horas, de forma VIRTUAL comparece el/la maestrante, Q.F AREVALO ENDARA KARLA GEANELLA, a defender el Trabajo de Titulación denominado " **ESTUDIO Y COMPARACIÓN DE LOS PARÁMETROS DE CALIDAD DE LAS TABLETAS DE CLOPIDOGREL DE 75MG ELABORADAS POR DOS LABORATORIOS FARMACÉUTICOS DEL ECUADOR.**", ante el Tribunal de

Calificación integrado por: Mgtr. FALCONI NOVILLO JOSE FRANCISCO, Presidente(a), Mgs VILLAVICENCIO YANOS CHRISTIAN MIGUEL en calidad de Vocal; y, Dra. NORIEGA VERDUGO DELIA DOLORES que actúa como Secretario/a.

Una vez defendido el trabajo de titulación; examinado por los integrantes del Tribunal de Calificación, escuchada la defensa y las preguntas formuladas sobre el contenido del mismo al maestrante compareciente, durante el tiempo reglamentario, obtuvo la calificación de: **100.00** equivalente a: **EXCELENTE**.

Para constancia de lo actuado firman en unidad de acto el Tribunal de Calificación, siendo las 17:00 horas.



Firmado electrónicamente por:
**JOSE FRANCISCO
FALCONI NOVILLO**
Validar Únicamente con FirmaBC

Mgtr. FALCONI NOVILLO JOSE FRANCISCO
PRESIDENTE/A DEL TRIBUNAL



Firmado electrónicamente por:
**CHRISTIAN MIGUEL
VILLAVICENCIO YANOS**
Validar Únicamente con FirmaBC

Mgs VILLAVICENCIO YANOS CHRISTIAN MIGUEL
VOCAL



Firmado electrónicamente por:
**DELIA DOLORES
NORIEGA VERDUGO**
Validar Únicamente con FirmaBC

Dra. NORIEGA VERDUGO DELIA DOLORES
SECRETARIO/A DEL TRIBUNAL



Firmado electrónicamente por:
**KARLA GEANELLA
AREVALO ENDARA**
Validar Únicamente con FirmaBC

Q.F AREVALO ENDARA KARLA GEANELLA
MAGÍSTER

Dedicatoria

Dedicamos este trabajo, en primer lugar, a Dios, por brindarnos salud, fortaleza y sabiduría para culminar esta etapa tan importante en mi vida.

A nuestros padres, por su amor incondicional, sacrificio y apoyo constante, quienes con su ejemplo nos enseñaron el valor del esfuerzo y la perseverancia.

A nuestros hermanos, por su comprensión y palabras de aliento en los momentos más difíciles.

A mis docentes, compañeros y a quienes contribuyeron a mi formación académica y personal.

Este logro también es de ustedes.

Agradecimientos

Quiero expresar mi más sincero agradecimiento a todas las personas e instituciones que hicieron posible la culminación de esta tesis.

A Dios, por darme la vida, la salud y la fortaleza para superar cada desafío en este proceso académico.

A mis padres, por su amor incondicional, sus sacrificios y su constante apoyo emocional y económico. Gracias por ser mi mayor motivación.

A mis docentes, por compartir sus conocimientos, por su guía y por su compromiso en mi formación profesional. En especial, agradezco a mi tutora de tesis, por su paciencia, dedicación y orientación constante.

A mis amigos y compañeros de carrera, por su apoyo, colaboración y palabras de aliento durante todo este camino.

Finalmente, agradezco a la institución educativa y a los laboratorios/farmacéuticas, por facilitar los espacios y recursos necesarios para el desarrollo de este trabajo de investigación.

A todos, ¡gracias de corazón!

Resumen

El presente estudio evaluó y comparó los parámetros de calidad físico-químicos de tabletas de clopidogrel 75 mg producidas por dos laboratorios farmacéuticos ecuatorianos, con el fin de verificar su cumplimiento con las normativas establecidas por la USP y la Farmacopea Europea. El clopidogrel es un medicamento antiagregante plaquetario clave en la prevención de eventos cardiovasculares. A pesar de la regulación nacional por la ARCSA, es necesario asegurar que los productos genéricos cumplan con estándares internacionales de calidad, especialmente en cuanto a dureza, friabilidad, desintegración, disolución y contenido del principio activo. La investigación utilizó un enfoque cuantitativo, con diseño no experimental y comparativo. Se analizaron muestras representativas de tabletas mediante técnicas como espectrofotometría UV-Vis y HPLC. Los resultados de ambos laboratorios mostraron cumplimiento de todos los parámetros exigidos, con pequeñas variaciones que no afectan la equivalencia terapéutica. El estudio concluye que ambos productos son farmacéuticamente equivalentes, seguros y eficaces, recomendando una mayor vigilancia interlotes, estudios de bioequivalencia in vivo y fortalecimiento de las buenas prácticas de manufactura. Además, se plantea la posibilidad de extender este tipo de análisis a otros medicamentos esenciales producidos en el país.

Palabras claves: Clopidogrel, Calidad farmacéutica, Bioequivalencia, Tabletillas genéricas.

Abstract

The present study evaluated and compared the quality parameters of 75 mg clopidogrel tablets manufactured by two pharmaceutical laboratories in Ecuador, based on standards established by international pharmacopeias such as the USP and the European Pharmacopoeia. Clopidogrel is an antiplatelet medication widely used to prevent thrombotic events in patients with cardiovascular diseases. Ensuring the pharmaceutical quality of this medication is crucial to guarantee its therapeutic efficacy and patient safety. A quantitative, non-experimental, and comparative research design was applied. Analytical methods including hardness, friability, disintegration time, dissolution profile, and active ingredient content were used. The tests were performed using validated techniques such as HPLC and UV-Vis spectrophotometry in accordance with official pharmacopoeial methods. The results showed that both laboratory products met the required quality specifications, with slight variations between them that did not compromise their bioequivalence or therapeutic interchangeability. This confirms that both products are pharmaceutically equivalent, safe, and effective. The study concludes by recommending ongoing quality control between production batches, the implementation of in vivo bioequivalence studies, and stronger adherence to Good Manufacturing Practices (GMP) in the national pharmaceutical sector. This research contributes to the assurance of quality medicines in Ecuador and supports regulatory efforts to promote access to safe and effective generic drugs.

Keywords: Clopidogrel, Pharmaceutical quality, Bioequivalence, Generic tablets.

Lista de Tablas

Tabla 1. Descripción de las variables	8
Tabla 2. Variables Independientes	8
Tabla 3. Variables Dependientes.....	9
Tabla 4. Composición Química.....	15
Tabla 5. Generalidades del Clopidogrel	22
Tabla 6. Laboratorio 1	34
Tabla 7. Laboratorio 2	34
Tabla 8. Dureza	35
Tabla 9. Laboratorio 1	36
Tabla 10. Laboratorio 2	36
Tabla 11. Laboratorio 1	37
Tabla 12. Laboratorio 2	37
Tabla 13. Laboratorio 1	38
Tabla 14. Laboratorio 2	38

Índice / Sumario

Derechos de Autor.....	II
Aprobación del Tutor del Trabajo de Titulación.....	IV
Certificación de Defensa.....	V..
Dedicatoria.....	VII
Agradecimientos.....	VIII
Resumen	IX
Abstract.....	X
Introducción.....	1
CAPÍTULO I: El Problema de la Investigación.....	3
1.1. Planteamiento del problema.....	3
1.2. Delimitación del problema.....	4
Delimitación temática	4
Delimitación geográfica.....	4
Delimitación temporal.....	5
Delimitación metodológica.....	5
Delimitación normativa.....	5
1.3. Preguntas de investigación	5
1.4. Objetivos	6
1.5.1 Objetivo general.....	6
1.5.2 Objetivos específicos	6
1.5. Hipótesis	6
1.6. Justificación.....	7
1.7. Declaración de las variables (Operacionalización)	8
CAPÍTULO II: Marco Teórico Referencial.....	11
El Clopidogrel.....	15
Formulación y calidad de las tabletas de clopidogrel.....	16
Bioequivalencia y estudios comparativos	17
Parámetros de calidad farmacéutica	17
Importancia del estudio comparativo	17
Importancia del control de calidad de un fármaco	20

Ensayos fisicoquímicos que se realizan a un fármaco	20
Generalidades del Clopidogrel.....	22
2.1. Antecedentes Referenciales	22
2.2. Marco Conceptual	23
Control de calidad de formas farmacéuticas sólidas.....	23
Medicamentos genéricos y su evaluación	24
Normativa y regulación en Ecuador	24
Importancia del estudio comparativo	25
CAPÍTULO III: Diseño Metodológico	26
CAPÍTULO IV: Análisis e Interpretación de Resultados	34
4.1. Análisis e Interpretación de Resultados	34
CAPÍTULO V: Conclusiones, Discusión y Recomendaciones	40
5.1. Discusión	40
5.2. Conclusiones	42
5.3. Recomendaciones	44
Referencias Bibliográficas	46
ANEXOS	49

Introducción

El clopidogrel es un fármaco antiagregante plaquetario ampliamente utilizado en la prevención de eventos trombóticos en pacientes con enfermedades cardiovasculares (Gurbel, Bliden, Hiatt, & O'Connor, 2003). Su mecanismo de acción se basa en la inhibición del receptor P2Y₁₂ de ADP en las plaquetas, lo que impide su activación y la formación de coágulos (Savi, et al., 2001). Debido a su importancia en la práctica clínica, es fundamental garantizar la calidad de las tabletas de clopidogrel disponibles en el mercado, ya que variaciones en sus parámetros físico-químicos pueden afectar su eficacia terapéutica.

El control de calidad es un proceso importante en la fabricación de medicamentos tanto si es uno innovador como si se trata de uno genérico ya que asegura que los medicamentos sean seguros y eficaces. (Lledo, 2019) Estos análisis permiten evaluar la uniformidad del producto, su estabilidad y su biodisponibilidad, asegurando que cumplan con los estándares establecidos en farmacopeas reconocidas.

En Ecuador, la regulación de medicamentos es supervisada por la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria (ARCSA), la cual establece normas basadas en directrices internacionales como las de la USP y la Farmacopea Europea (ARCSA, 2016). Los medicamentos genéricos y los medicamentos de marca comparten el mismo ingrediente activo, pero otras características, como color y sabor, que no afectan el rendimiento, la seguridad o la efectividad del medicamento genérico, pueden ser diferentes. (FDA18)

El presente estudio tiene como objetivo evaluar y comparar los parámetros de calidad de las tabletas de clopidogrel 75 mg elaboradas por dos laboratorios farmacéuticos

en Ecuador. A través del análisis de sus características físico-químicas y su cumplimiento con normativas oficiales, se busca determinar posibles diferencias que puedan influir en la eficacia y seguridad del tratamiento.

CAPÍTULO I: El Problema de la Investigación

1.1. Planteamiento del problema

El clopidogrel es un fármaco esencial en la prevención de eventos trombóticos en pacientes con enfermedades cardiovasculares, ya que inhibe la agregación plaquetaria y reduce el riesgo de infarto de miocardio y accidente cerebrovascular (Savi, et al., 2001). Debido a su importancia clínica, es fundamental que las tabletas de clopidogrel 75 mg disponibles en el mercado cumplan con estrictos estándares de calidad que garanticen su eficacia y seguridad. Sin embargo, la variabilidad en los procesos de fabricación de diferentes laboratorios puede dar lugar a diferencias en los parámetros físico-químicos del producto, lo que podría afectar su desempeño terapéutico (Gurbel, Bliden, Hiatt, & O'Connor, 2003).

En Ecuador, la comercialización de medicamentos está regulada por la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria (ARCSA), que establece requisitos de calidad basados en farmacopeas internacionales como la USP y la Farmacopea Europea (ARCSA, 2015). A pesar de estas regulaciones, estudios previos han demostrado que sin embargo, estos medicamentos genéricos son equivalentes farmacéuticos con la marca registrada original en términos de ingredientes activos, pero pueden diferir en otros componentes como los saborizantes, estabilizadores, y demás excipientes, además del proceso de fabricación y en el propio laboratorio fabricante (Laosa, Guerra, López-Durán, & Mosquera, 2009). En este contexto, surge la necesidad de realizar un estudio comparativo de los parámetros de calidad de las tabletas de clopidogrel 75 mg producidas por dos laboratorios farmacéuticos en Ecuador. Este análisis permitirá determinar si existen diferencias significativas en su formulación y desempeño, y

si ambos productos cumplen con los estándares establecidos en las normativas vigentes.

Por lo tanto, la presente investigación busca responder a la siguiente pregunta:

¿Existen diferencias significativas en los parámetros de calidad de las tabletas de clopidogrel 75 mg producidas por dos laboratorios farmacéuticos en Ecuador, y cumplen estos con las especificaciones establecidas en normativas oficiales?

El desarrollo de este estudio permitirá generar información relevante para profesionales de la salud, entidades reguladoras y consumidores, contribuyendo al aseguramiento de la calidad en la oferta de medicamentos en el país.

1.2. Delimitación del problema

Para establecer un alcance claro y preciso, este estudio se delimita en los siguientes aspectos:

Delimitación temática

El estudio se enfoca en la evaluación y comparación de los parámetros de calidad de las tabletas de clopidogrel 75 mg producidas por dos laboratorios farmacéuticos en Ecuador. Se analizarán características físico-químicas como peso promedio, dureza, friabilidad, tiempo de desintegración, perfil de disolución y contenido de principio activo, con base en los estándares establecidos en farmacopeas internacionales.

Delimitación geográfica

La investigación se llevará a cabo en Ecuador, específicamente en farmacias y establecimientos autorizados donde se comercializan las tabletas de clopidogrel 75 mg. Además, los análisis se realizarán en un laboratorio certificado dentro del país.

Delimitación temporal

El estudio se desarrollará en un período de [indicar el tiempo estimado, por ejemplo, seis meses], abarcando la selección de muestras, realización de pruebas de control de calidad, análisis comparativo de los resultados y elaboración del informe final.

Delimitación metodológica

Se empleará un enfoque cuantitativo y experimental, basado en pruebas de laboratorio para determinar y comparar los parámetros de calidad de las muestras. Se utilizarán metodologías analíticas establecidas en normativas farmacéuticas oficiales, garantizando la confiabilidad y reproducibilidad de los resultados.

Delimitación normativa

El análisis se llevará a cabo conforme a los criterios establecidos en la United States Pharmacopeia (USP 43-NF 38) y la Farmacopea Europea (Ph. Eur.), además de cumplir con las regulaciones de la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria (ARCSA) en Ecuador.

1.3. Preguntas de investigación

- ¿Qué diferencias existen en los parámetros físico-químicos (dureza, friabilidad, tiempo de desintegración, perfil de disolución y contenido del principio activo) de las tabletas de clopidogrel 75 mg entre los dos laboratorios evaluados?
- ¿Ambas formulaciones cumplen con los estándares de calidad establecidos por la USP y la Farmacopea Europea?
- ¿Cómo afectan las diferencias en los parámetros de calidad la posible equivalencia terapéutica entre ambos productos?

- ¿Qué impacto podrían tener estas diferencias en la efectividad del tratamiento en los pacientes que consumen clopidogrel en Ecuador?

1.4. Objetivos

1.5.1 Objetivo general

Evaluar los parámetros de calidad de las tabletas de clopidogrel 75 mg elaboradas por dos laboratorios farmacéuticos en Ecuador, mediante el análisis de sus características físico-químicas y su cumplimiento con normativas farmacéuticas establecidas.

1.5.2 Objetivos específicos

- Analizar los parámetros físico-químicos de las tabletas de clopidogrel 75 mg, incluyendo dureza, friabilidad, tiempo de desintegración, perfil de disolución y contenido del principio activo.
- Comparar los resultados obtenidos de ambos laboratorios para identificar posibles diferencias en la calidad del producto.
- Determinar el grado de cumplimiento de las tabletas analizadas con las especificaciones establecidas en normativas farmacéuticas como la USP y la Farmacopea Europea.

1.5. Hipótesis

- Las tabletas de clopidogrel 75 mg producidas por los dos laboratorios farmacéuticos en Ecuador presentan diferencias significativas en los parámetros físico-químicos analizados (dureza, friabilidad, tiempo de desintegración, perfil de disolución y contenido del principio activo), y al

menos una de las formulaciones no cumple con los estándares establecidos por la USP y la Farmacopea Europea.

1.6. Justificación

Este análisis es de suma importancia en el campo farmacéutico y de la salud pública, dado que la calidad de los fármacos impacta directamente en su eficacia terapéutica y seguridad para los pacientes. La valoración de los criterios de calidad de las pastillas de clopidogrel 75 mg permitirá establecer si hay variaciones entre productos de diferentes laboratorios y si estas diferencias pueden afectar su rendimiento clínico.

Como el clopidogrel es un fármaco crucial en el tratamiento de afecciones cardiovasculares, asegurar su calidad es esencial para prevenir fallos terapéuticos y potenciales peligros para la salud de los pacientes. Además, este análisis ofrecerá datos útiles para expertos en salud, entidades reguladoras y consumidores, ayudando a tomar decisiones fundamentadas respecto a la elección y prescripción de estos fármacos.

Igualmente, los hallazgos logrados podrán ser empleados por los laboratorios farmacéuticos para optimizar sus procesos de producción y supervisión de calidad, fomentando la normalización de los productos y la observancia de regulaciones internacionales. Así, esta investigación no solo favorecerá a los pacientes que requieren clopidogrel, sino que también apoyará el robustecimiento del sector farmacéutico en Ecuador.

1.7. Declaración de las variables (Operacionalización)

Tabla 1. Descripción de las variables

Variable	Indicador	Unidad de medida	Instrumento de medición		Descripción
Dureza de la tableta	Fuerza necesaria para fracturar la tableta	Kilogramos (kg)	Tester de dureza		Mide la resistencia de la tableta a la fractura, evaluando su integridad durante el proceso de manipulación.
Friabilidad	Porcentaje de pérdida de masa después de la prueba	Porcentaje (%)	Máquina de friabilidad		Determina la resistencia de la tableta a la abrasión y desgaste durante el transporte. Se realiza en un tambor rotatorio.
Tiempo de desintegración	Tiempo en minutos hasta que la tableta se desintegra completamente	Minutos	Baño de agua a temperatura controlada		Mide el tiempo que tarda la tableta en desintegrarse en condiciones similares a las del tracto gastrointestinal.
Perfil de disolución	Porcentaje de principio activo liberado en un tiempo determinado	Porcentaje (%)	Disolutor de tabletas		Mide la liberación del principio activo desde la tableta en condiciones controladas, comparando con los estándares de la farmacopea.
Contenido del principio activo	Concentración de clopidogrel en la tableta	Miligramos (mg)	Espectrofotometría UV-Vis o HPLC		Determina si la cantidad de clopidogrel en cada tableta se ajusta a los valores establecidos en la fórmula.
Uniformidad de contenido	Desviación estándar entre tabletas de un lote	Miligramos (mg)	Método de espectrofotometría o HPLC		Evalúa la uniformidad de la dosis de clopidogrel en un lote de tabletas.

FUENTE: Elaboración Propia.

Tabla 2. Variables Independientes

Variable Independiente	Definición	Dimensión	Indicador	Escala de medición

Laboratorio fabricante	Laboratorio responsable de la fabricación de las tabletas de clopidogrel	Nombre del laboratorio	Identificación del fabricante	Cualitativa nominal
Proceso de fabricación	Métodos utilizados en la elaboración del medicamento	Método de manufactura	Tipo de proceso empleado	Cualitativa nominal
Materias primas	Componentes utilizados en la formulación del medicamento	Calidad de insumos	Certificación de insumos	Cualitativa ordinal
Condiciones de almacenamiento	Factores ambientales que pueden afectar la estabilidad del medicamento	Temperatura y humedad	Registro de almacenamiento	Cuantitativa continua

FUENTE: Elaboración propia.

Tabla 3. *Variables Dependientes*

Variable Dependiente	Definición	Dimensión	Indicador	Escala de medición
----------------------	------------	-----------	-----------	--------------------

Dureza de la tableta	Fuerza necesaria para fracturar la tableta	Resistencia mecánica	Fuerza en kilogramos (kg)	Cuantitativa continua
Friabilidad	Pérdida de peso tras ser sometida a fricción y golpes	Porcentaje de pérdida	% de pérdida de peso	Cuantitativa continua
Tiempo de desintegración	Tiempo requerido para que la tableta se desintegre en condiciones estándar	Velocidad de desintegración	Minutos	Cuantitativa continua
Perfil de disolución	Cantidad de principio activo liberado en un tiempo determinado	Liberación del fármaco	% de clopidogrel disuelto	Cuantitativa continua
Contenido de principio activo	Cantidad de clopidogrel presente en la tableta	Precisión de dosificación	Miligramos (mg)	Cuantitativa continua
Uniformidad de contenido	Variación de la cantidad de principio activo entre tabletas de un lote	Variabilidad entre tabletas	Desviación estándar	Cuantitativa continua

FUENTE: Elaboración Propia.

CAPÍTULO II: Marco Teórico Referencial

Generalidades.

Se denomina medicamento a una sustancia farmacológica que consta de dos clases de componentes: el principio activo y los excipientes, elaborados meticulosamente para interactuar con los procesos biológicos del cuerpo, con la finalidad de tratar, sanar y prevenir una enfermedad. Las características de los componentes activos otorgan a los medicamentos una habilidad terapéutica al afectar los sistemas biológicos, ya sea modulando procesos fisiológicos, rectificando desbalances moleculares, o restringiendo la actividad de agentes patógenos. Un fármaco se distingue por su nombre genérico, que corresponde al nombre del componente activo, o por su nombre comercial, que representa el nombre patentado por el laboratorio que lo fabrica (WHO, 2019)

Un fármaco debe satisfacer los criterios de seguridad, eficacia y calidad establecidos por las autoridades de salud de cada nación, además de que siempre debe emplearse conforme a la prescripción médica o a la recomendación farmacéutica, considerando su frecuencia, dosis y duración del tratamiento. El proceso de elaboración y producción de un fármaco conlleva la elección y mezcla de diversos componentes activos y excipientes que garanticen la estabilidad física y química del producto (Almuzaini, Choonara , & Helen , 2013).

La administración de un medicamento puede llevarse a cabo por varias rutas, en función de la clase de medicamento y del propósito terapéutico. La Organización Mundial de la Salud (OMS) indica que un fármaco son aquellos compuestos que contribuyen a cubrir las demandas de salud de una amplia porción de la población. Los medicamentos esenciales son aquellos que satisfacen las necesidades de los cuidados de la salud de la población en general y por consiguiente, deben estar disponibles en todo momento en las cantidades adecuadas y en las formas de dosificación apropiadas.

El uso de tabletas como forma farmacéutica sólida ha sido fundamental para el desarrollo de la terapéutica moderna en Ecuador. Desde mediados del siglo XX, la disponibilidad de medicamentos en presentación de tabletas se expandió

progresivamente, gracias a la industrialización del sector farmacéutico nacional y la importación de tecnologías desde Europa y América del Norte.

Durante las décadas de 1970 y 1980, Ecuador vivió una etapa de consolidación de la industria farmacéutica local. Empresas como Quifatex, Tecnofarma y Laboratorios La Ley de Medicamentos Genéricos fue aprobada el 28 de agosto de 2002 y su objetivo consiste en ayudar a los pacientes a obtener medicamentos a precios más accesibles, La Ley de Medicamentos Genéricos fue aprobada el 28 de agosto de 2002 y su objetivo consiste en ayudar a los pacientes a obtener medicamentos a precios más accesibles, fomentando la competencia y combatiendo el aumento de los precios en medicamentos especializados. (Casa, 2024).

En este período, las tabletas se convirtieron en la forma farmacéutica más común, debido a su facilidad de administración, estabilidad química y bajo costo de producción.

En la década de 1990, con la implementación de reformas en el sistema de salud y la apertura del mercado, se incrementó la importación de medicamentos terminados, lo cual generó una mayor competencia en el mercado nacional. Esta situación impulsó al gobierno ecuatoriano a fortalecer la regulación sanitaria. mediante Decreto Ejecutivo No. 1290, publicado en el Registro Oficial Suplemento No. 788 de decreto no. 544 (se reforma el decreto ejecutivo no. 1290, se crea la agencia nacional de regulación, control y vigilancia sanitaria, arcsa y el instituto nacional de investigación en salud pública, inspi como personas jurídicas de derecho público, adscritas al ministerio de salud pública) (ARCSA, 2015)

Uno de los avances más importantes fue la promulgación de políticas que promovieron el uso de medicamentos genéricos y bioequivalentes, con el fin de garantizar el acceso equitativo a tratamientos de calidad. El decreto del MSP del 13 de diciembre de 2010 (20) dispone las "Referencias para la realización de estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia de medicamentos". En este decreto se encuentra un listado de las referencias para los fármacos mencionados en el Anexo III del decreto (ARCSA, 2015).

Actualmente, las tabletas representan más del 60% de las formas farmacéuticas comercializadas en Ecuador, según datos del Instituto Nacional de Estadística y Censos (INEC, 2022). Su uso está generalizado tanto en el sistema de salud pública como en el privado, y se considera un componente esencial del acceso a terapias efectivas y seguras.

El clopidogrel pertenece a una clase de medicamentos denominados antiagregantes plaquetarios. Su acción consiste en prevenir que las plaquetas (un tipo de glóbulo sanguíneo) se amontonen y formen coágulos que pueden causar un ataque cardíaco o un accidente cerebrovascular (NIH, 2024).

Medicamento Genérico.

Según las OMS, un fármaco genérico se comercializa bajo el nombre del principio activo y se convierte en bioequivalente con la marca original, lo que significa que posee la misma forma farmacéutica, la misma composición y una biodisponibilidad muy parecida. La bioequivalencia demuestra la intercambiabilidad entre el medicamento genérico y el medicamento original desde el punto de vista de la calidad, seguridad y eficacia. Los estudios de bioequivalencia se realizan para demostrar que el medicamento genérico es equivalente e intercambiable con el medicamento original (AESEG, 2025)

Los fármacos genéricos pueden comenzar a venderse tras la expiración de la patente del medicamento original, siempre garantizando que satisfagan todas las normas de calidad y muestren una bioequivalencia parecida con el medicamento original. Además, el medicamento debe proporcionar la misma protección que otros fármacos. Los medicamentos genéricos utilizan los mismos ingredientes activos que los medicamentos de marca y funcionan de la misma manera, por lo que tienen los mismos riesgos y beneficios que los medicamentos de marca (FDA18).

Los fármacos genéricos ofrecen una opción que optimiza el acceso a medicamentos para los pacientes que los requieren, y contribuyen a hacer los programas de salud más sustentables. El mayor beneficio de los fármacos genéricos reside en su habilidad para proporcionar alternativas de tratamiento a un precio más accesible, permitiendo que un mayor número de individuos pueda obtener un tratamiento médico

efectivo. Esto favorece la viabilidad del sistema de salud y fomenta la rivalidad en el sector farmacéutico.

Instrumento Terapéutico Innovador

Los fármacos innovadores son los que emergen de un estudio y se venden bajo un nombre único (nombre comercial). Normalmente, está protegido por una patente, por lo que ningún otro productor puede reproducirlo ni comercializarlo durante el período de validez de la misma.

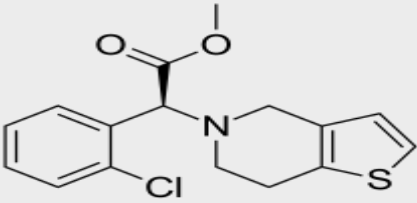
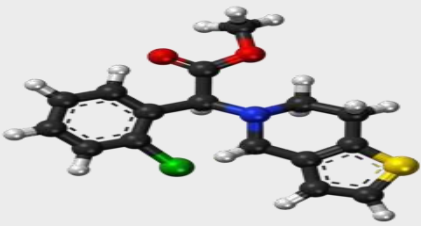
Las patentes de estos fármacos están resguardadas durante 20 años y pueden prorrogarse por 5 años más a través de un certificado de patente adicional. En ese lapso, se prohíbe la comercialización de fármacos genéricos o duplicados de estos.

Medicamento AINE

Los fármacos no esteroideos antiinflamatorios, también llamados AINE, representan un conjunto de medicamentos químicamente diversos, en su mayoría analgésicos, antipiréticos y antiinflamatorios, que mitigan los síntomas de dolor, temperatura e inflamación al bloquear la enzima ciclooxigenasa.

Los AINEs, a nivel comercial, bloquean la actividad de la ciclooxigenasa-1 (COX-1) y la ciclooxigenasa-2 (COX-2) y, en consecuencia, impiden la producción de prostaglandinas y tromboxano. La inhibición de la COX-2 provoca los efectos analgésicos, antiinflamatorios y antipiréticos; no obstante, los medicamentos que inhiben a la vez la COX-1 tienen una habilidad que permite que estos efectos se produzcan simultáneamente puede causar úlceras en el estómago y sangrados gastrointestinales, lo que resalta la prevalencia de los inhibidores selectivos de la COX-2.

Tabla 4. Composición Química.

CLOPIDOGREL	
	
	
Nombre (IUPAC) sistemático	
(+)-(S)-methyl 2-(2-chlorophenyl)- 2-(6,7-dihydrothieno[3,2-c]pyridin-5(4H)- yl)acetate	
Identificadores	
Número CAS	113665-84-2
Código ATC	B01AC04
Datos químicos	
Fórmula	C ₁₆ H ₁₆ NCIO ₂ S
Peso mol.	321.82 g/mol
Farmacocinética	
Biodisponibilidad	>50 %
Unión proteica	94–98 %
Metabolismo	Hepático
Vida media	7 a 8 horas (metabolitos inactivos)
Datos clínicos	
Estado legal	Bajo prescripción médica
Vías de adm.	Oral

FUENTE: Elaboración Propia.

Es un medicamento antiplaquetario perteneciente a la clase de las tienopiridinas. Su principal mecanismo de acción consiste en la inhibición irreversible del receptor P2Y₁₂ de ADP en las plaquetas, lo que previene la activación y agregación plaquetaria, reduciendo así el riesgo de eventos trombóticos en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular (Savi, et al., 2001).

Para los pacientes tratados médicamente, que pueden recibir terapia trombolítica/fibrinolítica, clopidogrel se debe administrar como dosis única de 75 mg, una vez al día, comenzando con una dosis de carga de 300 mg y en combinación con AAS, con o sin trombolíticos (CIMA, 2023).

El clopidogrel pertenece a una clase de medicamentos denominados antiagregantes plaquetarios. Su acción consiste en prevenir que las plaquetas (un tipo de glóbulo sanguíneo) se amontonen y formen coágulos que pueden causar un ataque cardíaco o un accidente cerebrovascular.

Se receta comúnmente para personas que tienen riesgo de:

- Infarto al miocardio (ataque cardíaco)
- Accidente cerebrovascular (derrame cerebral)
- Enfermedad arterial periférica
- Síndrome coronario agudo (junto con aspirina en algunos casos)
- Después de procedimientos como angioplastias o colocación de stents

Formulación y calidad de las tabletas de clopidogrel

La Farmacopea Europea es la obra única de referencia para el control de calidad de los medicamentos en Europa. Por lo tanto, también es jurídicamente vinculante para las empresas farmacéuticas de otras regiones del mundo que pretenden exportar al mercado europeo (Toledo, 2022).

Las diferencias en la formulación, el proceso de manufactura o los excipientes empleados por diferentes laboratorios pueden influir en la biodisponibilidad del principio activo y en la eficacia terapéutica del medicamento. Por esta razón, el control de calidad y la comparación entre productos de diferentes laboratorios resulta

esencial, especialmente en países como Ecuador, donde se comercializan tanto medicamentos originales como genéricos.

Bioequivalencia y estudios comparativos

La bioequivalencia entre productos farmacéuticos es un requisito fundamental para garantizar que un medicamento genérico tenga el mismo efecto terapéutico que el original. Esto implica que los parámetros farmacocinéticos como el área bajo la curva (AUC) y la concentración máxima (Cmax) deben estar dentro de un rango aceptable (80-125%) respecto al producto de referencia (EMA, 2010).

Llevamos a cabo varios metanálisis atendiendo a los resultados de otros ensayos clínicos de largo plazo para evaluar los efectos del clopidogrel sobre las tasas de mortalidad por todas las causas. (FDA, 2016)

Parámetros de calidad farmacéutica

Entre los parámetros que se evalúan para garantizar la calidad de las tabletas se encuentran: la uniformidad de peso, dureza, friabilidad, tiempo de desintegración y el perfil de disolución. Estos ensayos permiten verificar la estabilidad y biodisponibilidad del principio activo en el organismo (SGA, 2023).

El ensayo de disolución permite conocer la cantidad real de droga que se libera en un medio, por lo que es un ensayo que debe establecerse durante el proceso de desarrollo de las formas sólidas y mantenerse como parte del control de la calidad y estudio de estabilidad del medicamento (Barruecos, et al., 2013)

Importancia del estudio comparativo

Estudios comparativos entre productos farmacéuticos de diferentes laboratorios permiten verificar si cumplen con las especificaciones mínimas de calidad y si pueden ser intercambiables en términos terapéuticos. Este tipo de análisis es especialmente relevante en países donde los sistemas de salud promueven el uso de medicamentos genéricos como medida de ahorro (OMS, 2024)

Para cuáles condiciones o enfermedades se prescribe este medicamento.

Solo o en combinación con aspirina, el clopidogrel se administra para evitar problemas graves o potencialmente letales del corazón y los vasos sanguíneos en individuos que han padecido un accidente cerebrovascular, un infarto cardíaco o un fuerte dolor en el pecho. Esto abarca a aquellos individuos que se ven sometidos a una intervención coronaria percutánea (ICP; angioplastia; una clase de cirugía cardíaca) que podría involucrar la inserción de stents coronarios (tubos metálicos que se implantan de manera quirúrgica en los vasos sanguíneos bloqueados para optimizar el flujo sanguíneo), o que se ven sometidos a una cirugía de injerto de derivación coronaria (CABG; una clase de cirugía cardíaca).

También se utiliza el clopidogrel para evitar problemas graves o potencialmente letales del corazón y los vasos sanguíneos en individuos con enfermedad arterial periférica (problemas circulatorios en los vasos sanguíneos que proveen sangre a las piernas). El clopidogrel forma parte de una serie de fármacos conocidos como antiagregantes plaquetarios. Su función radica en evitar que las plaquetas (una clase de glóbulo sanguíneo) se aglomeren y generen coágulos que podrían provocar un infarto cardíaco o un suceso cerebrovascular.

¿Cómo se debe usar este medicamento?

El clopidogrel se presenta en forma de tableta para administrarse oralmente. Usualmente, se toma una vez al día, ya sea con o sin comida. Aproximadamente, tome el clopidogrel a la misma hora cada día. Examine detenidamente las indicaciones que figuran en la etiqueta de su fármaco, y solicite a su médico o farmacéutico que le explique cualquier parte que no entienda. Efectúe la administración del clopidogrel tal como se le indicó. No administro un medicamento en una cantidad superior o inferior a la que señala la receta de su médico.

El clopidogrel contribuirá a prevenir serios trastornos del corazón y los vasos sanguíneos únicamente mientras se administre el fármaco. Sigue usando el clopidogrel, incluso si se siente bien, y no interrumpa su administración sin antes consultar con su médico. Si interrumpe la administración de clopidogrel, existe un riesgo elevado de que padezca un infarto o un derrame cerebral. Si posee una endoprótesis, también existe un riesgo incrementado de que se forme un coágulo de sangre en la misma si interrumpe el tratamiento con clopidogrel demasiado rápido.

Bristol-Myers Squibb y Sanofi-Aventis lo comercializan bajo el nombre de Plavix, Sun Pharmaceuticals lo comercializa como Clopilet, laboratorios Ranbaxy lo comercializan como Ceruvin, y Intas Pharmaceuticals lo comercializa como Clavix, Gobbi Novag lo comercializa como Clodian y laboratorios Baliarda lo comercializan como Clodrel y Lab.Pharmatech lo comercializa como Cloprez.

Advertencia.

El clopidogrel necesita transformarse en una forma activa en su cuerpo para poder tratar su patología. Algunos individuos no transforman el clopidogrel en su forma activa en el cuerpo de la misma manera que otros. Ya que la medicación no es tan eficaz en estos individuos, podrían presentar un riesgo elevado de padecer un infarto cardíaco o un accidente cerebrovascular.

Hay exámenes para detectar a aquellos individuos que presentan dificultades para transformar el clopidogrel a una forma activa. Converse con su médico acerca de la posibilidad de realizar las pruebas. Si su médico detecta que tiene problemas para transformar el clopidogrel en su forma activa, tiene la opción de modificar su dosis de clopidogrel o sugerirle que no consuma el fármaco.

Cuando comience el tratamiento con clopidogrel, su médico o farmacéutico le proporcionará la guía del fabricante para el paciente (Guía del Medicamento) cada vez que vuelva a emitir su prescripción. Lea con atención la información, y si tiene alguna pregunta, consulte a su médico o farmacéutico. Además, puedes visitar la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, Food and Drug Administration) (<https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm085729.htm>), o la página web del productor para adquirir la Guía del fármaco.

Farmacocinética del clopidogrel

El clopidogrel es un profármaco que requiere activación hepática para ejercer su efecto antiplaquetario. Tras la administración oral, se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal, aunque su biodisponibilidad absoluta es baja debido a un extenso metabolismo de primer paso. Aproximadamente el 85% del clopidogrel se hidroliza por acción de esterasas a un metabolito inactivo, mientras que el 15% restante es metabolizado por el citocromo P450, principalmente por las isoenzimas CYP2C19, CYP3A4, CYP1A2 y CYP2B6, para formar un metabolito activo tiol. Este

metabolito activo se une de forma irreversible al receptor P2Y₁₂ de ADP en las plaquetas, inhibiendo su agregación durante toda su vida útil (7-10 días).

- Absorción: rápida tras la administración oral.
- Biodisponibilidad: no determinada con exactitud debido al extenso metabolismo presistémico.
- Tiempo hasta alcanzar la concentración máxima (T_{max}): 1 hora.
- Vida media del metabolito activo: aproximadamente 30 minutos.
- Eliminación: por vía renal (50%) y fecal (46%).

Importancia del control de calidad de un fármaco

El control de calidad en los medicamentos es fundamental para garantizar su seguridad, eficacia y uniformidad terapéutica. Este proceso asegura que cada lote de fármaco producido cumpla con las especificaciones establecidas, minimizando riesgos para el paciente y asegurando que el producto farmacéutico tenga el contenido adecuado del principio activo, esté libre de contaminantes y cumpla con los estándares de disolución, biodisponibilidad y estabilidad.

Un control de calidad riguroso permite:

- Detectar desviaciones en la fabricación antes de que lleguen al consumidor.
- Evitar efectos adversos relacionados con productos defectuosos o ineficaces.
- Cumplir con normativas internacionales (como las Buenas Prácticas de Manufactura, GMP).
- Fortalecer la confianza del paciente y del sistema de salud en los medicamentos disponibles.

Ensayos fisicoquímicos que se realizan a un fármaco

Los ensayos fisicoquímicos son fundamentales para verificar la identidad, pureza, potencia, calidad y estabilidad de un principio activo o un producto farmacéutico terminado. Estos análisis se realizan de acuerdo a farmacopeas oficiales como la USP (United States Pharmacopeia), EP (European Pharmacopoeia) o la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, entre otras.

A continuación, los principales ensayos fisicoquímicos aplicados a un fármaco:

Ensayo de identidad

- Confirma que el principio activo corresponde al declarado.
- Se usan técnicas como espectroscopía UV, IR, HPLC o pruebas colorimétricas.

Contenido o dosificación (potencia)

- Determina la cantidad exacta de principio activo por unidad de dosis (mg, ml, etc.).
- Técnicas: HPLC, espectrofotometría UV, valoración química.

Pureza

- Verifica la ausencia o presencia en niveles aceptables de impurezas orgánicas e inorgánicas, productos de degradación, solventes residuales, etc.

Disolución

- Mide la velocidad y cantidad del principio activo que se libera en un medio simulado, clave para evaluar la biodisponibilidad.

Uniformidad de contenido y masa

- Asegura que cada unidad (comprimido, cápsula) contenga cantidades uniformes de principio activo.

Humedad residual

- Se determina mediante pérdida por secado o Karl Fischer para prevenir degradación o crecimiento microbiano.

pH (en soluciones y suspensiones)

- Influye en la estabilidad y solubilidad del fármaco.

Estudios de estabilidad

- Permiten establecer el tiempo de vida útil y las condiciones adecuadas de almacenamiento del medicamento.

Tabla 5. Generalidades del Clopidogrel

Característica	Descripción
Nombre genérico	Clopidogrel
Nombre químico	Metil (+)-(S)- α -(2-clorofenil)-6,7-dihidro-tieno[3,2-c]piridin-5(4H)-acetato
Grupo terapéutico	Antiplaquetario – Tienopiridina
Mecanismo de acción	Inhibidor irreversible del receptor P2Y ₁₂ del ADP en plaquetas, bloqueando su activación y agregación.
Presentación habitual	Tabletas recubiertas de 75 mg
Dosis usual en adultos	75 mg una vez al día (dosis de mantenimiento); dosis de carga: 300-600 mg según indicación clínica.
Indicaciones terapéuticas	Prevención secundaria de eventos aterotrombóticos (IAM, ECV isquémico, enfermedad arterial periférica).
Farmacocinética	- Absorción rápida por vía oral - Profármaco activado en hígado (CYP2C19) - Vida media del metabolito activo: 30 min aprox.
Excreción	Renal (50%) y fecal (46%)
Efectos adversos comunes	Hemorragias, púrpura, hematomas, molestias gastrointestinales
Contraindicaciones	Hemorragia activa (ej. úlcera o sangrado intracraneal), hipersensibilidad al clopidogrel
Interacciones relevantes	Inhibidores de CYP2C19 (como omeprazol), anticoagulantes, AINEs
Embarazo y lactancia	Se debe usar con precaución. Clasificación categoría B (FDA).
Almacenamiento	Lugar fresco y seco, protegido de la luz y la humedad

FUENTE: Elaboración Propia.

2.1. Antecedentes Referenciales

FDA supervisa continuamente los medicamentos para asegurarse de que estos sean seguros, efectivos y de alta calidad en todos los niveles de la cadena de producción, desde los ingredientes farmacéuticos activos (“Active Pharmaceutical

Ingredients”, API) hasta los productos finales que se venden a los consumidores. (FDA, 2018)

La Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria (Arcsa), es la entidad pública adscrita al Ministerio de Salud Pública (MSP) que se encarga de controlar y vigilar las condiciones higiénico – sanitarias de los productos de uso y consumo humano, además de brindar servicios que facilitan la obtención de permisos de funcionamiento y Notificaciones Sanitarias (ARCSA, 2025).

2.2. Marco Conceptual.

El clopidogrel como principio activo.

Es un profármaco perteneciente al grupo de los agentes antiplaquetarios, cuya función principal es inhibir la agregación plaquetaria mediante la unión irreversible al receptor de adenosina difosfato (ADP) P2Y₁₂. Su uso está indicado en la prevención secundaria de eventos aterotrombóticos, como el infarto de miocardio, el accidente cerebrovascular y la enfermedad arterial periférica (Gurbel et al., 2003). La forma farmacéutica más común de administración es la tableta recubierta de 75 mg para uso oral.

Dado su uso terapéutico crítico, la calidad del clopidogrel comercializado por diferentes laboratorios debe cumplir con estrictos estándares de calidad, garantizando la biodisponibilidad y eficacia clínica del fármaco.

Control de calidad de formas farmacéuticas sólidas.

El control de calidad en la industria farmacéutica es el proceso mediante el cual se aseguran las propiedades físicas, químicas y biológicas de los medicamentos. Este control está regulado por normas internacionales como las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM), la Farmacopea de los Estados Unidos (USP), la Farmacopea Europea (Ph. Eur.) y la Farmacopea Internacional (WHO), así como por normativas locales, como las establecidas por la ARCSA en Ecuador.

Para las tabletas, los parámetros de calidad más relevantes son:

- Uniformidad de peso: Garantiza que cada unidad contenga una cantidad uniforme de ingrediente activo, lo que influye directamente en la eficacia del tratamiento.
- Dureza: Se refiere a la resistencia de la tableta a la presión. Una dureza adecuada asegura que la tableta mantenga su integridad durante el almacenamiento y transporte.
- Friabilidad: Evalúa la resistencia de las tabletas a desmoronarse o desgastarse al ser manipuladas.
- Tiempo de desintegración: Mide el tiempo que tarda una tableta en fragmentarse dentro del medio gastrointestinal, permitiendo así la liberación del principio activo.
- La biodisponibilidad de un fármaco también puede verse afectada por la edad, el sexo, la actividad física, el fenotipo genético, el estrés, las enfermedades (p. ej., aclorhidria, síndromes de malabsorción) y los antecedentes quirúrgicos digestivos (p. ej., cirugía bariátrica) (Le, 2022).

Medicamentos genéricos y su evaluación

Este estándar se aplica a todos los medicamentos genéricos. Un medicamento genérico es igual que un medicamento de marca en cuanto a su dosificación, seguridad, efectividad, potencia, estabilidad y calidad, así como en la forma en que se toma y la forma en que se debe utilizar (FDA, 2018).

En este contexto, la comparación de dos productos que contienen clopidogrel 75 mg fabricados por diferentes laboratorios permite evaluar su intercambiabilidad, lo cual es clave en sistemas de salud donde el acceso a medicamentos depende, en gran medida, de la disponibilidad de productos genéricos eficaces y seguros.

Normativa y regulación en Ecuador

En Ecuador, la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria (ARCSA) es el ente encargado de regular la producción, distribución y comercialización de medicamentos. Esta institución exige a los laboratorios farmacéuticos cumplir con normativas de calidad para garantizar la seguridad y eficacia de los productos disponibles en el mercado nacional.

Según las directrices de ARCSA, los laboratorios deben aplicar métodos analíticos validados para evaluar los parámetros de calidad establecidos en la farmacopea oficial (como la USP o la Farmacopea Internacional), asegurando la conformidad de cada lote producido.

Importancia del estudio comparativo

La evaluación y comparación de los parámetros de calidad entre productos elaborados por distintos laboratorios es fundamental para garantizar tratamientos eficaces y seguros. Los estudios comparativos permiten identificar posibles variaciones en los procesos de manufactura, en el comportamiento de los excipientes y en la calidad del principio activo.

Además, proporcionan información relevante para profesionales de la salud, pacientes y autoridades regulatorias, fortaleciendo la vigilancia post-comercialización y fomentando la confianza en los productos genéricos.

CAPÍTULO III: Diseño Metodológico

Enfoque de investigación

El presente trabajo es de tipo cuantitativo, ya que utiliza datos numéricos para medir y comparar los parámetros de calidad de las tabletas de clopidogrel.

El diseño es no experimental y comparativo, debido a que no se manipularán las variables de estudio, sino que se observarán y analizarán los resultados obtenidos de las muestras tomadas de dos laboratorios distintos.

Nivel de investigación

El presente estudio corresponde a una investigación de enfoque cuantitativo, ya que se basa en la recolección y análisis de datos numéricos obtenidos a partir de la evaluación de parámetros de calidad farmacéutica de tabletas de clopidogrel 75 mg. El diseño es de tipo comparativo, dado que se pretende analizar y contrastar los resultados obtenidos de dos productos elaborados por diferentes laboratorios farmacéuticos del Ecuador.

El nivel de investigación es explicativo, en la medida en que busca no solo identificar diferencias en los parámetros de calidad, sino también interpretar las posibles causas de dichas diferencias, en función de los procesos de manufactura y control de calidad aplicados por cada laboratorio. Adicionalmente, se caracteriza como una investigación de tipo experimental, ya que implica la ejecución de ensayos analíticos bajo condiciones controladas, siguiendo metodologías establecidas en farmacopeas oficiales para la evaluación de medicamentos sólidos orales.

Población

La población está conformada por todas las tabletas de clopidogrel 75 mg comercializadas en Ecuador.

Muestra

La muestra corresponde a dos lotes de tabletas de clopidogrel 75 mg, cada uno perteneciente a un laboratorio farmacéutico diferente.

La selección de la muestra será intencionada (no probabilística), considerando criterios de disponibilidad, acceso al producto y vigencia del lote.

Criterio de Inclusión

- Tabletas de clopidogrel 75 mg comercializadas en el Ecuador.
- Productos elaborados por laboratorios farmacéuticos legalmente autorizados en el país.
- Lotes de tabletas que no hayan expirado al momento de la evaluación.
- Presentaciones en forma farmacéutica de tabletas recubiertas (si así corresponde).
- Productos que cuenten con su respectivo registro sanitario vigente emitido por la autoridad regulatoria nacional (ARCSA).

Criterios de Exclusión

- Tabletas de clopidogrel de dosificación diferente a 75 mg.
- Productos que no cuenten con registro sanitario vigente.
- Tabletas que presenten empaque deteriorado o alteraciones visibles (que puedan afectar la calidad).
- Lotes cuya fecha de expiración esté vencida o próxima a vencerse (menos de 6 meses antes del vencimiento).
- Productos de laboratorios extranjeros no elaborados localmente.

Los criterios de inclusión y exclusión establecidos para la selección de muestras en este estudio buscan asegurar la homogeneidad de los productos evaluados y la validez de los resultados obtenidos. Se seleccionaron tabletas de clopidogrel 75 mg de laboratorios farmacéuticos ecuatorianos debido a que el estudio tiene como objetivo comparar productos elaborados y comercializados dentro del país, garantizando así que las muestras provengan de lotes que cumplen con las regulaciones nacionales y las exigencias de calidad definidas por las autoridades sanitarias ecuatorianas. La inclusión de solo aquellos lotes con registro sanitario vigente asegura que los productos sean autorizados y controlados por la autoridad competente, lo que garantiza que estos medicamentos sean adecuados para su consumo. De igual manera, se establece que los productos deben estar dentro de su fecha de vencimiento, ya que la calidad de los medicamentos puede verse afectada

significativamente después de esa fecha, lo que podría alterar los resultados de los ensayos de calidad.

La exclusión de productos dañados o con empaque deteriorado se justifica por la posibilidad de que estos productos no representen de manera fiel las condiciones del producto comercializado, ya que un daño en el empaque puede comprometer la estabilidad y calidad del principio activo.

Materiales, equipos y reactivos

Materiales

- Matraces volumétricos de 20 mL
- Matraces volumétricos de 25 mL
- Matraces volumétricos de 100 ml
- Matraces volumétricos de 1000ml.
- Pipetas volumétricas de 1 mL.
- Pipetas volumétricas de 5 mL.
- Probeta graduada de 100 ml
- Probeta graduada de 1000 ml
- Jeringas
- Filtro de jeringas de membrana de 0.45 o 0.2 μm
- Vaso de precipitación
- Espátulas

Equipos

- Sistema HPLC Hitachi Chromasther 5310 Column Oven
- Espectrofotómetro Uv-Vis – 1900 Shimadzu Corp. 50121
- Baño Ultrasónico Branson 8800
- Potenciómetro pH700 Ph meter
- Disolutor Tester BK-RC6
- Balanza Gramera Model OHAUS
- Balanza Analítica Model OHAUS
- Friabilómetro
- Durómetro
- Desintegrador
- Sorbona

Reactivos

1. Agua grado HPLC
2. Agua Purificada para disolución

3. Metanol
4. Acido Clorhídrico
5. Fosfato Monobásico de Potasio
6. Acetonitrilo
7. Estandar de Bisulfato de Clopidogrel
8. Mortero

Métodos y técnicas

Técnicas analíticas

Técnica analítica Referente a la normativa vigente USP-NF Bisulfato de clopidogrel

Determinación de principio activo

- **Preparación de soluciones/diluyentes**

Solución Amortiguadora: 1.36 g de Fosfato Monobásico de Potasio en 1000 ml de agua.

Fase Móvil: Acetonitrilo: Solución Amortiguadora (25:75)

- **Preparación del estandar**

Pesar con exactitud en la balanza analítica de 12 mg Clopidogrel ER. Trasvasar cuantitativamente a un matraz volumétrico de 25ml. Añadir aproximadamente 15 ml de fase móvil al matraz, agitar y enrasar con Fase móvil. Tomar una alícuota de 5ml y traspasar a un matraz volumétrico de 20ml. Filtrar la dilución final antes de inyectar en el vial.

- **Preparación de la muestra**

Ensayo: Pesar en la balanza analítica no menos de 20 tabletas de Clopidogrel de cada laboratorio farmacéutico equivalente a 75 mg de bisulfato de clopidogrel, individualmente obtener el peso promedio y triturar a polvo fino.

Transferir cuantitativamente el contenido de una tableta a un matraz volumétrico de 25ml, agregar fase móvil, agitar y enrasar. Tomar alícuota de 1ml y llevar a un matraz volumétrico de 25ml.

Sistema Cromatográfico

- Modo: HPLC
- Detector: UV 220 nm
- Columna: 4.6 mm x 15 cmn: relleno L57
- Velocidad de Flujo (Vf): 1ml/min
- Volumen de Inyección (Vi): 10 µL

Especificación: (90.0%-110.0%)

Cálculos:

$$1000(321,82/419,90)C(r_U/r_S)$$

Donde:

321,82: peso molecular de Clopidogrel

419,90: peso molecular de bisulfato de Clopidogrel

C es la concentración, en mg por mL, de ER Bisulfato de Clopidogrel

r_U : área obtenida del pico de la preparación de la muestra

r_S : área obtenida del pico de la preparación del estándar

Determinación de Disolución

Medio: Solución amortiguadora de ácido clorhídrico pH 2.00

• Preparación del estándar

Pesar con exactitud en la balanza analítica 7.5 mg de Bisulfato de clopidogrel ER. Trasvasar cuantitativamente a un matraz volumétrico de 100ml. Añadir 20ml de metanol al matraz, agitar y diluir con medio.

Tomar una alícuota de 1ml y trasvasar a otro matraz de 10 ml, llevar a dilución con medio.

• Preparación de la muestra

Ensayo: Pesar en la balanza analítica las tabletas de Clopidogrel de cada laboratorio farmacéutico y colocarlas en cada vaso del disolutor.

Sistema Espectrofotométrico

- Aparato USP 2: 52 rpm
- Volumen: 1000ml
- Tiempo: 30 min
- Temperatura: 37 +/-0.5 °C
- Blanco: Medio de disolución
- Longitud de onda: 240 nm
- Celda de cuarzo

Especificación: No menos del 80% (Q) de la cantidad declarada de clopidogrel se disuelve en 30 min

Cálculos:

$$1000(321,82/419,90)C(r_U/r_S)$$

Donde:

321,82: peso molecular de Clopidogrel

419,90: peso molecular de bisulfato de Clopidogrel

C es la concentración, en mg por mL, de ER Bisulfato de Clopidogrel

r_U : absorbancia obtenida de la preparación de la muestra

r_S : absorbancia obtenida de la preparación del estándar

Ensayos Fisicoquímicos

• Determinación del aspecto

Para determinar la descripción de las tabletas, se la realiza de una manera visual, se debe verificar el aspecto de las tabletas, y si se encuentra libre de partículas extrañas.

Determinación de desintegración

1. Colocar una tableta en cada tubo del cesto.
2. Sumergir completamente el cesto en el medio a 37°C.
3. Iniciar el movimiento vertical (30 ciclos/minuto).
4. Observar el tiempo que tarda cada tableta en:
 - Romperse completamente.

- No quedar ninguna parte remanente de la tableta en el fondo, excepto fragmentos blandos (si hay cápsulas, se permite el contenido liberado).
5. Registrar el tiempo de desintegración de cada tableta.

Especificación: Menor a 30 minutos

Determinación de la dureza

1. Colocar la tableta de manera que quede alineada entre los dos platillos o mandíbulas del equipo.
2. Aplicar fuerza de manera gradual y uniforme (no de golpe).
3. La fuerza debe aumentar de manera constante hasta que la tableta se rompa.
4. Registrar el valor de la fuerza máxima justo antes de la ruptura.
5. Repetir la medición para las 10 tabletas y sacar el promedio de las mediciones

Determinación de Friabilidad

1. Pesar la cantidad de tabletas necesarias para llegar a un peso de 6.5g.
2. Colocar las tabletas en el tambor y girar 100 veces a una velocidad de 24 a 26 rpm.
3. Retirar todo el polvo suelto de las tabletas y pesar.
4. Se calcula el porcentaje con la siguiente formula

$$\%F = [(W_i - W_f) / W_i] \times 100$$

Donde:

- **W_i** = peso inicial de las tabletas
- **W_f** = peso final de las tabletas

Especificación: No mayor a 1,0%

CAPÍTULO IV: Análisis e Interpretación de Resultados

4.1. Análisis e Interpretación de Resultados

Desintegración

Tabla 6. *Laboratorio 1*

Tableta N°	Tiempo de desintegración	Dictamen
1	10 minutos 28 segundos	CUMPLE
2	10 minutos 45 segundos	CUMPLE
3	11 minutos 05 segundos	CUMPLE
4	10 minutos 34 segundos	CUMPLE
5	10 minutos 07 segundo	CUMPLE
6	10 minutos 56 segundos	CUMPLE

FUENTE: Elaboración Propia.

Tabla 7. *Laboratorio 2*

Tableta N°	Tiempo de desintegración	Dictamen
1	11 minutos 18 segundos	CUMPLE
2	11 minutos 10 segundos	CUMPLE
3	11 minutos 32 segundos	CUMPLE
4	10 minutos 45 segundos	CUMPLE
5	10 minutos 33 segundos	CUMPLE
6	11 minutos 12 segundos	CUMPLE

FUENTE: Elaboración Propia.

Los resultados obtenidos demuestran que todas las muestras se encuentran dentro del rango permisible, la comparación entre ambos laboratorios demuestra una coincidencia apropiada, con ligeras variaciones esperadas en los tiempos individuales de desintegración, no obstante, la similitud general de los resultados permite concluir que el proceso de fabricación y recubrimiento es reproducible y controlado.

El recubrimiento cumple adecuadamente su función, sin intervenir negativamente en el proceso de liberación del fármaco. Estos resultados son indicadores de una formulación estable y robusta, lo que respalda la calidad del producto terminado.

Tabla 8. Dureza

Laboratorio 1		Laboratorio 2	
Muestra	Dureza	Muestra	Dureza
1	83.9 N	1	84.5 N
2	81.4 N	2	83.2 N
3	82.2 N	3	83.9 N
4	79.8 N	4	84.2 N
5	80.5 N	5	82.8 N
6	80.2 N	6	83.3 N
7	82.4 N	7	81.9 N
8	81.3 N	8	82.7 N
9	80.8 N	9	82.4 N
10	82.5 N	10	83.1 N
Promedio	81.5 N	Promedio	83.2 N

FUENTE: Elaboración Propia.

Ambos laboratorios presentan valores dentro de un rango aceptable de variación, lo cual sugiere buena reproducibilidad del método de prueba y homogeneidad de la formulación. Aunque existe una leve diferencia entre los promedios de los dos

laboratorios, esta diferencia podría atribuirse a factores como condiciones ambientales mínimas (presión, temperatura, humedad).

Según muchas farmacopeas, la dureza ideal para tabletas recubiertas oscila entre 40 y 100 N. En este caso, todos los valores caen dentro de un rango óptimo de dureza, lo que indica que las tabletas tienen suficiente resistencia mecánica para soportar el manejo y no son tan duras como para afectar la disolución o biodisponibilidad.

Friabilidad

Tabla 9. Laboratorio 1

Muestra	Peso inicial	Peso final	Pérdida de peso	Friabilidad	Dictamen
1	6.5132 g	6.5043 g	0.0069 g	0.11%	CUMPLE
2	6.5045 g	6.4969 g	0.0076 g	0.12%	CUMPLE
3	6.5112 g	6.5006 g	0.0106 g	0.16%	CUMPLE

FUENTE: Elaboración Propia.

Tabla 10. Laboratorio 2

Muestra	Peso inicial	Peso final	Pérdida de peso	Friabilidad	Dictamen
1	6.5129 g	6.5013 g	0.0116 g	0.18%	CUMPLE
2	6.5214 g	6.5107 g	0.0107 g	0.16%	CUMPLE
3	6.5178 g	6.5067 g	0.0111 g	0.17%	CUMPLE

FUENTE: Elaboración Propia.

Los resultados demuestran que las tabletas analizadas tienen una adecuada resistencia a la abrasión y al impacto, cumpliendo con los criterios exigidos por la normativa vigente. La friabilidad obtenida es inferior al límite del 1.0%, lo que significa

que ambos laboratorios poseen un producto bien formulado y correctamente comprimido.

Se observa una ligera variación entre laboratorios, siendo los valores del Laboratorio 2 ligeramente superiores, aunque igualmente se encuentra dentro de los rangos aceptables. Esta diferencia podría atribuirse a factores técnicos como la calibración de los equipos, condiciones ambientales, o pequeñas variaciones en la manipulación de las muestras. Sin embargo, los resultados entre ambos laboratorios sugieren robustez en el diseño de la formulación y estabilidad del producto.

Determinación del principio activo

Tabla 11. *Laboratorio 1*

Muestra	Cantidad encontrada en mg	Cantidad encontrada en %	Dictamen
1	80.04 mg	106.72 %	CUMPLE
2	79.52 mg	106.03 %	CUMPLE
3	79.70 mg	106.26 %	CUMPLE

FUENTE: Elaboración Propia.

Tabla 12. *Laboratorio 2*

Muestra	Cantidad encontrada en mg	Cantidad encontrada en %	Dictamen
1	80.94 mg	107.92 %	CUMPLE
2	80.44 mg	107.25 %	CUMPLE
3	80.30 mg	107.07%	CUMPLE

FUENTE: Elaboración Propia.

Todos los valores se encuentran dentro de los límites, por lo que el dictamen para todas las muestras fue CUMPLE. En el caso del Laboratorio 2, las cantidades halladas fueron ligeramente mayores, con un rango de 80.30 mg a 80.94 mg, correspondientes a porcentajes entre 107.07 % y 107.92 %.

Aunque ambos laboratorios arrojan resultados que cumplen con los criterios de calidad, se observa una ligera diferencia sistemática: el Laboratorio 2 reporta valores más altos que el Laboratorio 1.

Disolución

Tabla 13. Laboratorio 1

Muestra	% API disuelto en 30 min	Dictamen
1	88.35%	CUMPLE
2	88.85%	CUMPLE
3	88.50%	CUMPLE
4	93.10%	CUMPLE
5	92.89%	CUMPLE
6	92.68%	CUMPLE

FUENTE: Elaboración Propia.

Tabla 14. Laboratorio 2

Muestra	% API disuelto en 30 min	Dictamen
1	88.64%	CUMPLE
2	88.92%	CUMPLE
3	89.63%	CUMPLE
4	89.91%	CUMPLE
5	91.97%	CUMPLE

6	92.11%	CUMPLE
---	--------	--------

FUENTE: Elaboración Propia.

Los resultados obtenidos muestran un desempeño sobresaliente de las tabletas en cuanto a su capacidad de liberar el principio activo en el tiempo requerido. El ensayo de disolución realizado a las tabletas recubiertas en dos laboratorios diferentes confirma que todas las muestras evaluadas cumplen con los criterios de calidad exigidos por la farmacopea correspondiente. Se observó un porcentaje de disolución superior al 88% en todos los casos, lo que garantiza una adecuada liberación del principio activo. Estos resultados, sumados a los de desintegración y friabilidad, favorecen la aprobación global del lote evaluado y su aptitud para ser comercializado.

CAPÍTULO V: Conclusiones, Discusión y Recomendaciones

5.1. Discusión

1. Análisis de los parámetros físico-químicos (Objetivo específico 1)

Los ensayos realizados dureza, friabilidad, tiempo de desintegración, perfil de disolución y contenido del principio activo demostraron que ambos laboratorios cumplieron con las especificaciones establecidas por la USP y la Farmacopea Europea.

- Dureza: Ambas series de tabletas presentaron valores dentro del rango óptimo de 40 a 100 N. El promedio del Laboratorio 1 fue de 81.5 N, mientras que el Laboratorio 2 presentó valores ligeramente más altos, pero igualmente dentro del rango permitido. Esto sugiere que ambos productos tienen una resistencia mecánica adecuada, lo que garantiza estabilidad durante el empaque y distribución sin comprometer la desintegración.
- Friabilidad: Todos los valores estuvieron por debajo del límite del 1%, lo cual indica que las tabletas tienen buena resistencia al desgaste por fricción. El Laboratorio 2 mostró una friabilidad levemente superior, aunque todavía dentro de la norma.
- Desintegración: Todas las muestras cumplieron con el criterio de desintegración menor a 30 minutos. Los valores, cercanos entre sí, reflejan un adecuado diseño de la formulación, sin interferencias negativas del recubrimiento.
- Contenido de principio activo: Se evidenció un rango entre 106.03% y 107.92%, lo cual se encuentra dentro del rango permitido (90-110%). Sin embargo, se observa que el Laboratorio 2 presenta consistentemente valores más altos, lo cual podría sugerir una mayor dosis real administrada, aunque aún dentro del rango aceptado.
- Disolución: El porcentaje de principio activo liberado en 30 minutos fue mayor al 88% en todas las muestras, cumpliendo con el mínimo de 80% exigido. Esto asegura la adecuada biodisponibilidad del fármaco.

Comparación con tesis similares en Ecuador: En tesis realizadas por universidades como la Escuela Superior Politécnica del Chimborazo (ESPOCH) y la Universidad Central del Ecuador, estudios comparativos similares (por ejemplo, en tabletas de paracetamol o metformina) han reportado que diferencias mínimas entre marcas nacionales no afectan significativamente la calidad del producto siempre que se mantengan dentro de parámetros normativos. Esto reafirma que la variabilidad inter-laboratorios es esperable pero no necesariamente crítica para la calidad terapéutica del medicamento.

2. Comparación entre laboratorios (Objetivo específico 2)

La comparación de los parámetros evaluados entre los dos laboratorios reveló variaciones menores pero sistemáticas:

- En dureza, el Laboratorio 2 presentó valores ligeramente mayores.
- En contenido de principio activo, el Laboratorio 2 mostró concentraciones superiores.
- En friabilidad, también se observó una tendencia a mayores pérdidas en el Laboratorio 2.

Estas diferencias podrían atribuirse a factores como:

- Variaciones en la tecnología de compresión.
- Diferencias en excipientes, agentes de flujo o recubrimiento.
- Condiciones ambientales de manufactura y almacenamiento.
- Calibración de equipos y precisión analítica.

Sustento teórico: Según Aulton y Lachman (teóricos clásicos en farmacia industrial), pequeñas variaciones entre lotes o fabricantes son inherentes al proceso de manufactura farmacéutica, siempre que se mantengan dentro de los límites aceptables.

Tesis de contraste: En estudios locales sobre tabletas de omeprazol y losartán elaboradas en Ecuador, se ha reportado que la variabilidad entre fabricantes puede estar relacionada con la fuente de materias primas o la experiencia técnica del personal de producción, pero no necesariamente con deficiencias en calidad.

3. Cumplimiento de normativas USP y Farmacopea Europea (Objetivo específico 3)

Los resultados muestran que todos los parámetros evaluados cumplen con las especificaciones de las farmacopeas consultadas:

- Dureza adecuada → protección mecánica.
- Friabilidad < 1% → estabilidad física.
- Desintegración < 30 min → liberación rápida.
- Disolución > 80% → biodisponibilidad efectiva.
- Principio activo dentro del 90-110% → dosificación segura.

Discusión desde la hipótesis: La hipótesis planteaba que podrían existir diferencias significativas entre los dos laboratorios y que al menos uno podría no cumplir con las

normativas. Los resultados permiten rechazar parcialmente esta hipótesis: aunque existen diferencias cuantitativas, ninguno de los laboratorios incumple con los estándares internacionales, por lo tanto, no hay diferencias críticas desde el punto de vista regulatorio.

Apoyo teórico: Según la USP <905>, las variaciones interlote o interlaboratorio son tolerables mientras se mantenga el cumplimiento de las especificaciones. Esto se refleja en los criterios de aceptación para uniformidad de contenido, disolución y otros ensayos.

5.2. Conclusiones

El presente estudio tuvo como finalidad evaluar y comparar los parámetros de calidad de las tabletas de clopidogrel 75 mg elaboradas por dos laboratorios farmacéuticos ecuatorianos, con el propósito de determinar su cumplimiento con los estándares establecidos por farmacopeas oficiales como la USP y la Farmacopea Europea. A partir del desarrollo metodológico y el análisis de los resultados, se han podido extraer las siguientes conclusiones generales y específicas:

- Sobre el análisis de los parámetros físico-químicos

Se logró ejecutar de manera exitosa la caracterización físico-química de las tabletas mediante ensayos de dureza, friabilidad, tiempo de desintegración, perfil de disolución y contenido del principio activo. Los procedimientos analíticos aplicados, basados en normativas oficiales, permitieron obtener datos confiables y representativos de la calidad farmacéutica de las muestras evaluadas.

Todos los resultados obtenidos para ambos laboratorios se encuentran dentro de los rangos establecidos por la USP y la Farmacopea Europea. La dureza de las tabletas osciló entre 79.8 N y 84.5 N, indicando una resistencia mecánica adecuada sin comprometer la desintegración o disolución del principio activo. La friabilidad, en todos los casos, fue inferior al 1.0%, evidenciando que las tabletas resisten adecuadamente la abrasión. Los tiempos de desintegración estuvieron por debajo de los 12 minutos, muy por debajo del límite de 30 minutos permitido, lo cual garantiza una adecuada liberación del fármaco en condiciones fisiológicas. La cantidad de principio activo fue consistente con el valor declarado, encontrándose en el rango de 106.03% a 107.92%, y el ensayo de disolución arrojó valores superiores al 88% para todas las muestras, lo cual respalda su biodisponibilidad.

Estos hallazgos ratifican que ambas formulaciones analizadas están correctamente diseñadas y elaboradas, cumpliendo con los criterios de calidad que aseguran su eficacia terapéutica.

- Sobre la comparación entre ambos laboratorios farmacéuticos

Aunque se identificaron ligeras diferencias cuantitativas entre las muestras de los dos laboratorios, estas no resultaron ser estadísticamente significativas ni implicaron incumplimientos normativos. El Laboratorio 2 presentó valores ligeramente superiores en términos de dureza, contenido de principio activo y friabilidad, mientras que el Laboratorio 1 mostró una ligera ventaja en uniformidad de ciertos parámetros, como la disolución.

Estas variaciones pueden atribuirse a factores inherentes a los procesos de manufactura, tales como los excipientes empleados, la presión de compresión durante el tableteado, o incluso el diseño del recubrimiento. Sin embargo, al encontrarse todos los resultados dentro de los límites establecidos, se concluye que ambos productos son farmacéuticamente equivalentes, por lo que pueden considerarse intercambiables desde un punto de vista técnico y terapéutico.

Este hallazgo es relevante en el contexto ecuatoriano, ya que evidencia que los medicamentos genéricos elaborados por laboratorios nacionales pueden cumplir con los mismos estándares de calidad que los productos de marcas internacionales, siempre que sus procesos productivos estén debidamente controlados y auditados por las autoridades regulatorias.

- Sobre el cumplimiento con las especificaciones normativas

El cumplimiento general de los parámetros evaluados frente a las especificaciones de la USP y la Farmacopea Europea fue satisfactorio para ambos laboratorios. Esto permite afirmar que los productos analizados son seguros, eficaces y aptos para el consumo, lo que valida la hipótesis alternativa planteada en el estudio.

La hipótesis inicial sugería que podría existir al menos un producto que no cumpla con los estándares requeridos; sin embargo, los resultados contradicen dicha suposición. Todos los lotes evaluados cumplieron con las normativas, lo cual refleja un alto nivel de control de calidad por parte de los fabricantes locales y una correcta implementación de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM).

Asimismo, este cumplimiento demuestra que las herramientas y procedimientos establecidos por las farmacopeas son eficaces para garantizar la calidad de los medicamentos sólidos orales, y que su correcta aplicación permite una evaluación objetiva y comparativa entre diferentes fabricantes.

- Aportes novedosos y contribución del estudio

Este trabajo constituye una contribución significativa a la vigilancia y aseguramiento de la calidad de los medicamentos en Ecuador. A diferencia de estudios anteriores centrados en medicamentos de consumo masivo como paracetamol o metformina, el presente estudio aborda un principio activo más específico el clopidogrel de uso frecuente en patologías cardiovasculares, lo cual agrega valor a la literatura académica y técnica en el área de tecnología farmacéutica.

La utilización de métodos instrumentales como HPLC y espectrofotometría UV-Vis en condiciones controladas, y su adecuada correlación con las especificaciones farmacopéicas, fortalecen el rigor científico de esta investigación. Además, el diseño comparativo no experimental empleado ofrece un enfoque metodológico reproducible que puede ser aplicado para el análisis de otros fármacos o formulaciones disponibles en el mercado ecuatoriano.

- Consideraciones finales

En conclusión, los productos estudiados presentan una calidad comprobada que justifica su permanencia en el mercado. Se demuestra que la industria farmacéutica nacional puede desarrollar medicamentos sólidos orales de alta calidad, siempre que se respeten los principios fundamentales de formulación, control de calidad y cumplimiento normativo.

Este estudio también abre la posibilidad de realizar investigaciones futuras que incluyan una muestra más amplia de laboratorios y lotes, así como estudios de bioequivalencia in vivo que permitan consolidar aún más la confianza en los medicamentos fabricados localmente.

5.3. Recomendaciones

- Fortalecer el control de calidad inter-lotes
Aunque los productos evaluados cumplen con los estándares normativos, se recomienda que los laboratorios farmacéuticos mantengan una vigilancia continua sobre la variabilidad entre lotes, especialmente en lo referente al contenido de principio activo y la disolución. Esto garantizará la consistencia terapéutica y reducirá

posibles fluctuaciones que, si bien no violan la normativa, podrían afectar la respuesta clínica en pacientes sensibles.

- Implementar estudios de bioequivalencia in vivo
Para complementar los hallazgos in vitro, se sugiere que los laboratorios realicen estudios de bioequivalencia clínica en poblaciones específicas. Esta medida permitiría confirmar la intercambiabilidad terapéutica y consolidar la confianza en los medicamentos producidos localmente, tal como lo exige la ARCSA para ciertos grupos terapéuticos.
- Promover auditorías cruzadas y certificación BPM
Se recomienda que los laboratorios nacionales fortalezcan su sistema de buenas prácticas de manufactura (BPM) mediante auditorías internas y externas más frecuentes, así como con la certificación internacional de sus procesos. Esto contribuiría a mejorar la calidad percibida del producto ecuatoriano en el mercado nacional y regional.
- Extender el estudio a otras marcas y principios activos
Dado que el presente estudio ha evidenciado la calidad del clopidogrel elaborado localmente, se sugiere extender este tipo de análisis a otros principios activos esenciales, especialmente aquellos incluidos en el Cuadro Nacional de Medicamentos Básicos. Esto permitiría establecer un perfil de calidad más completo del portafolio farmacéutico nacional.
- Desarrollar investigación colaborativa entre universidades y laboratorios
La generación de conocimiento aplicado en el ámbito farmacéutico se beneficiaría de la creación de redes de cooperación entre universidades, laboratorios y entes regulatorios. Estas alianzas podrían facilitar el acceso a equipos analíticos, compartir estándares de calidad y fomentar la formación continua de los profesionales involucrados.

Referencias Bibliográficas

- Laosa , O., Guerra , P., López-Durán, J. L., & Mosquera, B. (2009). Estudios de bioequivalencia: la necesidad de establecer la fiabilidad de los medicamentos genéricos . *scielo*. Retrieved from http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342009000400019
- AESEG. (2025). BIOEQUIVALENCIA. Obtenido de <https://www.aeseg.es/es/definiciones-medicamentos-genericos/bioequivalencia#>
- Almuzaini, T., Choonara , I., & Helen , S. (2013). Substandard and counterfeit medicines: a systematic review of the literature. doi:10.1136/bmjopen-2013-002923
- ARCSA. (2015). Obtenido de <https://www.gob.ec/sites/default/files/regulations/2018-11/ARCSA-DE-055-2015-GGG.pdf>
- ARCSA. (2016). Obtenido de <https://faolex.fao.org/docs/pdf/ecu167164.pdf>
- ARCSA. (2025). Obtenido de <https://www.controlsanitario.gob.ec/arcsa-una-institucion-que-mejora-continuamente-su-servicio-de-atencion-al-usuario/>
- Barruecos, N., Escobar Rodríguez, B., García Díaz, B., GIL, E., LOPEZ, E., & Ventura, G. (2013). Retrieved from https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-63432013000300001
- Casa, T. (2024). Obtenido de <https://extendeal.com/blog-extendeal-pharma/reflexiones-sobre-la-ley-de-medicamentos-gen%C3%A9ricos-en-argentina>
- CIMA. (2023). FICHA TÉCNICA Clopidogrel . Obtenido de https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/71622/FT_71622.html.pdf
- EMA. (2010). GUIDELINE ON THE INVESTIGATION OF BIOEQUIVALENCE . Obtenido de https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-bioequivalence-rev1_en.pdf
- FDA. (2016). Obtenido de <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/evaluacion-de-la-fda-determina-que-el-tratamiento-prolongado-con-el-medicamento-anticoagulante>

FDA. (2018). Obtenido de <https://www.fda.gov/drugs/generic-drugs/medicamentos-genericos-preguntas-y-respuestas#:~:text=El%20personal%20de%20la%20FDA,que%20se%20venden%20a%20los>

Gurbel, P. A., Bliden, K. P., Hiatt, B. L., & O'Connor, C. M. (2003). *Clopidogrel for Coronary Stenting*. (L. W. Wilkins, Editor) doi:<https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000072771.11429.83>

INEC. (2022). Obtenido de https://www.ecuadorencifras.gob.ec/documentos/web-inec/Estadisticas_Economicas/IPP/2022/Septiembre_2022/2.%20BOLETIN_TECNICO_IPPDN_2022_09.pdf

Le, J. (2022). Obtenido de <https://www.msdmanuals.com/es/professional/farmacolog%C3%ADa-cl%C3%ADnica/farmacocin%C3%A9tica/biodisponibilidad-de-los-f%C3%A1rmacos>

LLedo, M. (2019). *CONTROL DE CALIDAD DE COMPRIMIDOS GENERICOS*. Obtenido de <https://dspace.umh.es/bitstream/11000/7987/1/TFG%20Maria%20Lled%C3%B3pez.pdf>

NIH. (2024). Clopidogrel. Obtenido de <https://medlineplus.gov/spanish/druginfo/meds/a601040-es.html>

OMS. (2024). Obtenido de <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/essential-medicines#:~:text=La%20OMS%20selecciona%20los%20medicamentos,asequibilidad%20y%20otros%20factores%20pertinentes>

Savi, P., Labouret, C., Delesque, N., Guette, F., Lupker, F., & Herbert, J. M. (2001). P2Y₁₂, a New Platelet ADP Receptor, Target of Clopidogrel. *Elsevier*, 283. doi:<https://doi.org/10.1006/bbrc.2001.4816>

SGA. (2023). Obtenido de <https://www.sgs.com/es-es/service-groups/estabilidad-biofarmaceutica>

Toledo. (2022). Capítulo 2.1.7 de la Farmacopea Europea. Obtenido de <https://www.mt.com/mx/es/home/library/white-papers/laboratory-weighing/ph-eur-analytical-weighing.html>

WHO. (2019). *Substandard and falsified medical products: Scope, scale and harm*. Obtenido de <https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/substandard-and-falsified-medical-products-scope-scale-and-harm>

ANEXOS

Ilustración 1 Ensayo de desintegración



Ilustración 2 Ensayo de disolución

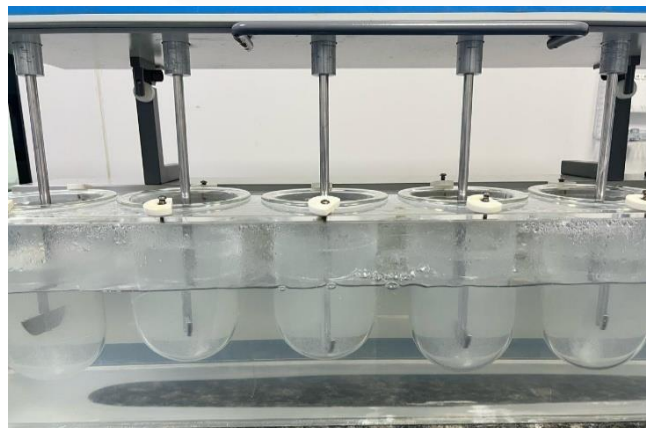


Ilustración 4 Ensayo de friabilidad

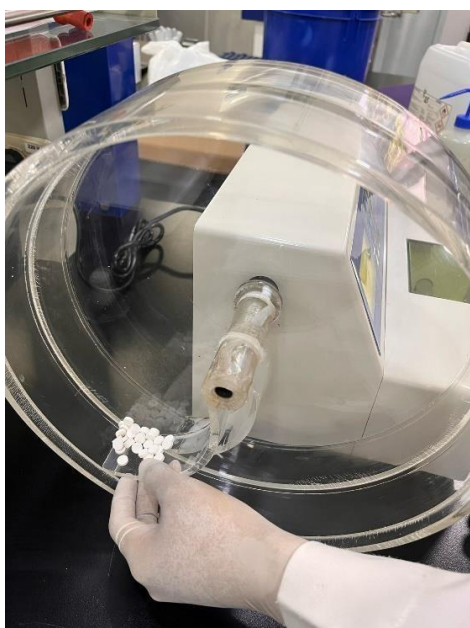


Ilustración 3 Ensayo de dureza



Ilustración 5 Preparación de medio de disolución



Ilustración 6 Peso de tabletas

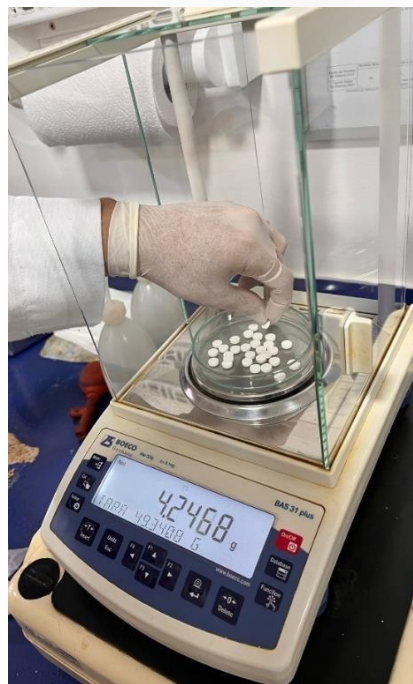


Ilustración 7 Cromatograma



Ilustración 10 Espectrofotómetro



Ilustración 9 Peso de estandar



Ilustración 8 Columna



UNEMI
UNIVERSIDAD ESTATAL DE MILAGRO

¡Evolución académica!

@UNEMIEcuador

