



UNIVERSIDAD TÉCNICA PARTICULAR DE LOJA

La Universidad Católica de Loja

FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS Y NATURALES

CARRERA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

**Análisis comparativo de medicamentos de patente y
genéricos por difracción de rayos X**

Trabajo de titulación previo a la obtención del título de:

BIOQUÍMICA FARMACÉUTICA

Autora: Tapia Calva, Jessica Anahí

Director: Sánchez Juárez, Aramis Azuri

LOJA

2024



Esta versión digital, ha sido acreditada bajo la licencia Creative Commons 4.0, CC BY-NC-SA: Reconocimiento-No comercial-Compartir igual; la cual permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra, mientras se reconozca la autoría original, no se utilice con fines comerciales y se permiten obras derivadas, siempre que mantenga la misma licencia al ser divulgada. <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.es>

2024

Aprobación del director del Trabajo de Integración Curricular

Loja, 15 de marzo del 2024

Magíster

Claudia Teresa Cruz Erazo

Directora de la carrera de Bioquímica y Farmacia

Loja.-

De mi consideración:

Me permito comunicar que, en calidad de director del presente Trabajo de Integración Curricular denominado: Análisis comparativo de medicamento de patente y genéricos por difracción de rayos X realizado por Jessica Anahí Tapia Calva ha sido orientado y revisado durante su ejecución, así mismo ha sido verificado a través de la herramienta de similitud académica institucional, y cuenta con un porcentaje de coincidencia aceptable. En virtud de ello, y por considerar que el mismo cumple con todos los parámetros establecidos por la Universidad, doy mi aprobación a fin de continuar con el proceso académico correspondiente.

Particular que comunico para los fines pertinentes.

Atentamente,

Director: Ph.D. Aramis Azuri Sánchez Juárez

C.I.:G30086537

Correo electrónico: aasanchez11@utpl.edu.ec

Declaración de autoría y cesión de derechos

Yo, Jessica Anahí Tapia Calva, declaro y acepto en forma expresa lo siguiente:

Ser autor (a) del Trabajo de Integración Curricular denominado: Análisis comparativo de patente y genéricos por difracción de rayos X, de la carrera de Bioquímica y Farmacia, específicamente de los contenidos comprendidos en: Capítulo uno: Marco teórico, Capítulos dos: Metodología, Capítulo tres: Resultados y discusión, Conclusiones y Recomendaciones siendo Ph.D. Aramis Azuri Sánchez Juárez, director del presente trabajo; también declaro que la presente investigación no vulnera derechos de terceros ni utiliza fraudulentamente obras preexistentes. Además, ratifico que las ideas, criterios, opiniones, procedimientos y resultados vertidos en el presente trabajo investigativo, son de mi exclusiva responsabilidad. Eximo expresamente a la Universidad Técnica Particular de Loja y a sus representantes legales de posibles reclamos o acciones judiciales o administrativas, en relación a la propiedad intelectual de este trabajo.

Que la presente obra, producto de mis actividades académicas y de investigación, forma parte del patrimonio de la Universidad Técnica Particular de Loja, de conformidad con el artículo 20, literal j), de la Ley Orgánica de Educación Superior; y, artículo 91 del Estatuto Orgánico de la UTPL, que establece: "Forman parte del patrimonio de la Universidad la propiedad intelectual de investigaciones, trabajos científicos o técnicos y tesis de grado que se realicen a través, o con el apoyo financiero, académico o institucional (operativo) de la Universidad", en tal virtud, cedo a favor de la Universidad Técnica Particular de Loja la titularidad de los derechos patrimoniales que me corresponden en calidad de autor/a, de forma incondicional, completa, exclusiva y por todo el tiempo de su vigencia.

La Universidad Técnica Particular de Loja queda facultada para ingresar el presente trabajo al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública, en cumplimiento del artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

.....

Autor: Jessica Anahí Tapia Calva

C.I.: 1150401998

Correo electrónico: jatapia17@utpl.edu.ec

Dedicatoria

Dedico el desarrollo de este trabajo a toda mi familia, a mis padres, hermanos, a mi tía Raquel quienes han sido un pilar fundamental en este proceso ya que gracias a su amor, apoyo y a su sacrificio puedo cumplir con esta meta.

En especial a mi abuelita, Francisca Carrión Correa, a quien le hacía mucha ilusión que me convierta pronto en una profesional, en el cielo estará muy orgullosa de verme seguir adelante y perseverar en cada logro propuesto, acompañándome en cada paso que doy.

Jessica Tapia.

Agradecimiento

Agradezco a Dios, primero por regalarme salud y vida y por brindarme las herramientas necesarias para culminar una esta etapa de estudio.

A mis padres, hermanos, abuelos y tíos por estar al pendiente de mí y siempre darme ánimos y apoyo incondicional durante mi formación.

A cada una de mis amigas y compañeras por todo el apoyo y la ayuda brindada durante el desarrollo de este trabajo.

A la Universidad Técnica Particular de Loja por formarme como profesional, a cada uno de mis docentes que me instruyeron con sus conocimientos durante de la carrera. Y en especial, a mi tutor, el docente Aramis Sánchez Ph.D por la ayuda proporcionada, la paciencia, la claridad de las directrices y por los conocimientos brindados para realizar el presente trabajo.

Jessica Tapia.

Índice de contenido

Carátula.....	I
Aprobación del director del Trabajo de Integración Curricular.....	II
Declaración de autoría y cesión de derechos.....	III
Dedicatoria.....	V
Agradecimiento.....	VI
Índice de contenido.....	VII
Resumen.....	1
Abstract.....	2
Introducción.....	3
Capítulo uno.....	5
Marco Teórico.....	5
1.1 Productos Farmacéuticos.....	5
1.2 Formas.....	5
1.3 Clasificación de las formas farmacéuticas.....	5
1.4 Farmacocinética.....	7
1.5 Biodisponibilidad y bioequivalencia.....	8
1.6 Medicamentos genéricos y de patente.....	9
1.7 Difracción de rayos X.....	9

Capítulo dos	12
Metodología.....	12
2.1 Selección de medicamentos	12
2.2 Preparación de las muestras	12
2.3 Estudio de difracción de rayos X en muestras de productos comerciales y genéricos	13
2.4 Análisis de datos	14
Capítulo tres	15
Resultados y discusiones.....	15
3.1 Simvastatina.....	1
3.1.1 <i>Estudio comparativo de difractogramas entre diferentes lotes de un mismo producto comercial con el difractograma de referencia bibliográfica.....</i>	<i>1</i>
3.1.2 <i>Estudio comparativo de difractogramas entre un producto comercial y un producto genérico</i>	<i>3</i>
3.2 Metformina	5
3.2.1 <i>Estudio comparativo de difractogramas entre diferentes lotes de un mismo producto comercial con el difractograma de referencia bibliográfica.....</i>	<i>5</i>
3.2.2 <i>Estudio comparativo de difractogramas entre un producto comercial y un producto genérico</i>	<i>7</i>
3.3 Paracetamol	9

3.3.1	<i>Estudio comparativo de difractogramas entre diferentes lotes de un mismo producto comercial con el difractograma de referencia bibliográfica.....</i>	9
3.3.2	<i>Estudio comparativo de difractogramas entre un producto comercial y un producto genérico</i>	10
3.4	Levotiroxina	13
3.4.1	<i>Estudio comparativo de difractogramas entre diferentes lotes de un mismo producto comercial con el difractograma de referencia bibliográfica.....</i>	13
3.4.2	<i>Estudio comparativo de difractogramas entre un producto comercial y un producto genérico</i>	15
3.4.3	<i>Estudio comparativo de difractogramas entre un producto comercial y un producto genérico</i>	17
3.4.4	<i>Estudio comparativo de difractogramas entre 2 productos comerciales ..</i>	18
	Conclusiones	21
	Recomendaciones	22
	Referencias.....	23
	Apéndice	29
	Apéndice A. Solicitud para el análisis de las muestras	29
	Apéndice B. Equipo y preparación de las muestras	30

Índice de tablas

Tabla 1	Clasificación de las formas farmacéuticas	5
Tabla 2	Características farmacocinéticas de los medicamentos	7
Tabla 3	Descripción de los medicamentos usados en el experimento	13

Índice de figuras

Figura 1	Difractograma de la simvastatina de investigación bibliográfica	1
Figura 2	Difractograma de la simvastatina de referencia (A).....	2
Figura 3	Difractograma de la simvastatina de referencia (A) con el difractograma de prueba	3
Figura 4	Difractograma de la simvastatina de referencia (A) con diferente lote con el difractograma de prueba.....	3
Figura 5	Difractograma de la simvastatina de referencia (B) con el difractograma de prueba	4
Figura 6	Formas amorfas de la simvastatina de referencia y del difractograma de prueba	4
Figura 7	Difractograma de la metformina de investigación bibliográfica	5
Figura 8	Difractograma de la metformina de referencia (A).....	6
Figura 9	Difractograma de la metformina de referencia (A) con el difractograma de prueba	7
Figura 10	Difractograma de la metformina de referencia (A) con diferente lote con el difractograma de prueba.....	7

Figura 11 Difractograma de la metformina de referencia (B) con el difractograma de prueba	8
Figura 12 Difractograma del paracetamol de referencia bibliográfica.....	9
Figura 13 Difractograma del paracetamol de referencia (A)	10
Figura 14 Difractograma del paracetamol de referencia (A) con el difractograma de prueba	11
Figura 15 Difractograma del paracetamol de referencia (A) con diferente lote con el difractograma de prueba.....	11
Figura 16	12
Figura 17 Formas amorfas del paracetamol de referencia y del difractograma de prueba	12
Figura 18 Difractograma de la levotiroxina de referencia bibliográfica.....	14
Figura 19 Difractograma de la levotiroxina de marca de referencia (A)	14
Figura 20 Difractograma de la levotiroxina de referencia (A) con el difractograma de prueba	15
Figura 21 Difractograma de la levotiroxina de referencia (A) con diferente lote con el difractograma de prueba.....	16
Figura 22 Difractograma de la levotiroxina de referencia (B) con el difractograma de prueba	16
Figura 23 Formas amorfas del difractograma de referencia y el difractograma de prueba	17
Figura 24 Difractograma de la simvastatina de referencia (A) y (B).....	19

Figura 25 Difractograma de la metformina de referencia (A) y (B).....	19
Figura 26 Difractograma del paracetamol de referencia (A) y (B)	20
Figura 27 Difractograma de la levotiroxina de referencia (A) y (B)	20

Resumen

La presente investigación utiliza la difracción de rayos X, una técnica avanzada en el campo de la farmacéutica, para realizar un estudio comparativo entre medicamentos genéricos y de patente. Tiene como objetivo analizar las diferencias y similitudes en la composición de estos dos tipos de medicamentos, aspectos importantes para garantizar la eficacia y seguridad de los medicamentos genéricos. Esta investigación es importante porque los medicamentos genéricos representan una opción más barata para muchos pacientes. Este estudio solo permite identificar y evaluar la diferencia en la estructura cristalina entre las variantes de medicamentos, no obstante, no asegura que los medicamentos produzcan los mismos efectos terapéuticos, para ellos se requiere más ensayos. Sin embargo, los resultados proporcionan información útil para industria farmacéutica y para la salud pública. Además expone la necesidad de garantizar calidad y eficacia de todos los medicamentos comercializados.

Palabras clave: Difracción, estructuras cristalinas, difractograma.

Abstract

The present research uses X-ray diffraction, an advanced technique in the field of pharmaceutical, to carry out a comparative study between generic and patent medicines. It aims to analyze the differences and similarities in the composition of these two types of drugs, important aspects to ensure the efficacy and safety of generic drugs. This research is important because generic drugs represent a cheaper option for many patients. This study only allows to identify and evaluate the difference in crystal structure between the drug variants, however, it does not ensure that the drugs produce the same therapeutic effects, for which further trials are required. However, the results provide useful information for the pharmaceutical industry and for public health. It also exposes the need to guarantee quality and efficacy of all marketed drugs.

Keywords: Diffraction, crystalline structures, diffractogram.

Introducción

El tratamiento y prevención de enfermedades sumado al aumento de pacientes con trastornos crónicos y catastróficos, ha aumentado la demanda de todo tipo de medicamentos, acrecentando su producción adquisición, venta, distribución y dispensación (Ortiz Prado et al., 2014). El precio de los medicamentos ha incrementado notablemente, alejándose del presupuesto económico del consumidor. Hoy en día, un alto porcentaje de la población no cuenta con los recursos necesarios para acceder a medicamentos esenciales para mantener su salud. La industria farmacéutica, ha buscado nuevas alternativas para hacer más accesibles los medicamentos, sin poner en riesgo la calidad y eficacia de los mismos (Lifshitz Guinzberg, 2011).

Los productos similares a los medicamentos de marca o comerciales, llamados medicamentos genéricos, poseen la misma composición cuantitativa y cualitativa de principios activos. Por tal motivo, su dosis, seguridad, potencia, efectividad, y calidad deben ser idénticos al medicamento de marca, aunque pueden diferir en los excipientes. Los medicamentos comerciales difieren de los genéricos debido a la validez de su patente, una vez vencida la misma, cualquier empresa farmacéutica puede comercializar y fabricar el producto. Los medicamentos genéricos se denominan bajo la Denominación Común Internacional (DCI) del principio activo, mientras que los de marca se comercializa bajo el nombre del propio fabricante (G. Mendoza et al., 2019).

Se ha demostrado que los productos genéricos pueden satisfacer las necesidades de los clientes en cuanto a diversas enfermedades (Mendoza et al., 2019), así mismo, suelen ser mucho más rentables que los medicamentos de marca (Toral et al. 2019). Sin embargo, el desconocimiento, mitos y desconfianza de los usuarios acerca de la calidad, y efectividad de medicamentos genéricos, provoca que estos sean menos comercializados que los medicamentos de patente.

Existen muchas técnicas empleadas para la identificación de API y otros compuestos materiales en productos farmacéuticos genéricos y de marca tales como, la difracción de rayos X que ha demostrado ser una herramienta útil en el análisis de estos productos farmacéuticos, permite reconocer y distinguir las fases de los materiales cristalinos y obtener información dimensional de la celda unitaria de los materiales (Witkowski & DeWitt, 2020).

El objetivo de esta investigación es verificar si existe una diferencia significativa entre un medicamento de patente y un genérico bajo ensayo de difracción de Rayos X.

En el capítulo 1, se muestra una revisión bibliográfica de todos los conceptos relacionados con los productos farmacéuticos, clasificación, bioequivalencia, biodisponibilidad, medicamentos genéricos, de marca y el ensayo de difracción de rayos X. El capítulo 2, detalla el procedimiento que se debe llevar a cabo para realizar el experimento y en el capítulo 3, se describen y discuten los resultados obtenidos.

Capítulo uno

Marco Teórico

1.1 Productos Farmacéuticos

Son preparaciones utilizadas con fines terapéuticos, diagnósticos o preventivos en el campo de la medicina. Pueden presentarse en diferentes formas, como tabletas, cápsulas, soluciones, cremas, parches, inyecciones, entre otros. Se trata de combinaciones de sustancias, que incluyen diversos fármacos, junto con otras sustancias farmacológicamente inactivas conocidas como excipientes (Mendoza y García, 2009).

Los productos farmacéuticos poseen propiedades específicas para el tratamiento o prevención de enfermedades en seres humanos. Pueden ser utilizados o administrados con el objetivo de restaurar, corregir o modificar funciones fisiológicas, ejerciendo una acción farmacológica, inmunológica o metabólica. También se emplean para tratar síntomas, enfermedades o establecer un diagnóstico médico (Viruete et al., 2015).

1.2 Formas

Es la disposición a la que se adaptan los principios activos y los excipientes para constituir un medicamento. Es la combinación de la forma en la que el producto farmacéutico es presentado por el fabricante y como es administrada (Pabón & González, 2017).

1.3 Clasificación de las formas farmacéuticas

Tabla 1

Clasificación de las formas farmacéuticas

Forma Farmaceutica	Nombre y Descripción
	Colirios: soluciones estériles isotónicas de pH entre 6,6 y 8, se aplican en forma de gotas directamente en los ojos.

Líquidos

Gotas nasales y óticas: soluciones para aplicar en las fosas nasales o en el conducto auditivo externo.

Lociones: preparados líquidos en forma de suspensiones o emulsiones para su aplicación sobre la piel sin friccionar, al evaporarse el solvente expone los principios activos sobre la piel.

Linimentos: preparado líquido en forma de solución o de emulsión, para la aplicación mediante fricción.

Tinturas: preparado líquido elaborado por una solución alcohólica o sustancias solubles.

Jarabes: disolución del fármaco en jarabe simple, disolución de sacarosa al 64% en agua.

Emulsiones: líquido con el principio activo disuelto en una de las fases, generalmente la oleosa.

Semisólidos

Ungüentos o pomadas: preparados de consistencia blanda, constituidas por varios principios activos y un excipiente; están contraindicados en lesiones infectadas. **Pastas:** son preparados semisólidos que favorecen la absorción de secreciones cutáneas y maceran menos que las pomadas.

Cremas: emulsiones de aceite en agua o agua en aceite, de consistencia semisólida o líquida muy espesa.

Gel: posee menor contenido en sólidos y mayor extensibilidad.

Sólidos

Granulados: sólido particular formado por aglomeración de partículas utilizando un agente aglutinante; el tamaño medio de los gránulos es del orden de 1 - 2 mm.

Comprimidos: cuerpo sólido obtenido por compactación de un sólido pulverulento o un agregado.

Grageas. la cubierta está formada por una capa de sacarosa con el objeto de mejorar las propiedades organolépticas.

Supositorio: fármaco disuelto o disperso en un excipiente que funde a 37°C o se disuelve en los fluidos fisiológicos.

Óvulos: supositorios de forma ovoidea que contienen el medicamento que se debe administrar en la vagina.

Implantes: disolución o dispersión del fármaco en una matriz sólida, ocasionalmente biodegradable y reabsorbible

Nota. En esta tabla se describen la clasificación de las formas farmacéuticas (Morón & Levy, 2002).

1.4 Farmacocinética

Rama de la farmacología que se ocupa del estudio de los procesos que experimenta un fármaco desde el momento en que es administrado hasta que es eliminado del organismo (Lluch et al., 2010), estos procesos incluyen la absorción, distribución, metabolismo y eliminación de los fármacos en el cuerpo (tabla 3). La farmacocinética se centra en comprender cómo el organismo procesa un fármaco después de su administración y cómo se distribuye en los distintos tejidos y órganos.

Tabla 2

Características farmacocinéticas de los medicamentos

Proceso	Definición
Absorción	Es el paso del fármaco desde el medio externo hacia el medio interno, desde el sitio de administración hacia el plasma, la absorción del fármaco estará condicionado por la velocidad de disolución del fármaco, el pH del medio, la liposolubilidad y el gradiente de concentración.
Distribución	Es el proceso mediante el cual el fármaco llega al organismo mediante la corriente sanguínea hacia el líquido extravascular.

Metabolismo	Son los cambios bioquímicos que sufre el fármaco en el organismo, principalmente en el hígado, estos cambios convierten el fármaco en sustancias más polares con el fin de hacerlas más fácilmente excretarlas.
Excreción	Es la eliminación del fármaco y sus metabolitos desde el organismo hacia el medio exterior, mediante heces, orina, sudor, lágrimas.

Nota. En esta tabla se describen las características farmacocinéticas de los medicamentos (Morón & Levy, 2002).

1.5 Biodisponibilidad y bioequivalencia

La bioequivalencia, es la velocidad y cantidad de fármaco que llega en forma activa a la circulación sistémica, es decir, la fracción de medicamento capaz de llegar al sitio de acción (Morón & Levy, 2002). Dos medicamentos se consideran equivalentes o bioequivalentes cuando comparten los niveles de biodisponibilidad, es decir, que alcanzan la circulación general a la misma velocidad y en la misma magnitud después de ser administrados en dosis molares idénticas. Por lo tanto, se puede anticipar que sus efectos serán similares (Aranda & Rosasco, 2019).

La comprobación de la bioequivalencia entre dos especialidades farmacéuticas es un requisito esencial para la aprobación de la comercialización, tanto para los medicamentos genéricos como para los comerciales (Rey, 2001).

La biodisponibilidad depende de la fracción absorbida y del metabolismo intestinal o hepático la fracción absorbida corresponde a la cantidad de fármaco que pasa del lumen intestinal al torrente sanguíneo este paso del fármaco del sitio de administración a la sangre involucra su absorción, dependiendo de los procesos de disolución, características fisicoquímicas del principio activo, de los excipientes, del proceso de fabricación y de la conservación de la forma farmacéutica y permeación del mismo (Palma & Barreiro, 1992). Los parámetros que se debe tener en cuenta para determinar la biodisponibilidad de un medicamento son:

- Área bajo la curva: indica el grado de absorción.
- Concentración máxima plasmática.
- Tiempo máximo para medir la rapidez de la absorción.

La bioequivalencia es la equivalencia entre biodisponibilidades y en eficacia terapéutica de dos o más productos de un mismo genérico, es decir, estudia la igualdad de efectos biológicos de dos medicamentos. Los estudios de bioequivalencia, mencionan que debe existir *“igualdad de perfil farmacocinético de un mismo principio activo, los efectos farmacológicos son también iguales”* (Palma, 1998).

1.6 Medicamentos genéricos y de patente

Un producto farmacéutico genérico es vendido bajo la denominación del principio activo y tienen la misma forma farmacéutica que el medicamento de referencia. Estos medicamentos suelen ser conocidos con el nombre del equivalente farmacéutico genérico (EFG) y deben ser iguales al medicamento original en un 20% a 30% de su composición.

Medicamento innovador o patentado es aquel producto que se deriva de un proceso investigativo, se encuentra protegido por una patente y se produce exclusivamente por la compañía farmacéutica que lo ha desarrollado. Estos medicamentos son identificados por el nombre de su sustancia activa y por una denominación comercial o de marca (Chávez, 2014).

1.7 Difracción de rayos X

La difracción se produce cuando las ondas electromagnéticas se curvan y se dispersan al encontrarse con un objeto. En el caso de la luz, la difracción ocurre cuando las ondas pasan a través de una rendija estrecha y alcanzan una pantalla (Pérez, 2001).

Los rayos X son una forma de radiación electromagnética ionizante, que debido a su pequeña longitud de onda tienen la capacidad de interactuar con la materia. La unidad de medida de

la longitud de los rayos X es el angstrom (Å), equivalente a 10^{-10} metros. Los rayos X utilizados en la difracción tienen longitudes de onda en el rango de 0.5-2.5 Å.

La difracción de rayos X (XRD) es útil en la identificación y caracterización de materiales con una estructura cristalográfica definida. Esta técnica se basa en la interacción entre los rayos X y los cristales, esta interacción produce ondas electromagnéticas en direcciones específicas del espacio lo que permite trazar planos paralelos en esta estructura, su intensidad de difracción está relacionada con la posición de los átomos o moléculas en las tres dimensiones del espacio (Betancourth et al., 2010).

Este método nos permite observar picos de difracción que señalan la existencia de fármacos en forma cristalina en una región específica. Cada compuesto en estado cristalino siempre aparece en la misma región, y dado que cada molécula exhibe su propio difractograma o patrón de difracción característico, comparable a una "huella dactilar", facilita su identificación. Esta característica posibilita distinguir entre el estado amorfo y cristalino de un fármaco en dispersiones sólidas (Rodríguez, 2020).

La aplicación de esta técnica es de gran importancia para investigar las estructuras moleculares y cristalinas de los materiales sólidos de diversa naturaleza, al ser una técnica analítica no destructiva, proporciona información más precisa sobre la naturaleza y la disposición, en el espacio tridimensional, de los átomos y moléculas que conforman la estructura de cualquier material cristalino, así como detectar posibles cambios de cristalinidad del fármaco u otra interacción con excipientes (Contreras et al., 2016).

En la industria farmacéutica, la determinación de la estructura cristalina es esencial, para esclarecer la estructura de las moléculas en la red cristalina, proporcionando así información clave para distinguir polimorfos. De hecho, el criterio establecido para confirmar la existencia de polimorfismo se basa en la identificación de estructuras cristalinas no equivalentes, debido a que los polimorfos difieren en propiedades como biodisponibilidad,

solubilidad, grado de disolución, estabilidad térmica y compresibilidad, entre otras. Estas diferencias pueden incidir directamente en la eficacia y seguridad del producto farmacéutico (NUCLEUS, 2024).

Capítulo dos

Metodología

2.1 Selección de medicamentos

Una amplia revisión bibliográfica a través de la web fue realizada, con el fin de seleccionar los medicamentos idóneos para realizar este estudio; paralelamente se realizaron entrevistas al personal de distintas farmacias de la ciudad de Loja con el fin de recabar información sobre los medicamentos de mayor venta en la población. La entrevista consistió en desarrollar la siguiente pregunta al personal de ventas: ¿Cuáles son los medicamentos que más se comercializan al público?.

Se seleccionaron 4 formulaciones para este estudio, tomando en cuenta: (i) similitud de búsqueda entre bibliografía y entrevistas, (ii) disponibilidad de los medicamentos y, (iii) limitaciones de los equipos de laboratorio de física de la Universidad Técnica Particular de Loja, donde se realizaron las pruebas de difracción de rayos X.

Las formulaciones del estudio fueron tratadas en ciego, en donde los medicamentos fueron identificados por su principio activo y divididos en “*producto comercial*” y “*producto genérico*”.

2.2 Preparación de las muestras

Para empezar con la preparación de las muestras, se necesitó esterilizar los materiales del área de trabajo, mesa, mortero de porcelana de 160mm, tubos de ensayo de 2ml, tamiz de 125 μm y embudo de plástico.

5 comprimidos por cada producto, comercial y genérico fueron empleados manteniendo la relación de su dosis, la cual se detalla en la tabla 3, y con la ayuda de un

mortero fueron trituradas (Fig.B1) hasta obtener un polvo homogéneo (Fig. B2) para ser tamizadas en una malla de 125 μm .

Las muestras se colocaron en tubos de ensayo (Fig.3) etiquetados con sus respectivos nombres. Finalmente, estos tubos de ensayo se entregaron junto con la solicitud de procesamiento de las muestras (Apéndice A) para que sean analizadas con el difractor disponible en el laboratorio de física de la UTPL.

2.3 Estudio de difracción de rayos X en muestras de productos comerciales y genéricos

Se usó un volumen de 788 mm^3 aproximadamente, medida empleada específicamente para cubrir el área (Fig.4) en la cual incide el haz de rayos X. A continuación, el ensayo se llevó a cabo en el equipo difractor de rayos X Bruker Advance D8 (Fig.5) configurado con una fuente Cu-K α y un detector LynxEye. Las condiciones de medición incluyeron un rango de exploración de 4° a 90° 2 θ , tamaño de paso de 0,03°, tiempo de paso de 0,3 segundos, y el tiempo para la ejecución de cada muestra fue de 20 minutos.

Para brindar mayor potencia a la prueba de difracción de rayos X y conocer la variabilidad inter-producto, se emplea un mismo Producto Comercial elaborado en fechas distintas (diferente lote). La utilización de otro medicamento comercial, nos permitiría conocer si los productos comerciales realmente son similares en pureza y cristalinidad entre sí.

Para este estudio, el medicamento comercial será llamado producto de referencia, y el medicamento genérico se llamará producto de prueba.

Tabla 3

Descripción de los medicamentos usados en el experimento

Producto de prueba	Producto de referencia (A)	Producto de referencia (A) con diferente lote	Producto de referencia (B)
---------------------------	-----------------------------------	------------------------------------------------------	-----------------------------------

Paracetamol	5 comprimidos (1g) 5000mg	5 comprimidos (1g) 5000mg	5 comprimidos (1g) 5000mg	5 comprimidos (1g) 5000mg
Metformina	5 comprimidos (500mg) 2500mg	5 comprimidos (500mg) 2500mg	5 comprimidos (500mg) 2500mg	5 comprimidos (500mg) 2500mg
Levotiroxina	5 comprimidos (100 µg) 500 µg	5 comprimidos (100 µg) 500 µg	5 comprimidos (100 µg) 500 µg	5 comprimidos (100 µg) 500 µg
Simvastatina	5 comprimidos (20mg) 100 mg	5 comprimidos (20 mg) 100 mg	5 comprimidos (20mg) 100 mg	5 comprimidos (20mg) 100 mg

Nota. En esta tabla se detallan los medicamentos con sus concentraciones correspondientes usados en el experimento.

2.4 Análisis de datos

Para el análisis de datos se utilizó el programa Origin Pro 8, los resultados se expresan como, picos que indican la presencia o ausencia de componentes, materia orgánica e impurezas.

Una vez que se obtuvieron experimentalmente los patrones XRD de las muestras analizadas en el laboratorio de física, se compararon con los distintos patrones XRD disponibles en los artículos de investigación publicados (Tongying et al., 2012), (Canto, 2024), (Kachrismanis et al., 2007), (Kaur et al., 2020). De este modo, si el patrón XRD obtenido de las pruebas experimentales muestra concordancia con el patrón XRD de los artículos, entonces se produce una identificación inequívoca del compuesto estudiado.

Capítulo tres

Resultados y discusiones

Los resultados obtenidos a través de la investigación bibliográfica, (Larrea, 2022) se encontró que los medicamentos más consumidos a nivel nacional son:

- **Paracetamol**
- Aspirina
- Loratadina
- Omperazol
- **Levotiroxina**
- Vitaminas
- Amoxicilina
- **Metformina**
- Azitromicina
- Naproxeno
- **Simvastatina**
- Ibuprofeno
- Carvedilol
- Furosemida

Del listado de farmacias a continuación: Farmacias Cuxibamba, Mía y Económica, ZP Farmacia y Santa Lucía, tan solo, la farmacia Santa Lucía, nos brindó espacio para la entrevista, los resultados de dicha entrevista indican que los medicamentos con mas ventas son:

- **Paracetamol**
- Ibuprofeno
- **Levotiroxina**
- Azitromicina
- Losartán
- **Simvastatina**
- Ranitidina
- Acido fólico
- Dexametasona
- **Metformina**
- Betametasona

Finalmente, debido a los requerimientos del equipo de difracción, los siguientes medicamentos fueron empleados para este estudio:

- Simvastatina 20mg.
- Metformina 500mg
- Paracetamol 1g
- Levotiroxina 100µg

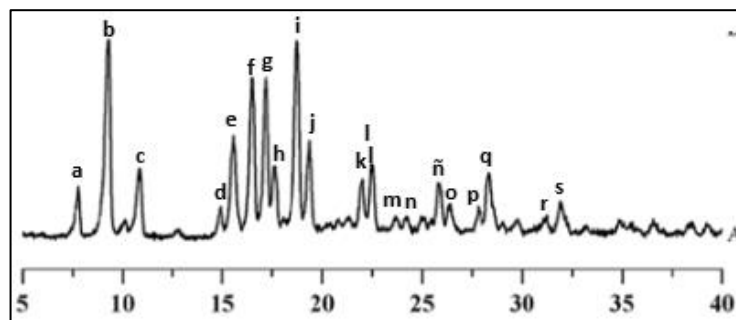
3.1 Simvastatina

3.1.1 Estudio comparativo de difractogramas entre diferentes lotes de un mismo producto comercial con el difractograma de referencia bibliográfica

Se realizó la comparación entre la gráfica del difractograma obtenido de un artículo de investigación (Tongying et al., 2012), correspondiente a una muestra de simvastatina 100% pura (Fig.1) y la gráfica de difractograma obtenida mediante el proceso de difracción de rayos X de la simvastatina de marca comercial (A) se presenta en (Fig.2).

Figura 1

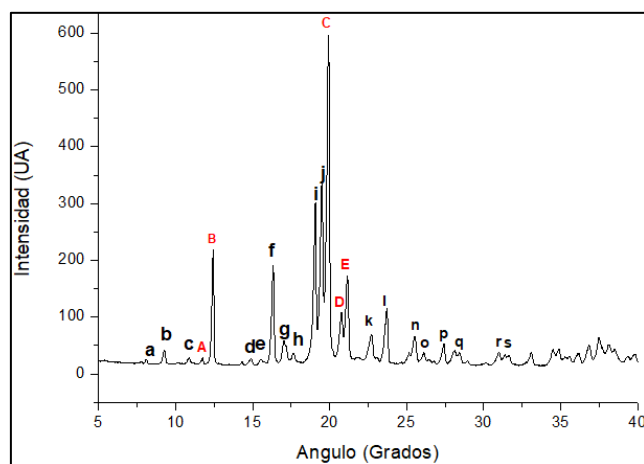
Difractograma de la simvastatina de investigación bibliográfica



Nota. Adaptado de Tasa de disolución mejorada y biodisponibilidad oral del nanocrystal de simvastatina preparado por sonoprecipitación, [Fotografía], J. Tongying, 2012, Desarrollo de fármacos y la farmacia industrial, 38 (10).

Figura 2

Difractograma de la simvastatina de referencia (A)



Los patrones XRD de la gráfica de simvastatina de referencia bibliográfica (Fig.1) muestran picos de difracción de intensidad a valores 2θ de a) $7,9^\circ$; b) $10,8^\circ$; c) $12,7^\circ$; d) $15,0^\circ$; e) $15,1^\circ$; f) $15,3^\circ$; g) $15,4^\circ$; h) $15,5^\circ$; i) $16,4^\circ$; j) $17,1^\circ$; k) $19,8^\circ$; l) $22,5^\circ$; m) $23,1^\circ$; n) $24,6^\circ$ ñ) $25,5^\circ$; o) $26,1^\circ$; p) $27,4^\circ$; q) $28,3^\circ$; r) $30,9^\circ$; s) $32,3^\circ$, en la (Fig. 2) se presentan algunos picos en posiciones idénticas en comparación con la gráfica de simvastatina pura, estos resultados son consistentes con estudios previos, en los que se exhiben picos intensos y evidentes en los mismos valores de 2θ (Zulcaif et al., 2022), lo que valida su naturaleza cristalina, y los picos $10,8^\circ$ y $22,5^\circ$ indican la naturaleza semicristalina de acuerdo a como se presenta en la bibliografía (Zulcaif et al., 2022). Sin embargo, en el difractograma de la muestra de marca comercial, se observa que los picos m) y n) no se presentan lo que indica la ausencia de alguna fase cristalina.

También se evidencia la presencia de los picos A) $11,7^\circ$ B) $12,5^\circ$, C) $19,9^\circ$ D) $20,6^\circ$ E) $21,2^\circ$, esto puede deberse a que la simvastatina existe en tres formas polimórficas (I, II, III), (Pohlen et al., 2020) por lo tanto, todas presentan picos de difracción diferentes y característicos para cada forma, el difractograma de la muestra de simvastatina estudiada y la muestra de referencia corresponden a la forma I.

3.1.2 Estudio comparativo de difractogramas entre un producto comercial y un producto genérico

A continuación, en la (Fig.3) y (Fig.4) se muestran los difractogramas obtenidos de la muestra de simvastatina de marca comercial (A) y con distinto lote, comparado con la muestra de marca genérica, y la (Fig.5) presenta el difractograma del medicamento de marca comercial (B) con el genérico.

Figura 3

*Difractograma de la simvastatina de referencia (A)
con el difractograma de prueba*

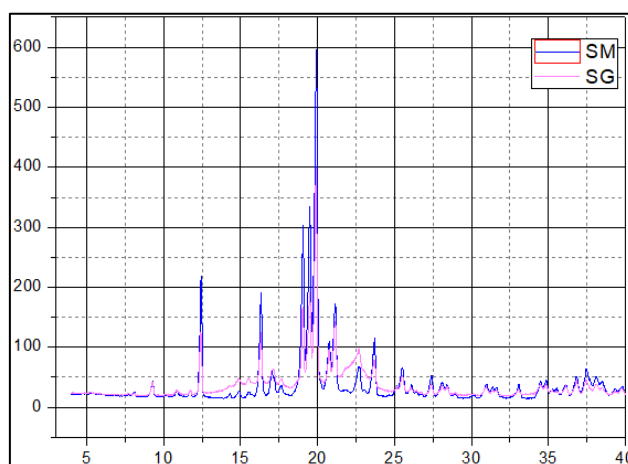


Figura 4

*Difractograma de la simvastatina de referencia (A)
con diferente lote con el difractograma de prueba*

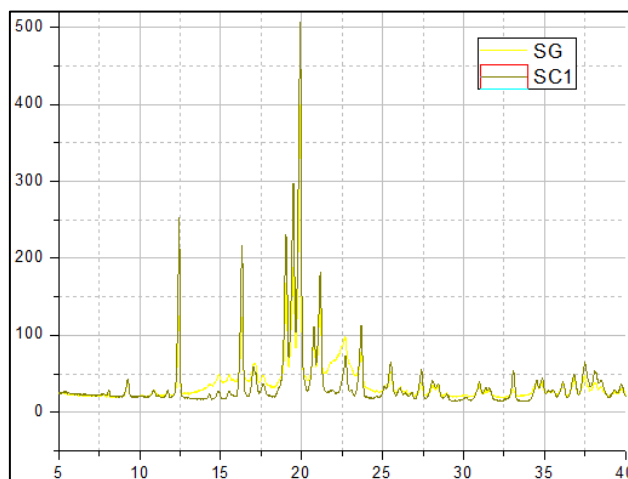
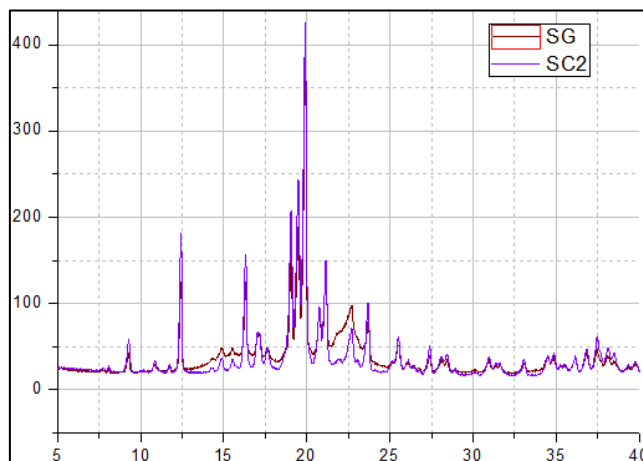
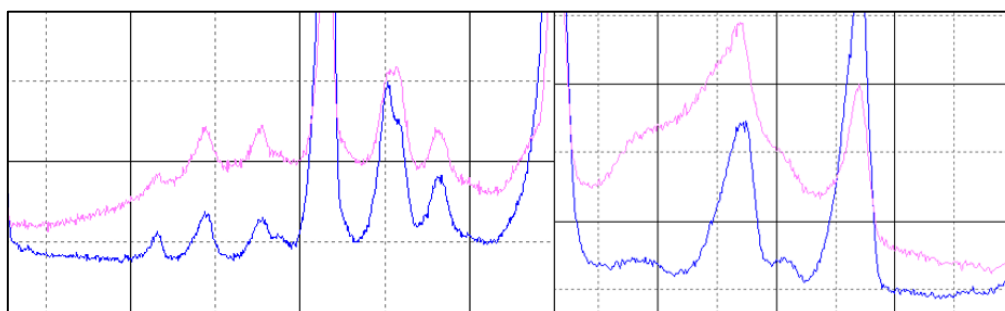


Figura 5

*Difractograma de la simvastatina de referencia (B)
con el difractograma de prueba*

**Figura 6**

Formas amorfas de la simvastatina de referencia y del difractograma de prueba



En la (Fig.3), (Fig.4) y (Fig.5) se muestran las gráficas de los difractogramas obtenidos de las muestras de simvastatina de marca comercial en comparación con la genérica, en todas las muestras se presentan picos característicos a valores de 2θ : $9,3^\circ$; $12,4^\circ$; $14,9^\circ$; $16,3^\circ$; $10,04^\circ$; $19,5^\circ$; $19,9^\circ$; $21,1^\circ$; $22,7^\circ$; $23,7^\circ$; $25,5^\circ$; $27,4^\circ$; sin embargo, se observan pequeñas disminuciones en la intensidad de los picos de los difractogramas del patrón de la muestra genérica en comparación con las muestra de marca, esto puede deberse a la orientación preferida, a una reducción en la cristalinidad de la muestra, fases cristalinas no desarrolladas correctamente o a cambios en el habito cristalino, como sucede en el estudio de (Kharisma & Sopyan, 2017). De igual forma se evidencia la formación de fases amorfas

(Fig.6) a valores de $12,5^{\circ}$ a $18,6^{\circ}$ y $21,5^{\circ}$ a 25° , estas fases coinciden con la formación de una estructura amorfa, debido a la criomolienda o el enfriamiento rápido de la simvastatina cristalina (Graeser et al, 2007).

La transformación parcial de la estructura cristalina en amorfa puede verse influenciada por el almacenamiento en diferentes condiciones y la posibilidad de volver a convertir el material cristalino en amorfo (Varshosaz et al., 2011).

3.2 Metformina

3.2.1 Estudio comparativo de difractogramas entre diferentes lotes de un mismo producto comercial con el difractograma de referencia bibliográfica

Para la metformina, se realizó la comparación entre la gráfica del difractograma de referencia obtenida de un artículo (Canto, 2014), correspondiente a una muestra de metformina pura (Fig.17) y la gráfica del difractograma obtenido mediante el proceso de difracción de rayos X de la muestra de metformina de marca comercial (A) (Fig.8).

Figura 7

Difractograma de la metformina de investigación bibliográfica

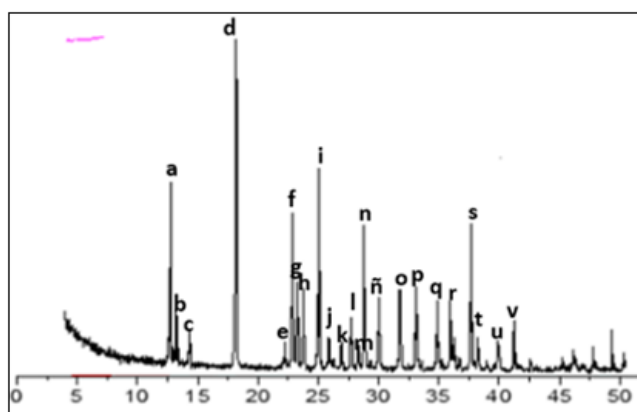
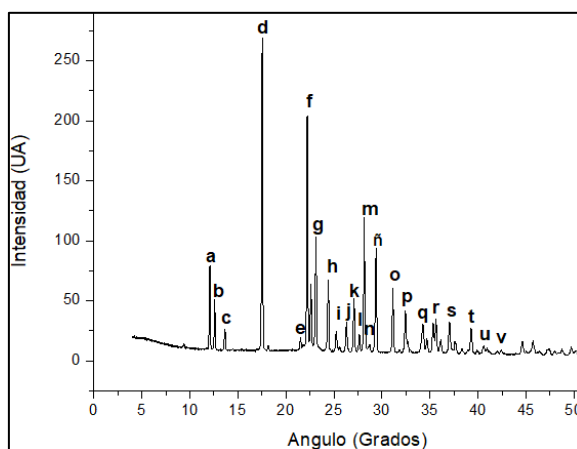


Figura 8*Difractograma de la metformina de referencia (A)*

El difractograma de rayos X de la metformina pura (Fig.7) mostró picos intensos y característicos a valores de 2θ de a) 12°; b) 12,6°; c) 13,7°; d) 17,5°; e) 21,4°; f) 22,2°; g) 23,4°; h) 24,2°; i) 25,2°; j) 26,3°; k) 27°; l) 27,6°; m) 28,2°; n) 28,5°; ñ) 29,4°; o) 31,1°; p) 32,5°; q) 34°; r) 35,6°; s) 37,1°; t) 39,2° ;u) 40°; v) 42,3°, lo que indica su naturaleza cristalina, la metformina parece estar presente en su forma termodinámicamente estable, mostrando picos predominantes a 12,6°; 17,5°; 24,2° y 37,1° (Vippagunta et al., 2010). La (Fig.8) corresponde al difractograma obtenido del comprimido de marca comercial (A), es similar al descrito en la bibliografía, retrata picos en las mismas posiciones que en el difractograma de la formulación del comprimido de referencia, no se detectaron picos ausentes en la formulación. Y las diferencias en las intensidades de los picos pueden deberse a interacciones físicas que se produjeron durante la preparación y compresión del comprimido o que no existe la misma cantidad de API en el medicamento de marca (Razavi et al., 2018).

3.2.2 Estudio comparativo de difractogramas entre un producto comercial y un producto genérico

En la (Fig.9), (Fig. 10) y (Fig.11) se presentan los gráficas obtenidas mediante la difracción de rayos X de las muestras de medicamentos de marca comercial (A) con diferente lote, de marca comercial (B) y marca genérica, respectivamente.

Figura 9

Difractograma de la metformina de referencia (A) con el difractograma de prueba

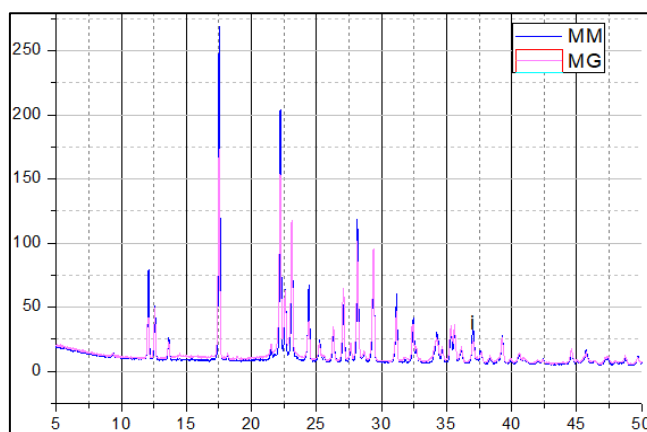


Figura 10

Difractograma de la metformina de referencia (A) con diferente lote con el difractograma de prueba

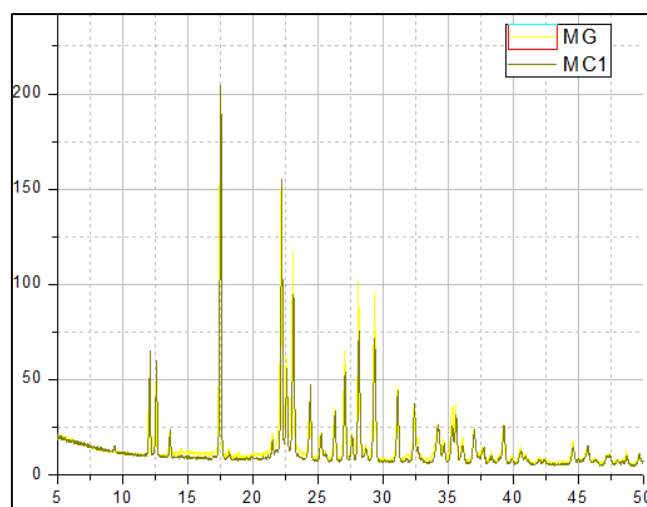
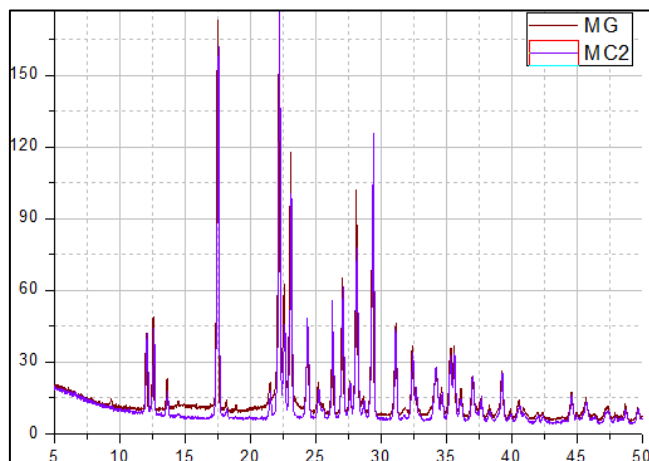


Figura 11

Difractograma de la metformina de referencia (B) con el difractograma de prueba



La (Fig.9), (Fig.10) y (Fig.11) ilustra los difractogramas (XRD) obtenidos de las muestras de metformina de marca comercial y marca genérica al comparar ambos difractogramas mostraron gran similitud en la posición de los picos lo que representa la cristalinidad del fármaco $12,1^{\circ}$; $12,5^{\circ}$; $13,6^{\circ}$; $17,6^{\circ}$; $21,4^{\circ}$; $22,2^{\circ}$; $22,6^{\circ}$; $23,09^{\circ}$; $24,4^{\circ}$; $25,1^{\circ}$; $26,2^{\circ}$; $27,1^{\circ}$; $27,5^{\circ}$; $28,23^{\circ}$; $28,6^{\circ}$; $29,3^{\circ}$; $31,2^{\circ}$; $32,5^{\circ}$; $34,1^{\circ}$; $34,7^{\circ}$; $35,3^{\circ}$; $35,6^{\circ}$; $36,1^{\circ}$; $37,02^{\circ}$; $37,6^{\circ}$; $38,2^{\circ}$; $39,2^{\circ}$; $39,9^{\circ}$; $40,5^{\circ}$; $41,9^{\circ}$; $42,4^{\circ}$; $44,5^{\circ}$; $45,6^{\circ}$; $47,5^{\circ}$; $48,09^{\circ}$; $48,6^{\circ}$; $49,7^{\circ}$, esto concuerda con la literatura en el cual el difractograma (XRD) de la metformina reveló picos a 2θ : $12,17^{\circ}$, $17,62^{\circ}$, $24,47^{\circ}$, $28,2^{\circ}$, $31,17^{\circ}$ y $37,07^{\circ}$ nítidos, que confirman la naturaleza altamente cristalina de la metformina (Bouriche et al ., 2021). Y la presencia de pequeños picos a $22,62^{\circ}$ y $28,60^{\circ}$ que indican su existencia en forma semicristalina (Razavi et al ., 2018), por lo tanto, podemos deducir que se trata de la misma estructura cristalina para cada muestra.

Además en esta gráfica se observan diferencias poco significativas en cuanto a la intensidad de los picos: a), b), c), d), e), f), g), h), i), j), puede significar una pérdida parcial de cristalinidad del API o que una parte del fármaco permanece molecularmente dispersa en la matriz compuesta (Priyadarshini et al., 2016), aunque existen pequeñas variaciones, se

puede concluir que no hay más de una estructura cristalina presente y debido a que no se presentan picos adicionales o fases amorfas significativas se puede determinar que no hay impurezas dentro de las muestras.

3.3 Paracetamol

3.3.1 Estudio comparativo de difractogramas entre diferentes lotes de un mismo producto comercial con el difractograma de referencia bibliográfica

Para el Paracetamol se obtuvo una gráfica del difractograma de referencia de bibliografía (Kachrismanis et al., 2007), correspondiente a una muestra de paracetamol (Fig.12) y la gráfica de difractograma obtenido mediante el proceso de difracción de rayos X del paracetamol de marca comercial (Fig. 13).

Figura 12

Difractograma del paracetamol de referencia bibliográfica

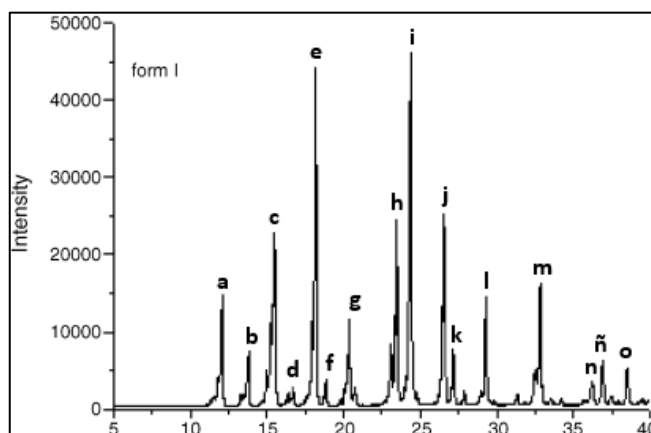
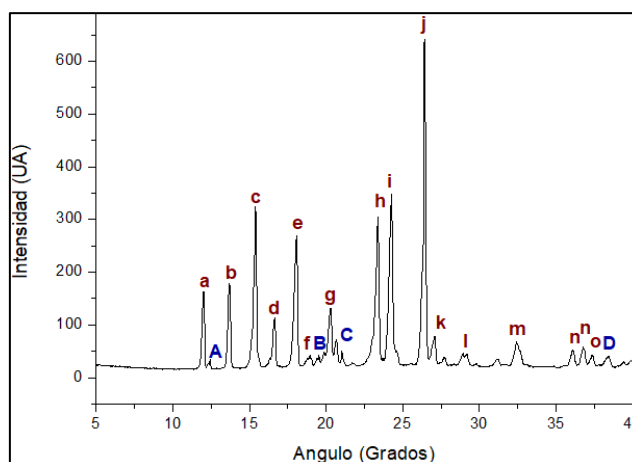


Figura 13*Difractograma del paracetamol de referenica (A)*

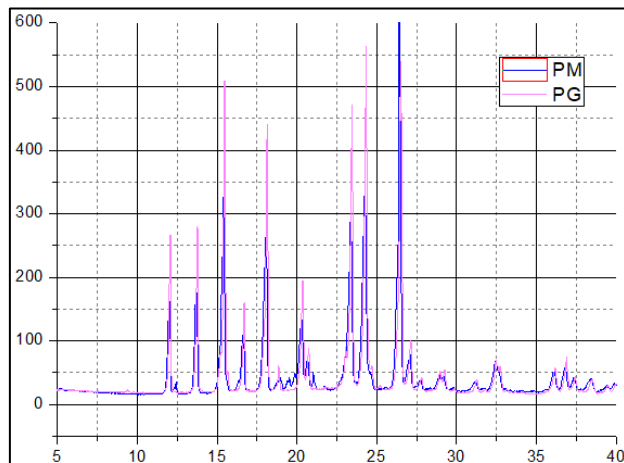
En la (Fig.12), se muestran los patrones de XRD de los materiales de partida de la forma del paracetamol obtenida de la bibliografía, mientras que la (Fig.13) se encuentra los patrones de XRD del paracetamol de marca comercial, ambas gráficas mostraron picos de difracción intensos característicos a distintos valores de 2θ , a) $12,04^\circ$; b) $13,6^\circ$; c) $15,3^\circ$; d) $16,6^\circ$; e) $18,08^\circ$; f) $18,9^\circ$; g) $20,2^\circ$; h) $23,3^\circ$; i) $24,2^\circ$; j) $26,3^\circ$; k) 27° ; l) 29° ; m) $32,4^\circ$; n) 36° ; n) $36,7^\circ$; o) $37,3^\circ$, que determinan la cristalinidad de las muestras polimórficas analizadas. En la (Fig.18) se presentan algunos picos adicionales: A) $12,5^\circ$; B) $19,5^\circ$; C) $20,9^\circ$; y D) $38,5^\circ$, que no estaban presentes en el difractograma de referencia, la aparición de estos nuevos picos puede atribuirse a la formación de nuevas estructuras cristalinas, tal como sucede en el estudio de Mahavidyalaya, (2023).

3.3.2 Estudio comparativo de difractogramas entre un producto comercial y un producto genérico

Se realizó la obtención de los difractogramas de las muestras de los medicamentos de marca comercial (A) (Fig.14), con distinto lote (Fig.15) y marca genérica (Fig.16)

Figura 14

Difractograma del paracetamol de referencia (A) con el difractograma de prueba

**Figura 15**

Difractograma del paracetamol de referencia (A) con diferente lote con el difractograma de prueba

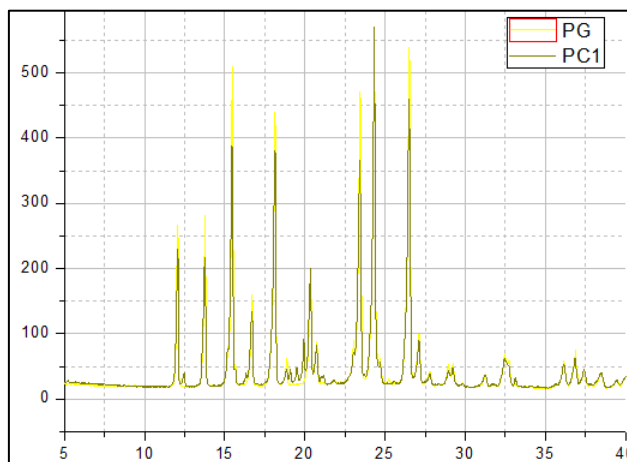
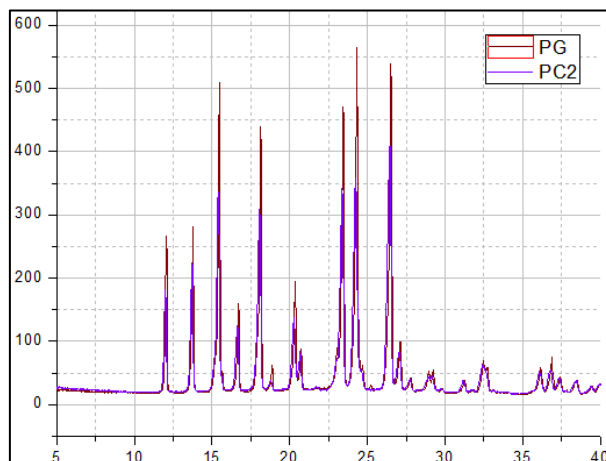
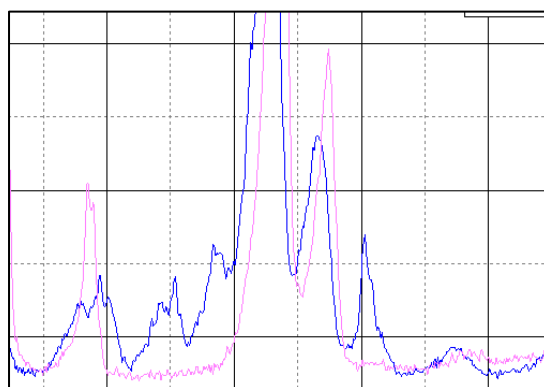


Figura 16

*Difractograma del paracetamol de referencia (B)
con el difractograma de prueba*

**Figura 17**

*Formas amorfas del paracetamol de referencia y
del difractograma de prueba*



Al comparar los resultados obtenidos de los espectros de difracción, en las distintas muestras (Fig.14), (Fig.15) y (Fig.16) se puede notar que los patrones cristalinos de las muestras de medicamentos genéricos y de marca son similares en cuanto a posición y número de picos $12,06^\circ$; $13,7^\circ$; $15,4^\circ$; $16,7^\circ$; $18,1^\circ$; $18,8^\circ$; $20,3^\circ$; $20,6^\circ$; $23,4^\circ$; $24,3^\circ$; $26,9^\circ$; $27,08^\circ$; $27,7^\circ$; $28,9^\circ$; $29,1^\circ$; $29,8^\circ$; $31,2^\circ$; $32,4^\circ$; $32,7^\circ$; $36,1^\circ$; $36,9^\circ$; $37,3^\circ$; $38,2^\circ$; $39,4^\circ$, estos resultados concuerdan con los datos experimentales hallados en bibliografía (Kachrimanis et al., 2007) que confirman la pureza polimórfica de las muestras utilizadas, y según el Centro

Internacional de Datos de Difracción (ICDD), el paracetamol puede existir dos formas polimórficas (forma I y II), se confirma que el análisis experimental de las tres muestras de paracetamol corresponden a la forma I del paracetamol, el más estable termodinámicamente y la más usada para la elaboración de fármacos (Kachrimanis et al., 2007) de igual forma se evidencia la presencia de un pico más fuerte en $26,9^\circ$, el cual está relacionado con una forma metaestable del paracetamol (Cantarella et al., 2018), ya que los picos representan una buena similitud al obtenido en nuestro trabajo, se confirma de esta manera, que nuestra muestra analizada es una estructura cristalina propia de paracetamol, ya que se nota una consistencia notable con los estudios previamente publicados.

También se presentan diferencias importantes en las intensidades relativas de varios de ellos, sobre todo en la gráfica que representa el medicamento genérico, las más notables se encuentran en los picos en torno a $12,06^\circ$; $13,7^\circ$; $15,4^\circ$; $16,7^\circ$; $18,1^\circ$; $18,8^\circ$; $20,3^\circ$; $20,6^\circ$; $23,4^\circ$; $24,3^\circ$; una posible causa es que el paracetamol genérico cuenta con diversos excipientes, y en distintas cantidades que podrían llegar a afectar a las intensidades, aunque como se puede observar no es una diferencia tan grande, otra de las posibles razones es la forma de los cristales que induzca orientaciones preferenciales en la preparación, siendo esta una de las causas más importantes de variación de la intensidad de los picos (Candela, 2017).

También se observa la presencia de fases amorfas, (Fig.17) en valores desde $18,9^\circ$ a $19,9^\circ$, solo en dos de las muestras (Fig.14) y (Fig.15) que se asemeja a los mismos encontrados en el caso del polvo amorfo de (Kaur et al., 2012).

3.4 Levotiroxina

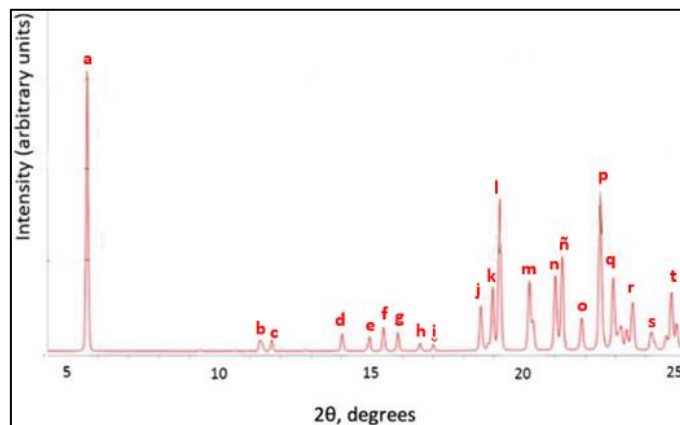
3.4.1 Estudio comparativo de difractogramas entre diferentes lotes de un mismo producto comercial con el difractograma de referencia bibliográfica

Se realizó la comparación entre la gráfica del difractograma de referencia obtenida en la investigación (Kaur et al., 2020), correspondiente a una muestra de levotiroxina (Fig.23) y

la gráfica de difractograma obtenida mediante el proceso de difracción de rayos X de la simvastatina de marca comercial (X) se presenta en (Fig.24).

Figura 18

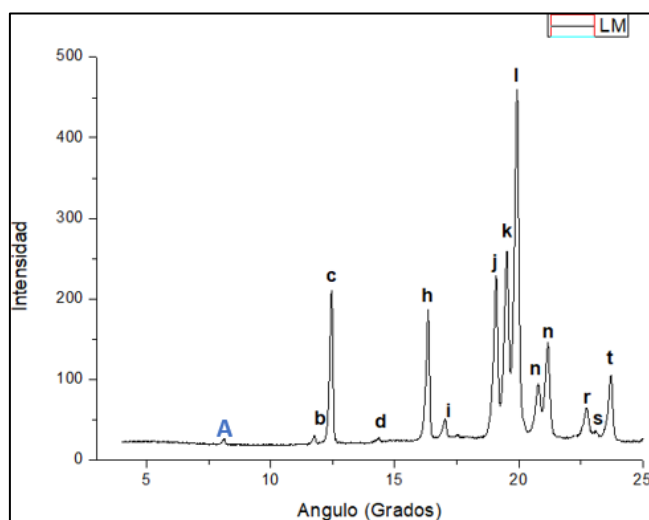
Difractograma de la levotiroxina de referencia bibliográfica



Nota. Adaptado de Deshidratación parcial del pentahidro de levotiroxina sódica en um entorno de producto farmacéutico: conocimientos estructurales sobre la estabilidad, [Fotografía], por K. Kaur, N., Young, V., Su, Y., Suryanarayanan, R, 2020, Molecular pharmaceutics, 17(10).

Figura 19

Difractograma de la levotiroxina de marca de referencia (A)



La gráfica de difracción de rayos X obtenido de la bibliografía presentó diversos picos característicos a diferentes intensidades, mientras que el patrón de XRD de la muestra de marca solo presentó picos a b) 11,7°; c) 12,4°; d) 14,9°; h) 16,3°; i) 17,03°; j) 19,1°; k) 19,5°; l) 19,9°; n) 20,7°; ñ) 21,2°; r) 22,7°; s) 23,09°; t) 23,6°, la presencia de los picos 11,0°; 12,4° y 14,9° confirma la naturaleza altamente cristalina según la información presentada en la literatura (Kaur et al., 2020). Además se evidenció la aparición de un pico que no se muestra en la gráfica de referencia a un valor de θ 8,1° indicando la aparición de una nueva fase cristalina.

3.4.2 Estudio comparativo de difractogramas entre un producto comercial y un producto genérico

En la (Fig.20) y (Fig.21) se muestran los difractogramas obtenidos de la muestra de simvastatina de marca comercial (A) y con distinto lote, comparado con la muestra de marca genérica, y la (Fig.22) los difractogramas de los medicamentos de marca comercial (B) con la genérica.

Figura 20

Difractograma de la levotiroxina de referencia (A) con el difractograma de prueba

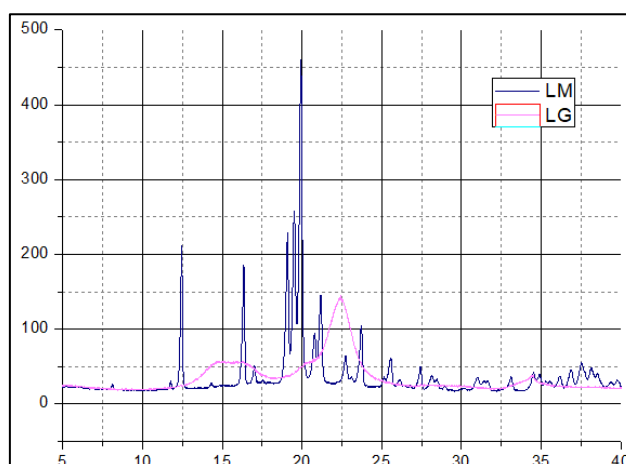
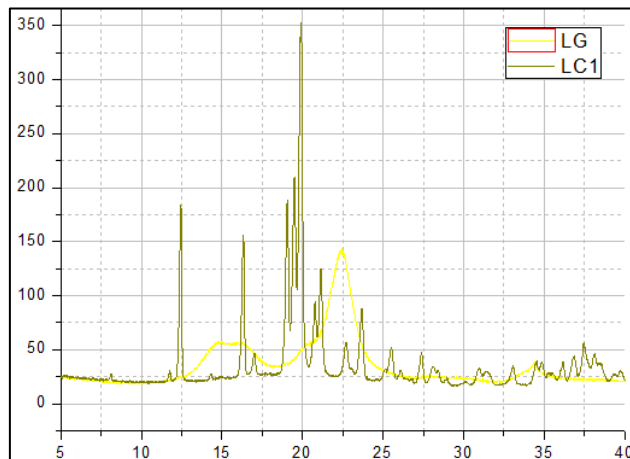


Figura 21

Difractograma de la levotiroxina de referencia (A) con diferente lote con el difractograma de prueba

**Figura 22**

Difractograma de la levotiroxina de referencia (B) con el difractograma de prueba

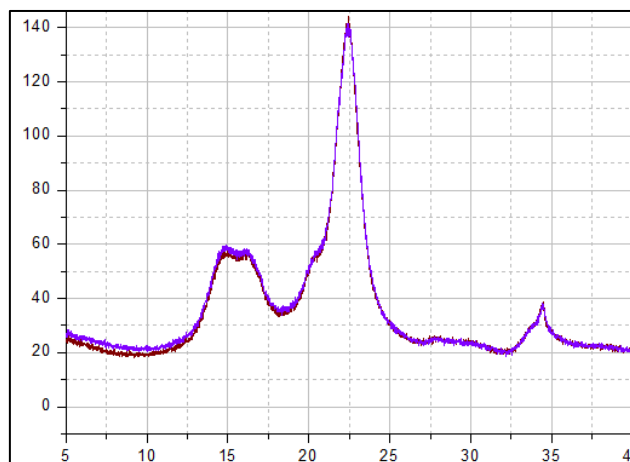
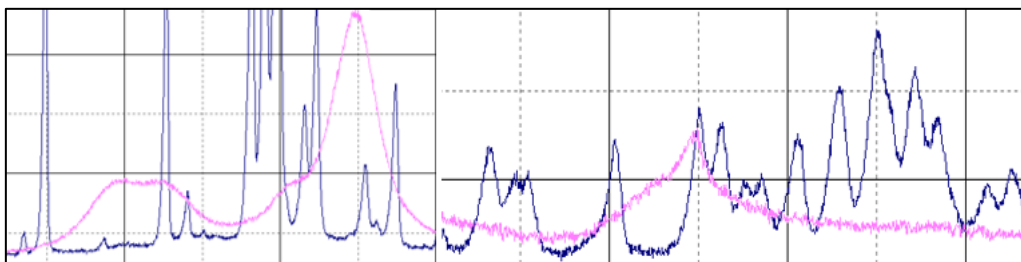


Figura 23

Formas amorfas del difractograma de referencia y el difractograma de prueba



3.4.3 Estudio comparativo de difractogramas entre un producto comercial y un producto genérico

En las (Fig. 20), (Fig. 21) y (Fig. 21), se muestra la representación de los patrones de rayos X para las muestras de los fármacos de marca comercial y genérica de levotiroxina sódica, tanto en la figura (Fig.20) como en la (Fig. 21), se muestran los difractogramas exactamente iguales, sin embargo, en la figura (Fig. 22), en la cuál se utilizó otra marca comercial se observa una estructura diferente, con fases amorfas ya que las partículas que constituyen su estructura presentan una distribución al azar sin un orden definido, este desorden en la estructura puede deberse al proceso de criomolienda en la preparación de las muestras (Kaur et al., 2020). La ausencia de los picos del difractograma de la muestra genérica en comparación con el difractograma de marca, indica claramente una pérdida de cristalinidad, la cual es evidente por las fases amorfas que se observan en la (Fig. 23), esto concuerda con lo informado por, Jia et al. (2006), quienes atribuyen este comportamiento a un material amorfo, dado que no se detecta ningún pico de difracción, solo una amplia banda centrada en 15° ; $22,3^\circ$; $34,4^\circ$.

Según la bibliografía la aparición al menos una fase amorfa puede tener lugar debido a la deshidratación completa de la levotiroxina sódica (Kaur et al., 2020), en otro experimento se calentó la muestra a 160°C , se enfrió a temperatura ambiente y se volvió a calentar, la exposición a temperaturas mayores $\geq 200^\circ\text{C}$, así como el almacenamiento en diferentes

condiciones podrían atribuirse a la descomposición de la levotiroxina sódica (Kaur et al., 2020).

Otro estudio "Tabletas de levotiroxina sódica pentahidrato: consideraciones de formulación" demostró que los cambios estructurales de la levotiroxina (Kaur & Suryanarayanan, 2021) se deben al sometimiento de la muestra a temperaturas elevadas, tal como lo detallan los resultados de los estudios encontrados en bibliografía, de tal manera que los picos de la muestra marca genérica sufrieron un ensanchamiento, que es lo mismo que la pérdida de cristalinidad, así como la descomposición química por un cambio en la forma física del API (Kaur & Suryanarayanan, 2021).

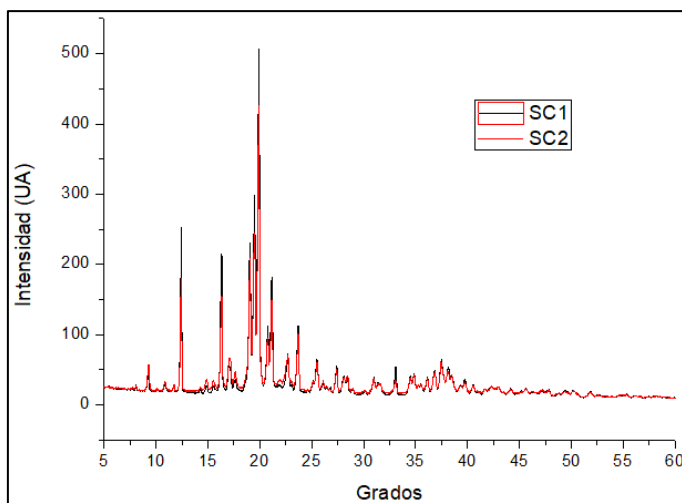
Tras analizar los difractogramas, se determinó la ausencia de impurezas en la extracción de la muestra. Del mismo modo, se identificó una estructura polimórfica no reportada para la levotiroxina sódica, lo que explica las discrepancias entre los picos del difractograma obtenido y los reportados en la literatura. De esta manera, probablemente esta sería la primera vez que se asocia un difractograma con la estructura cristalina de un polimorfo de la levotiroxina. Debido a que no hay datos disponibles en la literatura sobre el difractograma de la levotiroxina de la marca comercial (B), lo que imposibilita la comparación con estudios previos.

3.4.4 Estudio comparativo de difractogramas entre 2 productos comerciales

En el estudio comparativo entre las dos marcas comerciales en el análisis de los difractogramas se encontró que la simvastatina (Fig.24), metformina (Fig.25), y el paracetamol (Fig.26) presentan estructuras cristalinas similares. No así, la levotiroxina que presenta una estructura cristalina distinta, se observan fases amorfas y la presencia de picos a valores de $14,8^\circ$; $16,0^\circ$; $22,4^\circ$; $34,6^\circ$ (Fig.27).

Figura 24

Difractograma de la simvastatina de referencia (A) y (B)

**Figura 25**

Difractograma de la metformina de referencia (A) y (B)

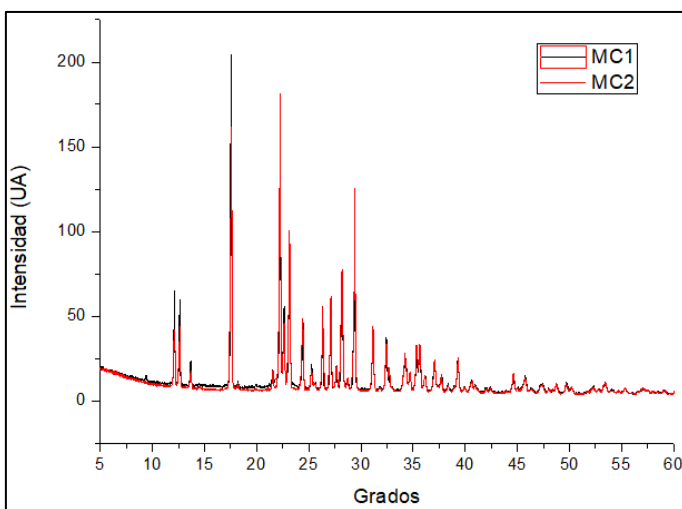
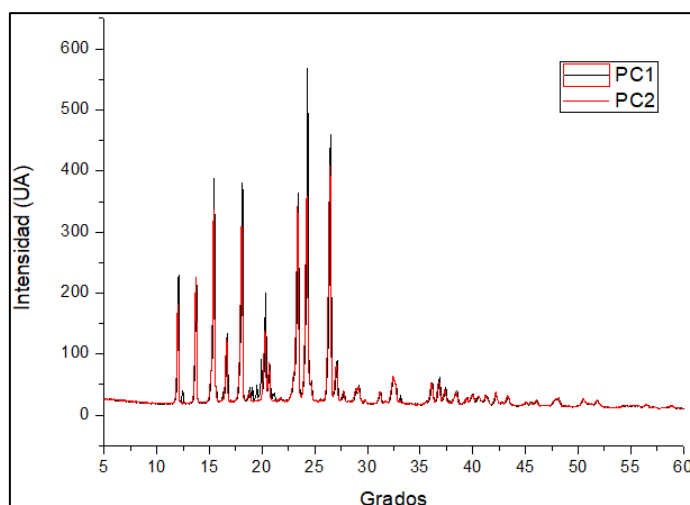
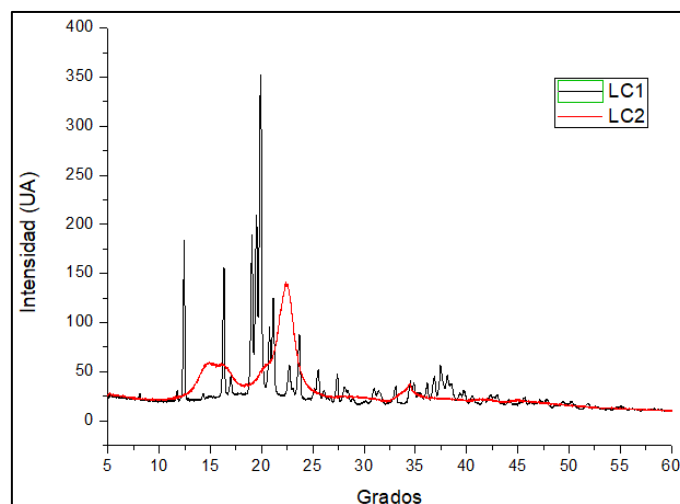


Figura 26*Difractograma del paracetamol de referencia (A) y (B)***Figura 27***Difractograma de la levotiroxina de referencia (A) y (B)*

Finalmente, basándose en los resultados de los difractogramas se puede inferir que los medicamentos genéricos presentan una estructura cristalina similar a ambos medicamentos comerciales, sin tomar en cuenta la casa comercial de la que provengan, esto quiere decir, que fueron fabricados con los mismos componentes y de manera similar. Sin embargo, no es posible asegurar que ambos productos farmacéuticos produzcan los mismos efectos terapéuticos porque para afirmar esto se necesita otro tipo de estudios como las pruebas de disolución, ensayos de biodisponibilidad y bioequivalencia.

Conclusiones

Cada una de las muestras presentó una estructura cristalina conocida, que se pudo confirmar mediante ensayos previos. Sin embargo, para la muestra analizada correspondiente a la levotiroxina, se evidenció la ausencia de fases cristalinas, predominando las fases amorfas. Aunque fueron similares para la misma muestra de marca comercial (A), en ambos lotes; no sucedió lo mismo con la muestra de marca comercial (B), aunque la ausencia de estos picos no significa que el medicamento no posea los mismos componentes, esto si quiere decir que las partículas no tienen un orden definido o que la forma de elaboración es distinta, lo cual puede afectar su biodisponibilidad y bioequivalencia.

En todas las gráficas estudiadas correspondientes a los medicamentos genéricos y de patente de los diversos grupos terapéuticos (simvastatina, metformina, paracetamol y levotiroxina), se observaron diferencias poco significativas en cuanto al número y posición de los picos. Lo que indicaría que ambos tipos de medicamentos son aptos para consumir sin importar si son de patente o genéricos. Estas diferencias parecen estar influenciadas por la temperatura, el método de preparación de las muestras o la manera en que se almacenan.

La difracción de rayos X es útil para identificar los elementos presentes en productos de uso farmacéutico en muestras cristalinas, gracias a su naturaleza de medición no invasiva, resulta ser el método más confiable para caracterizar la interacción entre dos componentes de material sólido, así como investigar cambios en el grado de cristalinidad del material, ya sea que se trate de una fase cristalina o una fase amorfa.

El estudio efectuado sobre los medicamentos, subraya la importancia de supervisar la calidad de los productos farmacéuticos disponibles que se comercializan en nuestra localidad.

Recomendaciones

Se recomienda emplear otras técnicas de investigación como encuestas directas al público general considerando una muestra significativa de personas para recoger mayor información que resulte útil para ser más específica la selección de medicamentos a evaluarse.

Asegurarse que los medicamentos que van a ser analizados cumplan con los requisitos de los equipos disponibles en el laboratorio de física, y que se encuentre fácilmente en las farmacias locales en su versión de patente y genérica.

Si bien esta investigación ayuda a determinar la idoneidad del consumo de medicamentos genéricos y de patente, sería necesario aplicar pruebas de disolución, bioequivalencia y biodisponibilidad que permitan identificar y evaluar con precisión cualquier diferencia en la acción terapéutica de los medicamentos genéricos y de patente.

Referencias

- Aparicio, M., & Carbajal, G. (2010). Utilidad de la difracción de rayos x en las nanociencias. *Mundo nano. Revista interdisciplinaria en nanociencias y nanotecnología*, 3(2), 62-72.
- Aranda, M., Rosasco, M. (2019). La farmacia de los medicamentos genéricos. *Revista Colombiana de Ciencias Químicas y Farmacología*, 48(2), 357-371.
<http://dx.doi.org/10.15446/rcciquifa.v48n2.82714>
- Barba, L., Ruíz, V., & Hidalgo, A. (2020). El uso de rayos X en odontología y la importancia de la justificación de exámenes radiográficos. *Avances en Odontostomatología*, 36(3), 131-142.
- Betancourth, D., Gómez, J. F., Mosquera, J. C., & Tirado-Mejía, L. (2010). Análisis por difracción de rayos x de rocas provenientes de región esmeraldífera. *Scientia et technica*, 1(44), 257-260.
- Bouriche, S., García, A., Carceles, c., Rezgui, F., Fernandez, E. (2021). Un estudio farmacocinético in vivo de microparticulas de metformina como formulación oral de liberación sostenida en conejas. *BMC Veterinary Research*, 17(315), 2-11.
<https://link.springer.com/article/10.1186/s12917-021-03016-3>
- Carriazo, J., Molina, R., & Moreno, S. (2004). Caracterización De Dos Arcillas Colombianas Por difracción De Rayos X Y Su Relación Con Aspectos De origen Y Transformación. *Boletín de Geología*, 26(43), 143-148.
- Candela, M. (2017). Resolución de la estructura cristalina del paracetamol en base a la difracción de rayos X en polvo [Tesis de grado]. Universidad de Cantabria.
- Canto, S. (2014). Obtención y caracterización de cocrisales de metformina con derivados del ácido oxálico en estado sólido. [Tesis de grado]. Instituto Politécnico Nacional de México.

- Cantarella, M., Di Mauri, A., Gulino, A., Spitaleri, L., Nicotra, G., Privitera, V., Impellizeri, G. (2018). Fotodegradación selectiva de paracetamol mediante nanonueces de ZnO impresas molecularmente. *Catalisis Aplicada B: Ambiental*, 238(15), 509-517. <https://doi.org/10.1016/j.apcatb.2018.07.055>
- Chávez, A., (2014). *Farmacología General*. (1.a ed., Vol. 736. McGrawHillEducation. http://bibliosjd.org/wp-content/uploads/2017/02/Farmacologia-General-Una-Guia-de-Estudio-medilibros.com_.pdf
- Graeser, K., Strachan, C., Patterson, J., Gordon, K., & Rades, T. (2007). Propiedades fisicoquímicas y estabilidad de dos formas amorfas de simvastatina preparadas de forma diferente. *Crecimiento y diseño de cristal*, 8(1), 128-135. <https://doi.org/10.1021/cg700913m>
- Jia, P., Liu, X., Yu, M., Luo, Y., Fang, J., & Lin, J. (2006). Propiedades de luminiscencia de partículas esféricas derivadas de sol-gel $\text{SiO}_2 @ \text{Gd}_2(\text{WO}_4)_3 : \text{Eu}^{3+}$ con estructura núcleo-cubierta. *Chemical Physics Letters*, 424(4), 358-363. <https://doi.org/10.1016/j.cplett.2006.04.088>
- Kachrismanis, K., Braun, D., Griesser, U. (2007). Análisis cuantitativo de polimorfos de paracetamol en mezclas de polvo mediante espectroscopia FT-Raman y regresión PLS, 43(2), 407-412. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2006.07.032>
- Kharisma, R., & Sopyan, I. (2017). Reparación de la velocidad de disolución de la simvastatina como nuevo enfoque en la cocrystalización. *Der Pharmacia Lettre*, 9(6), 30-39.
- Kaur, N., Young, V., Su, Y., Suryanarayanan, R. (2020). Deshidratación parcial del pentahidrato de levotiroxina sódica en un entorno de productos farmacéutico: conocimientos estructurales sobre la estabilidad. *Mol. Pharmaceutics*, 17(10), 3915-3929. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.0c00661>

- Larrea, M. (2022). Farmaenlace presenta el top 5 de los más vendidos en los 2 años de pandemia. Cámara de Comercio de Quito. <https://ccq.ec/farmaenlace-presenta-el-top-5-de-los-mas-vendidos-en-los-2-anos-de-pandemia/>
- Ledón, L., & Hernández, A. (2014). *Medicamentos de patente, genéricos intercambiables y similares* (1.a ed.). McGRAW-HILL INTERAMERICANA EDITORES, S.A. de C.V.
- Lifshitz, A. (2011). Las alternativas farmacéuticas. *Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM*, 54 (5), 46-49.
- Lluch, A., García, M., Montero, M., González, J.(2010). *Conocimientos básicos de medicamento y su utilización* (1^a ed.). <https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/auxiliares/area7.pdf>
- Mahavidyalaya, S., (2023). Síntesis De Cocrisales Y Análisis Estructural De Paracetamol Y Ácido 3-Nitrobenzoico. *IJBAT*,11(2),440-445.
- Marguá, E., González, O., Hidalgo, M., Pardini, G., Queralt, I. (2011). Aplicación de la técnica de espectrometría de fluorescencia de rayos-X en el estudio de la dispersión de metales en áreas mineras. *Boletín Geológico y Minero*, 112(2), 273-286. <https://n9.cl/4xxy7>
- Martínez, D., Novoal, O., Barón, A., (2005). Espectrometría de fluorescencia de rayos X. *Revista Colombia de física*, 38(2), 790-793.
- Mendoza, A., & García, C. (2009). *Medicamentos: hablando de calidad* (1.a ed.). ABIA.
- Mendoza, G., Cubas, W., Mejía, C., Chachaima, J., Montesinos, R., Arce, L., & Mamani, J. (2019). Percepción de la población con respecto a medicamentos genéricos frente a los de marca en hospitales del Perú. *Cad. Saúde Pública*, 35(10), 1-13.
- Morón, F., & Levy, M. (2002). *Farmacología General* (1.a ed.). Editorial Ciencias Médicas.

- NUCLEUS. (2024). *Difracción de rayos X. Aplicaciones en la industria farmacéutica*.
<https://nucleus.usal.es/es/rayos/servicios/aplicaciones-farmacia>
- Ortiz (2014). Acceso a medicamentos y situación del mercado farmacéutico en Ecuador. *Rev Panam Salud Pública*, 36(1), 57-62
- Pabón, Y., & González, L. (2017). *Formas Farmacéuticas (12.a ed., Vol. 1)*. Ediciones Universidad Cooperativa de Colombia.
- Palma, J. (1998). Medicamentos genéricos, biodisponibilidad y bioequivalencia. *Gac Méd Méx*, 134(4), 491-494.
- Palma, J., & Barreiro, O. (1992). Biodisponibilidad y bioequivalencia de medicamentos. *Revista de Facultad de Medicina*, 35(1).
- Pérez, M. (2001). Radar de subsuelo. Evaluación para aplicaciones en arqueología y en patrimonio histórico-artístico. Universitat Politècnica de Catalunya.
- Pohlen, M., Lavric, Z., Prestidge, C., Dreu, R. (2020). Preparacion, caracterización fisicoquímica y optimización del DoE de una plataforma de emulsion seca secada por aspersion para la administración de un fármaco poco soluble, simvastatina. *American Association of Pharmaceutical Scientists*, 21(119), 1-19.
<https://doi.org/10.1208/s12249-020-01651-x>
- Priego, H., Campos, N., & Lorenzana, S. (2021). Percepción Y Uso De Medicamentos Genéricos En Médicos En Formación De Una Universidad Mexicana. *Rev Cienc Méd*, 24(1), 59-64.
- Priyadashini, R., Nandi, G., Changder, A., Chowdhury, S., Chakraborty, S., Ghosh, L. (2016). Liberación prolongada gastrorretentiva de metformina a partir de una matriz compuesta de metacrilamida-g-gellan y goma de semilla de tamarindo.

Carbohydrate Polymers. 117, 100-110.
<http://dx.doi.org/doi:10.1016/j.carbpol.2015.10.054>

Raudales, I. (2014). Imágenes Diagnósticas: Conceptos Y Generalidades. *Rev. Fac. Cienc*, 11(1), 35-43.

Razavi, M., Karimian, H., Yeong, C., Chung, L., Nyamathulla, S., Ibrahim, M., Noordin. (2018). Estudio gammagrafíco de las tabletas de metformina HCL en conejos. *Dovepress*, 9(1), 3125-3139. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S82935>

Rey, M. (2001). Bioequivalencia, biodisponibilidad y EFG. Algunas consideraciones. *Farmacia Profesional*, 15(10), 88-92.

Rodríguez, D. (2020). ¿Qué es la difracción de rayos X (XRD) y por qué es tan importante para la industria? *Espectrometría*.

Rodríguez, B. (2020). *Aplicación de las dispersiones sólidas a la elaboración de medicamentos* [Trabajo de fin de grado]. Universidad de Sevilla.

Toral, R., Gallardo, N., Pasaca, M., & Cevallos, C. (2019). La gestión del entorno comercial y su relación con la calidad del servicio al cliente en el mercado farmacéutico, Loja – Ecuador. *Revista Científica Dominio de las Ciencias*, 5(1), 136-159.

United States Food and Drug Administration (FDA) (2018). Comparación de medicamentos genéricos e innovadores: una revisión de 12 años de datos de bioequivalencia. *Ann Pharmacother.* 2009; 43(10):1583-97.

Varshosaz, J., Tavakoli, N., Akhavan, F. (2011). Tasa de disolución mejorada de simvastatina mediante la técnica de cristalización esférica. *Desarrollo y tecnología farmacéuticos*, 16(5), 529-535. <https://doi.org/10.3109/10837450.2010.502175>

- Vippagunta, R., LoBrutto, R., Pan, K., Lakshman, P. (2010). Investigation of metformin HCl lot-to-lot variation on flowability differences exhibited during drug product processing. *J. Pharm. Sci*, 99(1), 5030–5039
- Viruete, S., Barrios, K., & García, P. (2015). *Manual de conocimientos básicos de Farmacología* (1.a ed.). Universidad de Guadalajara.
- Witkowski, M & Dewitt, K. (2020). The Use of X-Ray Powder Diffraction (XRD) and Vibrational Spectroscopic Techniques in the Analysis of Suspect Pharmaceutical Products. *Spectroscopy*, 35(7), 41-48
- Zulcaif, Zafar, N., Mahmood, A., Sarfraz, R., & Elaissari, A. (2022). Parches de microagujas solubles cargados con simvastatina con rendimiento farmacocinético mejorado. *Micromáquinas*, 13(8), 1-20. <https://doi.org/10.3390/mi13081304>

Apéndice

Apéndice A. Solicitud para el análisis de las muestras



Loja, día de mes de año

**LABORATORIO DE DIFRACCIÓN DE RAYOS X
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS Y NATURALES**

De mis consideraciones:

Yo, Jessica Anahí Tapia Calva, solicito a usted muy comedidamente se realice las muestras (medicamentos) detalladas en el archivo adjunto, las mismas son parte de una:

Tesis: Análisis comparativo de medicamento de patente y genéricos por difracción de rayos X

Estudiante: Jessica Anahí Tapia Calva

Carrera: Bioquímica y Farmacia

Proyecto:

Facultad: Ciencias Exactas y Naturales

Departamento: Química

que está bajo mi responsabilidad.

Sin otro particular me suscribo de usted.

ATENTAMENTE

**DOCENTE INVESTIGADOR
Sánchez Juárez Aramis
UNIVERSIDAD TÉCNICA PARTICULAR DE LOJA**

Apéndice B. Equipo y preparación de las muestras

Figura B1

Triturado de las muestras



Figura B2

Polvo homogéneo obtenido



Figura B3

Preparación de las muestras



Figura B4

Cargado de las muestras

**Figura B5**

Equipo de difracción de rayos X

