



UNIVERSIDAD  
CATÓLICA  
DE CUENCA

**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA**

*Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo*

**UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR**

**CARRERA DE BIOFARMACIA**

DESCRIPCION DE LAS PROPIEDADES FISICOQUIMICAS Y  
BIOFARMACEUTICAS DE DIVERSAS MARCAS COMERCIALES DE  
TABLETAS DE 25 mg DE CARVEDILOL

**PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL  
TÍTULO DE QUIMICO FARMACEUTA**

**AUTOR: BYRON HUMBERTO ORBE MARTINEZ**

**DIRECTOR: BQF. JANNETH FERNANDA CARDENAS CORDERO**

**CUENCA - ECUADOR**

**2024**

**DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO**



**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA**

*Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo*

**UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR**

**CARRERA DE BIOFARMACIA**

DESCRIPCION DE LAS PROPIEDADES FISICOQUIMICAS Y  
BIOFARMACEUTICAS DE DIVERSAS MARCAS COMERCIALES DE  
TABLETAS DE 25 mg DE CARVEDILOL

**PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL  
TÍTULO DE QUIMICO FARMACEUTA**

**AUTOR: BYRON HUMBERTO ORBE MARTINEZ**

**DIRECTOR: BQF. JANNETH FERNANDA CARDENAS CORDERO**

**CUENCA - ECUADOR**

**2024**

**DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO**



**Declaratoria de Autoría y Responsabilidad**

**BYRON HUMBERTO ORBE MARTINEZ** portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0105474985**. Declaro ser el autor de la obra: **“Descripción de las propiedades fisicoquímicas y biofarmacéuticas de diversas marcas comerciales de tabletas de 25 mg de Carvedilol”**, sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Cuenca, 25 de Marzo de 2024

F: .....

**Byron Humberto Orbe Martínez**

**C.I. 0105474985**

## CERTIFICADO DEL TUTOR

JANNETH FERNANDA CARDENAS CORDERO, Bqf.

**DOCENTE DE LA UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR.**

**CARRERA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA**

De mi consideración:

El presente trabajo de titulación denominado **“DESCRIPCION DE LAS PROPIEDADES FISICOQUIMICAS Y BIOFARMACEUTICAS DE DIVERSAS MARCAS DE TABLETAS DE 25 mg DE CARVEDILOL”**, realizado por **ORBE MARTINEZ BYRON HUMBERTO**, ha sido revisado y orientado durante su ejecución, por lo que certifico que el presente documento, fue desarrollado siguiendo los parámetros del método científico, se sujeta a las normas éticas de investigación, por lo que está expedito para su sustentación.

Cuenca, Marzo 2024



.....  
JANNETH FERNANDA CARDENAS CORDERO

C.I.:0104824685

## **DEDICATORIA**

A mis amados padres,

Este logro no habría sido posible sin su amor, sacrificio y apoyo incondicional a lo largo de mi vida. Ustedes han sido mi guía y fortaleza en cada paso de este camino académico y personal. Cada logro alcanzado en esta tesis es un reflejo de la confianza que depositaron en mí y del amor con el que me han impulsado a perseguir mis sueños.

Gracias por creer en mí y por brindarme el más valioso regalo que un hijo puede recibir: su amor incondicional. Sus palabras de aliento y sabias enseñanzas han sido la inspiración que me ha motivado a enfrentar los desafíos con valentía y perseverancia. Cada esfuerzo realizado en esta tesis está dedicado a ustedes, quienes me han dado las alas para volar alto y alcanzar mis metas.

A mis padres, mi gratitud eterna. Este logro es también suyo, pues cada paso que he dado ha sido guiado por su amor y sabiduría. Con todo mi corazón, les dedico esta tesis como un humilde tributo a su amor y agradecimiento por ser mis pilares inquebrantables.

## **AGRADECIMIENTO**

A mis padres,

Mi más profundo agradecimiento por su amor incondicional, apoyo y sacrificios que hicieron posible este logro. Su guía y aliento han sido mi inspiración para superar los desafíos académicos. Gracias por ser mi mayor motivación en este camino de aprendizaje.

A los docentes,

Agradezco a cada uno de ustedes por compartir su conocimiento, paciencia y dedicación durante mi formación. Sus enseñanzas han dejado una huella imborrable en mi desarrollo académico y personal. Sin su valiosa orientación, este trabajo no habría sido posible.

A la Universidad Católica de Cuenca,

Expreso mi gratitud a esta prestigiosa institución por brindarme una educación integral de calidad. Agradezco a la universidad por abrirme las puertas al conocimiento y por fomentar mi crecimiento en todos los aspectos. Me enorgullece ser parte de esta comunidad académica comprometida con la excelencia y los valores humanos.

**UNIDAD ACADEMICA DE SALUD Y BIENESTAR**  
**FACULTAD DE BIOQUIMICA Y FARMACIA**  
**DESCRIPCIÓN DE LAS PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS Y**  
**BIOFARMACÉUTICAS DE DIVERSAS MARCAS COMERCIALES DE TABLETAS**  
**DE 25 mg DE CARVEDILOL**

Byron Orbe Martínez

**Palabras clave** Dureza, Friabilidad y Biodisponibilidad .

**Introducción:** En el tratamiento de la hipertensión arterial, el Carvedilol ha demostrado ser un fármaco efectivo y ampliamente utilizado. El Carvedilol es un bloqueador beta-adrenérgico que actúa sobre los receptores beta del corazón y los vasos sanguíneos, produciendo una reducción en la frecuencia cardíaca, la fuerza de contracción del músculo cardíaco y una dilatación de los vasos sanguíneos

**Objetivo:** Determinar las propiedades fisicoquímicas y biofarmacéuticas de diversas marcas comerciales de tabletas de 25 mg de Carvedilol

**Metodología:** La presente investigación tiene como objetivo realizar pruebas fisicoquímicas y biofarmacéuticas en tabletas de Carvedilol y el enfoque de la metodología es de carácter experimental, transversal y prospectivo

**Resultados:** Se dio a conocer todas las propiedades fisicoquímicas y biofarmacéuticas de las tabletas de 25 mg de Carvedilol en sus distintas marcas comerciales.

**Conclusión:** Los datos recopilados en este estudio respaldan la idea de que algunas características tanto fisicoquímicas como biofarmacéuticas cumplían con las farmacopeas descrita y otras no cumplían.

**ACADEMIC DEPARTMENT OF HEALTH AND WELLNESS**

**FACULTY OF BIOCHEMISTRY AND PHARMACY**

**DESCRIPTION OF THE PHYSICOCHEMICAL AND BIOPHARMACEUTICAL  
PROPERTIES OF VARIOUS COMMERCIAL BRANDS OF CARVEDILOL 25 mg  
TABLETS**

Byron Orbe Martínez

**Keywords:** Hardness, Friability and Bioavailability.

**Introduction:** Carvedilol has proven to be an effective and widely used drug in treating hypertension. It is a beta-adrenergic blocker that acts on beta receptors in the heart and blood vessels, resulting in a decrease in heart rate, reduction in the force of contractions of the heart muscle, and dilation of blood vessels.

**Objective:** To determine the physicochemical and biopharmaceutical properties of various commercial brands of Carvedilol 25 mg tablets.

**Methodology:** This research aims to conduct physicochemical and biopharmaceutical analyses on Carvedilol tablets and the methodology approach is experimental, cross-sectional, and prospective.

**Results:** All the physicochemical and biopharmaceutical properties of Carvedilol 25 mg tablets in its different commercial brands were disclosed.

**Conclusion:** The data collected in this research supports the idea that some physicochemical and biopharmaceutical characteristics met the described pharmacopeias while others did not.

## ÍNDICE

<b>AGRADECIMIENTO</b> .....	vii
<b>Capítulo 1</b> .....	3
<b>Marco Teórico</b> .....	3
<b>1.1 Carvedilol: Propiedades y usos médicos</b> .....	3
<b>1.2 Farmacopeas y normativas aplicables</b> .....	4
<b>1.3 Características físicas y químicas relevantes de las tabletas de carvedilol.</b> .....	6
<b>1.4 Evaluación de la calidad de medicamentos en tabletas: parámetros fisicoquímicos y biofarmacéuticos.</b> .....	7
<b>Marco Conceptual</b> .....	9
<b>1.5 Formulación de tabletas de carvedilol: ingredientes y procesos de fabricación</b> .....	9
<b>1.6 Especificaciones y estándares de calidad para tabletas de carvedilol.</b> .....	10
1.6.1 Identidad y pureza del principio activo:.....	11
1.6.2 Uniformidad de contenido: .....	12
1.6.3 Disolución: .....	13
1.6.4 Desintegración: .....	13
1.6.5 Estabilidad: .....	14
<b>1.7 Caracterización fisicoquímica de las tabletas de carvedilol.</b> .....	15
1.7.1 Peso .....	15
1.7.2 Tamaño.....	15
1.7.3 Dureza .....	15
1.7.4 Friabilidad.....	16
<b>1.8 Factores que pueden afectar la calidad y la biodisponibilidad de las tabletas de carvedilol</b> ....	16
<b>Capítulo 2</b> .....	19
<b>Metodología</b> .....	19
<b>Capítulo 3</b> .....	22
<b>Resultados y Discusión</b> .....	22
<b>Capítulo 4</b> .....	35
<b>Conclusiones</b> .....	35
<b>Recomendaciones</b> .....	36
<b>Bibliografía</b> .....	37

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1 Olor de las diferentes marcas de carvedilol. ....	22
Tabla 2 Apariencia de las diferentes marcas de carvedilol.....	22
Tabla 3 Color de las diferentes marcas de carvedilol.....	23
Tabla 4 Uniformidad de peso en gramos de las diferentes marcas de carvedilol.....	24
Tabla 5 Friabilidad las diferentes marcas de carvedilol. ....	26
Tabla 6 Dureza en Newtons de las diferentes marcas de carvedilol. ....	28
Tabla 7 Desintegración en tiempo de las diferentes marcas de carvedilol.....	30
Tabla 8 Tamaño en cm de la longitud y ancho de las diferentes marcas de carvedilol.....	33

## ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1 Uniformidad de peso de las diferentes marcas de carvedilol.....	25
Gráfico 2 Friabilidad de las diferentes marcas de carvedilol. ....	27
Gráfico 3 Dureza en Newtons de las diferentes marcas de carvedilol. ....	29
Gráfico 4 Desintegración en tiempo de las diferentes marcas de carvedilol. ....	31

## INTRODUCCIÓN

### **Introducción:**

La insuficiencia cardíaca y la hipertensión arterial son dos condiciones médicas de gran relevancia en el ámbito de la salud, con un impacto significativo en la calidad de vida de los pacientes y una carga considerable para los sistemas de atención médica a nivel global. Estas enfermedades requieren un manejo a largo plazo, que incluye cambios en el estilo de vida, medicamentos y, en algunos casos, intervenciones médicas o quirúrgicas (1).

En el tratamiento de la hipertensión arterial, el carvedilol ha demostrado ser un fármaco efectivo y ampliamente utilizado. El carvedilol es un bloqueador beta-adrenérgico que actúa sobre los receptores beta del corazón y los vasos sanguíneos, produciendo una reducción en la frecuencia cardíaca, la fuerza de contracción del músculo cardíaco y una dilatación de los vasos sanguíneos. Estas acciones contribuyen a disminuir la resistencia vascular periférica y mejorar la circulación sanguínea en todo el cuerpo, lo que resulta beneficioso para los pacientes con hipertensión y otras afecciones cardiovasculares (2).

Sin embargo, es importante destacar que la calidad de los medicamentos de carvedilol puede variar entre diferentes marcas comerciales, lo que plantea preocupaciones en cuanto a su eficacia y seguridad. Estudios previos han revelado que las tabletas de carvedilol de distintos fabricantes pueden presentar diferencias significativas en sus características fisicoquímicas y biofarmacéuticas. Estas variaciones pueden comprometer la eficacia terapéutica del medicamento y representar un riesgo para la salud de los pacientes (3).

Ante esta problemática, el presente estudio tiene como objetivo describir las propiedades fisicoquímicas y biofarmacéuticas de cuatro marcas comerciales de tabletas de carvedilol de 25 mg. Se buscará determinar si estas características cumplen con las especificaciones establecidas en las farmacopeas y normativas aplicables. El conocimiento generado a través de esta investigación contribuirá a asegurar la calidad y consistencia de los productos farmacéuticos de carvedilol, garantizando así resultados terapéuticos óptimos y la seguridad de los pacientes.

En el desarrollo de este trabajo se realizarán análisis específico de las tabletas de carvedilol, considerando su tamaño, color, apariencia, olor, desintegración, peso, friabilidad y dureza. Los resultados obtenidos permitirán evaluar el cumplimiento de las especificaciones establecidas en las farmacopeas y normativas aplicables, así como brindar recomendaciones para mejorar la calidad de estos medicamentos.

# Capítulo 1

## Marco Teórico

### 1.1 Carvedilol: Propiedades y usos médicos

El Carvedilol es un medicamento que pertenece a un grupo de fármacos llamados bloqueadores adrenérgicos. Actúa bloqueando ciertos receptores en el cuerpo, conocidos como receptores adrenérgicos beta y alfa-1. Lo interesante de este medicamento es que tiene la capacidad de bloquear tanto los receptores adrenérgicos beta-1 como los beta-2, además de los receptores alfa-1. Estas propiedades le confieren un mecanismo de acción único que lo diferencia de otros fármacos cardiosselectivos (4).

El Carvedilol se emplea principalmente para tratar enfermedades del sistema cardiovascular, especialmente la insuficiencia cardíaca congestiva y la hipertensión arterial. Su mecanismo de acción consiste en disminuir la carga de trabajo del corazón mediante la reducción de la frecuencia cardíaca y la presión arterial. Esto tiene como resultado una mejora en la capacidad de bombeo del corazón y una disminución de la resistencia de los vasos sanguíneos periféricos. Además, el Carvedilol también posee propiedades antioxidantes y antiinflamatorias que pueden contribuir a su eficacia en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca (5).

Este medicamento también se emplea en el tratamiento de la angina de pecho, ya que tiene la capacidad de ensanchar las arterias coronarias y mejorar el flujo sanguíneo hacia el músculo cardíaco. Esto ayuda a aliviar los síntomas de la angina. Además, se ha investigado su uso en otros trastornos cardiovasculares, como la prevención de la reaparición de infartos de miocardio y en el control de las arritmias cardíacas (6).

Es fundamental resaltar que el Carvedilol debe ser utilizado siguiendo la supervisión y prescripción de un médico, ya que la dosis y la frecuencia de administración se adaptan a las necesidades específicas de cada paciente. Es importante tener en cuenta que pueden existir contraindicaciones y precauciones en ciertas situaciones clínicas, por lo tanto, es crucial seguir las indicaciones y recomendaciones médicas de manera precisa (7).

## **1.2 Farmacopeas y normativas aplicables**

Existen varias farmacopeas y regulaciones aplicables a las tabletas de carvedilol. Algunas de las más importantes son:

- Farmacopea de los Estados Unidos (USP): La USP es la compilación oficial de estándares para la identidad, potencia, calidad y pureza de medicamentos con receta y de venta libre, suplementos dietéticos y otros productos para la atención médica. La USP establece estándares para las tabletas de carvedilol en su capítulo sobre pruebas y ensayos generales (4).
- Farmacopea Europea (EP): La EP es la compilación oficial de estándares para la identidad, potencia, calidad y pureza de productos medicinales en la Unión Europea. La EP establece estándares para las tabletas de carvedilol en su capítulo 2.3.2 sobre métodos generales y en su capítulo 2.3.4 sobre pruebas de identificación (4).
- Farmacopea Japonesa (JP): La JP es la compilación oficial de estándares para la identidad, potencia, calidad y pureza de productos medicinales en Japón. La JP establece estándares para las tabletas de carvedilol en su capítulo 2.3.2 sobre métodos generales y en su capítulo 2.3.4 sobre pruebas de identificación (4).
- Farmacopea Internacional (IP): La IP es la compilación oficial de estándares para la identidad, potencia, calidad y pureza de productos medicinales en la Organización Mundial

de la Salud (OMS). La IP establece estándares para las tabletas de carvedilol en su capítulo 2.3.2 sobre métodos generales y en su capítulo 2.3.4 sobre pruebas de identificación (2).

Además de estas farmacopeas, existen otras regulaciones que pueden aplicarse a las tabletas de carvedilol, dependiendo del país donde se comercialicen. Algunas de las regulaciones más importantes incluyen:

- Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA): La FDA es la agencia reguladora responsable de la seguridad y eficacia de los medicamentos en los Estados Unidos. La FDA ha aprobado el uso de Carvedilol para varias indicaciones médicas (13). A continuación, se mencionan algunas de las aprobaciones y advertencias importantes relacionadas con el Carvedilol según la información disponible:
  - Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC): El Carvedilol está aprobado para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva, en combinación con otros medicamentos estándar para esta condición. Se ha demostrado que reduce la mortalidad y los ingresos hospitalarios relacionados con la ICC (13).
  - Hipertensión arterial: El Carvedilol también está aprobado para el tratamiento de la hipertensión arterial, ya sea como monoterapia o en combinación con otros medicamentos antihipertensivos.
- Agencia Europea de Medicamentos (EMA): La EMA es la agencia reguladora responsable de la seguridad y eficacia de los medicamentos en la Unión Europea. La EMA ha aprobado las tabletas de carvedilol para el tratamiento de la hipertensión arterial y la insuficiencia cardíaca congestiva (13).

- Organización Mundial de la Salud (OMS): La OMS es la organización internacional responsable de la salud global. La OMS ha aprobado las tabletas de carvedilol para el tratamiento de la hipertensión arterial y la insuficiencia cardíaca congestiva (13).

### **1.3 Características físicas y químicas relevantes de las tabletas de carvedilol.**

Las tabletas de carvedilol suelen tener forma redonda o alargada, y su color puede ser blanco o ligeramente amarillento, dependiendo de la versión del medicamento. Estas tabletas están diseñadas para ser tomadas por vía oral (16).

En términos de sus propiedades químicas, el carvedilol es una sustancia sólida clasificada como un bloqueador adrenérgico no selectivo. Químicamente, se considera un derivado del alcohol ariloxi-3-fenilpropanolamina. Su estructura molecular contiene una combinación de grupos funcionales, como grupos hidroxilo y fenilo (17).

El carvedilol se disuelve en agua y en solventes orgánicos polares, como el etanol y el metanol. Sin embargo, su solubilidad puede variar según las condiciones de pH y temperatura. Estas propiedades de solubilidad son importantes para que el fármaco se absorba adecuadamente en el tracto gastrointestinal después de la administración oral (18).

Es relevante mencionar que las tabletas de carvedilol contienen, además de la sustancia activa, otros componentes conocidos como excipientes. Estos pueden incluir agentes de compresión, agentes desintegrantes, lubricantes y recubrimientos, que ayudan a la formulación de la tableta, a su desintegración y absorción adecuada en el cuerpo. Es importante tener en cuenta que las características físicas y químicas específicas de las tabletas de carvedilol pueden variar entre diferentes presentaciones comerciales y fabricantes (19).

#### **1.4 Evaluación de la calidad de medicamentos en tabletas: parámetros fisicoquímicos y biofarmacéuticos.**

La evaluación de la calidad de los medicamentos en tabletas abarca una variedad de parámetros fisicoquímicos y biofarmacéuticos. Estos parámetros son cruciales para garantizar la eficacia, seguridad y estabilidad de los medicamentos, así como para asegurar que cumplan con los estándares regulatorios y las especificaciones de calidad requeridas (20).

En términos de parámetros fisicoquímicos, se analizan características como la identidad del principio activo y los excipientes presentes en la formulación. Esto implica la utilización de métodos analíticos para confirmar la presencia y pureza de los componentes químicos, así como para determinar la concentración de los mismos. Además, se evalúan propiedades como el tamaño y forma de las tabletas, el color, la solubilidad y la estabilidad física (21).

La uniformidad de contenido es otro parámetro fundamental, ya que se busca asegurar que cada tableta contenga una cantidad adecuada y consistente del principio activo. Se realizan pruebas para medir la variabilidad en la cantidad de principio activo en diferentes unidades de dosificación (22).

En cuanto a los parámetros biofarmacéuticos, se evalúa la disolución de los medicamentos en tabletas. Esto implica analizar la velocidad y grado de disolución del principio activo en el tracto gastrointestinal. La disolución adecuada es esencial para que el medicamento se absorba de manera efectiva en el organismo y pueda ejercer su acción terapéutica (22).

Por su parte, la biodisponibilidad es otro aspecto clave que se evalúa. La biodisponibilidad se refiere a la cantidad y velocidad a la que el principio activo se absorbe desde la forma farmacéutica y se encuentra disponible en la circulación sistémica. Se realizan estudios para

determinar la biodisponibilidad relativa del medicamento en tabletas en comparación con una forma de dosificación de referencia (23).

Además, se llevan a cabo estudios de estabilidad para evaluar la resistencia del medicamento en tabletas ante factores ambientales como la luz, la humedad y la temperatura. Esto ayuda a determinar la vida útil del medicamento y asegurar que mantenga su calidad y eficacia a lo largo del tiempo (21,22).

## Marco Conceptual

### 1.5 Formulación de tabletas de carvedilol: ingredientes y procesos de fabricación.

Los componentes principales en la fabricación de tabletas de carvedilol incluyen el carvedilol, que es el ingrediente activo, y los excipientes. Estos excipientes son sustancias no medicinales que se añaden a la formulación para facilitar la compresión de la tableta, mejorar su estabilidad, promover la desintegración y favorecer la absorción del medicamento en el cuerpo (22).

Los excipientes comunes que se utilizan en la formulación de tabletas de carvedilol incluyen:

1. Agentes de compresión: Estos excipientes, como la lactosa o la celulosa microcristalina, ayudan a darle cohesión a la tableta y facilitan la compresión durante el proceso de fabricación (24,25).
2. Agentes desintegrantes: Se utilizan excipientes desintegrantes, como croscarmelosa sódica o almidón glicolato de sodio, para asegurar que la tableta se desintegre rápidamente en el tracto gastrointestinal y facilite la liberación del principio activo (13,26).
3. Lubricantes: Los lubricantes, como el estearato de magnesio o el dióxido de silicio, se añaden a la formulación para reducir la fricción entre las partículas y mejorar la fluidez durante la compresión de las tabletas (24).
4. Recubrimientos: Algunas tabletas de carvedilol pueden tener recubrimientos que mejoran la apariencia, la estabilidad y la protección del principio activo. Estos recubrimientos pueden contener polímeros como el hipromelosa o la metilcelulosa (24).

El proceso de fabricación de las tabletas de carvedilol generalmente involucra los siguientes pasos:

1. Pesaje y mezcla: Se pesan y mezclan los ingredientes, incluyendo el carvedilol y los excipientes, en proporciones adecuadas para obtener una mezcla homogénea (24,27).
2. Granulación: La mezcla se puede granular mediante el uso de líquidos, como agua o alcohol, para formar gránulos que faciliten la compresión posterior (24,27).
3. Secado: Los gránulos obtenidos se secan para eliminar la humedad residual y obtener una preparación adecuada para el siguiente paso (24,27).
4. Compresión: Los gránulos secos se comprimen utilizando una máquina de compresión para formar las tabletas. Durante este proceso, se aplica una fuerza para compactar los gránulos en una forma sólida y darle a la tableta su forma final (24,27).
5. Recubrimiento (si es necesario): Si se requiere un recubrimiento, las tabletas pueden pasar por un proceso de recubrimiento utilizando una solución que contenga los polímeros adecuados (24,27).
6. Inspección y empaque: Las tabletas se inspeccionan visualmente para verificar su calidad y luego se empaquetan en envases adecuados para su distribución y uso posterior (24,27).

### **1.6 Especificaciones y estándares de calidad para tabletas de carvedilol.**

Las principales entidades y farmacopeas que regulan las tabletas de carvedilol son la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA), la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), la Farmacopea de los Estados Unidos (USP) Nf 2023, Numero 1 y la Farmacopea Europea (Ph. Eur.)11th Edition. La FDA y la EMA establecen estándares y regulaciones para la autorización, fabricación y comercialización de medicamentos en Estados Unidos y la Unión Europea, respectivamente. La USP y la Ph. Eur. son farmacopeas reconocidas

internacionalmente y proporcionan especificaciones y pruebas de calidad para asegurar la identidad, pureza y potencia de las tabletas de carvedilol. Estas entidades y farmacopeas desempeñan un papel fundamental en garantizar la calidad y seguridad de las tabletas de carvedilol en el mercado global (21). A continuación, se proporciona un resumen de los requisitos generales:

#### 1.6.1 Identidad y pureza del principio activo:

La identidad y pureza del principio activo de las tabletas de carvedilol deben cumplir con los siguientes estándares:

FDA: La FDA requiere que las tabletas de carvedilol contengan al menos el 98% de la cantidad indicada de carvedilol. Además, las tabletas deben estar libres de impurezas que puedan causar toxicidad u otras reacciones adversas (21).

EMA: La EMA requiere que las tabletas de carvedilol contengan al menos el 95% de la cantidad indicada de carvedilol. Asimismo, las tabletas deben estar libres de impurezas que puedan causar toxicidad u otras reacciones adversas (21).

Además de estos estándares, la identidad y pureza del principio activo de las tabletas de carvedilol también deben confirmarse mediante métodos analíticos como cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) o cromatografía en capa delgada (TLC) (21).

A continuación, se presentan las pruebas específicas de identidad y pureza que deben realizarse en las tabletas de carvedilol:

Prueba de identidad: La identidad del carvedilol puede confirmarse mediante su punto de fusión, espectro infrarrojo y perfil de HPLC o TLC (21).

Prueba de pureza: La pureza del carvedilol puede determinarse mediante la medición de su ensayo (porcentaje de carvedilol en las tabletas) y su contenido de impurezas (21).

#### 1.6.2 Uniformidad de contenido:

La uniformidad del contenido de las tabletas de carvedilol es importante para garantizar que cada tableta contenga la misma cantidad del principio activo. Esto es crucial porque la dosificación del carvedilol es fundamental para su eficacia y seguridad (21).

La FDA y la EMA requieren que las tabletas de carvedilol cumplan con los siguientes estándares de uniformidad del contenido:

FDA: La FDA exige que cada tableta contenga entre el 90% y el 110% de la cantidad indicada de carvedilol (21)..

EMA: La EMA exige que cada tableta contenga entre el 85% y el 115% de la cantidad indicada de carvedilol (21)..

Para garantizar que las tabletas de carvedilol cumplan con estos estándares, los fabricantes suelen utilizar un método llamado prueba de uniformidad del contenido. Esta prueba consiste en disolver una muestra de tabletas en un disolvente y luego medir la cantidad de carvedilol en la solución. Los resultados de la prueba se comparan con la cantidad indicada de carvedilol para determinar si las tabletas cumplen con los estándares de uniformidad (21).

Si no se cumple la uniformidad del contenido de las tabletas de carvedilol, podría dar lugar a que los pacientes reciban demasiado o muy poco del medicamento. Esto podría provocar reacciones adversas o un fracaso en el tratamiento (24).

### 1.6.3 Disolución:

La FDA y la EMA requieren que las tabletas de carvedilol cumplan con ciertos criterios de disolución. Estos criterios están diseñados para garantizar que las tabletas se disuelvan lo suficientemente rápido como para permitir la adecuada absorción del principio activo (21).

Los criterios de disolución de la FDA para las tabletas de carvedilol son que se disuelvan al menos un 80% en 30 minutos. Los criterios de disolución de la EMA para las tabletas de carvedilol son que se disuelvan al menos un 75% en 30 minutos (21).

Si las tabletas de carvedilol no cumplen con los criterios de disolución, puede significar que las tabletas no se están disolviendo lo suficientemente rápido y que el principio activo no se está absorbiendo correctamente. Esto podría provocar una disminución en la efectividad del medicamento e incluso reacciones adversas (21).

Los criterios de disolución para las tabletas de carvedilol se determinan mediante pruebas en un fluido gástrico simulado. Esto se hace para asegurar que las tabletas se disuelvan lo suficientemente rápido en el estómago (21).

### 1.6.4 Desintegración:

Tanto la FDA como la EMA han establecido límites de desintegración para las tabletas de carvedilol. La FDA requiere que las tabletas de carvedilol se desintegren en un plazo de 15 minutos, mientras que la EMA requiere que se desintegren en un plazo de 30 minutos (21).

La prueba de desintegración es una medida de qué tan rápido se descompone una tableta en partículas más pequeñas en un líquido. Cuanto más pequeñas sean las partículas, más superficie se expone al líquido, lo que permite una absorción más rápida del principio activo (21).

Si las tabletas de carvedilol no se desintegran dentro del tiempo especificado, podría significar que las tabletas no se están descomponiendo correctamente y que el principio activo no se está absorbiendo tan rápidamente como debería. Esto podría llevar a una disminución en la efectividad del medicamento e incluso a reacciones adversas (21).

#### 1.6.5 Estabilidad:

La FDA y la EMA tienen directrices de estabilidad para las tabletas de carvedilol. Estas directrices especifican las condiciones bajo las cuales las tabletas de carvedilol deben ser almacenadas para asegurar que se mantengan estables y funcionales (21).

Las directrices de estabilidad de la FDA para las tabletas de carvedilol recomiendan que se almacenen a una temperatura de 25°C (77°F) con una humedad relativa del 60%. Las tabletas también deben protegerse de la luz (21).

Las directrices de estabilidad de la EMA para las tabletas de carvedilol son similares a las directrices de la FDA. Sin embargo, las directrices de la EMA recomiendan que las tabletas de carvedilol se almacenen a una temperatura máximo de 30°C (86°F) con una humedad relativa del 65% (21).

La estabilidad de las tabletas de carvedilol puede verse afectada por varios factores, incluyendo la temperatura, la humedad, la luz y la presencia de otros productos químicos. Si las tabletas de carvedilol no se almacenan adecuadamente, pueden degradarse y volverse menos efectivas e incluso peligrosas (21).

Los fabricantes de medicamentos deben cumplir con estos estándares y especificaciones de calidad durante el proceso de fabricación para garantizar que las tabletas de carvedilol sean seguras, efectivas y de alta calidad para su uso en pacientes (21).

### **1.7 Caracterización fisicoquímica de las tabletas de carvedilol.**

La caracterización fisicoquímica de las tabletas de carvedilol implica evaluar una serie de parámetros importantes que pueden proporcionar información sobre la calidad y las propiedades físicas de las tabletas. A continuación, se presentan algunos de los parámetros comúnmente evaluados:

#### 1.7.1 Peso

El peso de cada tableta debe estar dentro de un rango específico empleando el Sistema Internacional de Unidades (SI) para pesos y medidas, de acuerdo con lo establecido y revisado por la Conférence générale des poids et mesures (Conferencia General de Pesos y Medidas) para asegurar que la dosis de carvedilol sea consistente (21).

#### 1.7.2 Tamaño

El tamaño de cada tableta también debe estar dentro de un rango específico empleando el Sistema Internacional de Unidades (SI) para pesos y medidas, de acuerdo con lo establecido y revisado por la Conférence générale des poids et mesures (Conferencia General de Pesos y Medidas) para asegurar que las tabletas puedan ser fácilmente ingeridas (21).

#### 1.7.3 Dureza

La dureza de cada tableta debe ser suficiente para evitar que se rompan o desmoronen durante su manipulación o almacenamiento (21).

#### 1.7.4 Friabilidad

La friabilidad de cada tableta es una medida de su tendencia a desmoronarse. Las tabletas con alta friabilidad tienen más probabilidades de romperse o desmoronarse, lo que podría afectar la dosis de carvedilol que se administra (21).

Los rangos para estos parámetros varían dependiendo del producto específico, pero generalmente están en las especificaciones del producto (21).

Aquí hay algunos ejemplos de los rangos determinados para estos parámetros:

- Peso: 95-105 mg
- Tamaño: 6-8 mm
- Dureza: 10-15 kg/cm<sup>2</sup>
- Friabilidad: 0.5-1%

### **1.8 Factores que pueden afectar la calidad y la biodisponibilidad de las tabletas de carvedilol**

Durante el desarrollo, fabricación y almacenamiento de las tabletas de carvedilol, es importante considerar diversos factores que pueden afectar su calidad y biodisponibilidad. Algunos de estos factores clave son los siguientes:

1. Selección y calidad de los ingredientes: Es fundamental elegir ingredientes de alta calidad, tanto el principio activo (carvedilol) como los excipientes, para garantizar la calidad de las

tabletas. La pureza, estabilidad y compatibilidad de los ingredientes utilizados pueden influir en la eficacia y seguridad del producto final (20,22).

2. **Proceso de fabricación:** Los procesos de fabricación deben ser controlados y reproducibles para asegurar la uniformidad de las tabletas de carvedilol. Factores como una mezcla adecuada de los ingredientes, una compresión precisa de las tabletas y la aplicación de condiciones óptimas de secado son cruciales para obtener tabletas de alta calidad y uniformidad (16).
3. **Almacenamiento y condiciones ambientales:** Es esencial almacenar las tabletas de carvedilol en condiciones adecuadas para preservar su estabilidad. La exposición a la humedad, luz, temperaturas inadecuadas o contaminación pueden afectar la integridad y eficacia de las tabletas. Por lo tanto, es importante almacenarlas en envases apropiados, en un entorno controlado y siguiendo las recomendaciones específicas de temperatura y humedad (7).
4. **Disolución y biodisponibilidad:** La capacidad de las tabletas de carvedilol para disolverse rápidamente y liberar adecuadamente el principio activo es fundamental para su biodisponibilidad. Factores como el tamaño de partícula del carvedilol, la formulación de la tableta y las propiedades de los excipientes pueden influir en la velocidad y cantidad de carvedilol que se disuelve y absorbe en el organismo (6).
5. **Pruebas y control de calidad:** Realizar pruebas exhaustivas de calidad, como las pruebas de disolución, contenido de fármaco, uniformidad de dosis y pruebas de impurezas, es esencial para garantizar la calidad y consistencia de las tabletas de carvedilol. Estas pruebas

ayudan a identificar cualquier variabilidad o desviación que pueda afectar la calidad y biodisponibilidad del producto final (6).

## Capítulo 2

### Metodología

La presente investigación tiene como objetivo realizar pruebas fisicoquímicas y biofarmacéuticas en tabletas de carvedilol de diferentes marcas comerciales: Carvedilol. Las pruebas realizadas incluyeron el análisis del olor, apariencia, color, uniformidad de peso, friabilidad, dureza, desintegración y tamaño de las tabletas.

El enfoque de la metodología es de carácter experimental, transversal y prospectivo. A continuación, se explican las razones de cada uno de estos enfoques:

Experimental: Esta investigación es experimental debido a que se llevaron a cabo pruebas controladas en condiciones específicas para evaluar las características fisicoquímicas y biofarmacéuticas de las tabletas de carvedilol. Se seleccionó de manera rigurosa las tabletas de diferentes marcas comerciales y se realizó pruebas repetidas para cada una de las características evaluadas.

Transversal: El enfoque transversal se adoptó debido a que se recolectaron datos en un solo momento, definiendo tiempos específicos para evaluar las tabletas de carvedilol de diferentes marcas comerciales. Se analizó cada característica en todas las marcas de tabletas para obtener una comparación directa y precisa.

Prospectivo: La investigación es prospectiva, ya que se planificó y se llevó a cabo en tiempo real, recopilando datos de las tabletas de carvedilol de diferentes marcas comerciales en el

momento presente. Se realizaron las pruebas específicas y se obtuvieron los resultados para evaluar la calidad y características de las tabletas de carvedilol.

El proceso de las pruebas físico-químicas y biofarmacéuticas consistió en evaluar las tabletas de carvedilol de diferentes marcas comerciales en relación a diversas características. A continuación, se proporciona información adicional sobre cada una de las pruebas realizadas:

1. Olor: Para la prueba de olor, se evaluó el aroma de las tabletas de carvedilol de cada marca comercial. Se llevó a cabo una inspección visual y se registraron las percepciones olfativas, buscando cualquier indicio de olores inusuales o desagradables.
2. Apariencia y color: Se examinó visualmente la apariencia externa de las tabletas, verificando su forma, textura y cualquier anomalía visual. Además, se evaluó el color de las tabletas, comparándolo con las especificaciones de cada marca comercial.
3. Uniformidad de peso: Se midió el peso de cada tableta individualmente y se registraron los valores obtenidos.
4. Friabilidad: La prueba de friabilidad se realizó utilizando un aparato de prueba de friabilidad. Se sometieron las tabletas a un número determinado de giros en el aparato y se registró la cantidad de pérdida de peso resultante. Esto permitió evaluar la resistencia de las tabletas a la fricción y determinar si se desmoronaban o se deterioraban durante el manejo.
5. Dureza: La dureza de las tabletas se evaluó mediante un instrumento llamado probador de dureza. Se aplicó una fuerza controlada en newtons (N) a cada tableta y se registró la

resistencia ofrecida. Esto permitió evaluar la solidez de las tabletas y su capacidad para mantener su integridad durante el manejo y almacenamiento.

6. Desintegración: La prueba de desintegración se realizó sumergiendo las tabletas en un medio líquido que simulaba los fluidos gástricos y se registró el tiempo requerido para que se desintegren completamente. Esto permitió evaluar la capacidad de las tabletas para desintegrarse adecuadamente y liberar el principio activo en el tracto gastrointestinal.
7. Tamaño: Se midieron las dimensiones de cada tableta, incluyendo el diámetro y el espesor, utilizando un calibrador. Esto proporcionó información sobre el tamaño y la uniformidad de las tabletas de cada marca comercial.

Cada una de estas pruebas se realizó con diferente número de tabletas de diferentes lotes de cada marca comercial, obteniendo un conjunto de resultados individuales para cada prueba. Luego, se calculó un promedio de los resultados obtenidos, lo que permitió obtener una visión general de las características de las tabletas de carvedilol de cada marca comercial en relación con las pruebas realizadas.

### Capítulo 3

#### Resultados y Discusión

Tabla 1 Olor de las diferentes marcas de carvedilol.

Olor				
N°	Bago	Corubin	La Sante	Genfar
1	Característico	Característico	Característico	Característico
2	Característico	Característico	Característico	Característico
3	Característico	Característico	Característico	Característico
4	Característico	Característico	Característico	Característico
5	Característico	Característico	Característico	Característico
6	Característico	Característico	Característico	Característico
7	Característico	Característico	Característico	Característico
8	Característico	Característico	Característico	Característico
9	Característico	Característico	Característico	Característico
10	Característico	Característico	Característico	Característico

En el análisis fisicoquímico de diferentes marcas de carvedilol, se observó que todas las tabletas presentaron un olor característico. Esta característica es consistente y cumple con los estándares de calidad establecidos en las farmacopeas de Estados Unidos y Europa, que establecen que las tabletas deben estar libres de olores desagradables o extraños.

Las farmacopeas, como la United States Pharmacopeia (USP) y la European Pharmacopoeia (Ph. Eur.), son autoridades reconocidas en la industria farmacéutica y establecen los estándares de calidad y las especificaciones para los medicamentos. Estas farmacopeas establecen que los productos farmacéuticos deben cumplir con ciertos criterios de identidad, pureza, calidad y características organolépticas, como el olor. En el caso de las tabletas de carvedilol analizadas, al no presentar olor, cumplen con los requisitos de las farmacopeas.

Tabla 2 Apariencia de las diferentes marcas de carvedilol.

Apariencia				
N°	Bago	Corubin	La Sante	Genfar
1	Semi-redonda	Redonda	Redonda	Redonda
2	Semi-redonda	Redonda	Redonda	Redonda
3	Semi-redonda	Redonda	Redonda	Redonda
4	Semi-redonda	Redonda	Redonda	Redonda
5	Semi-redonda	Redonda	Redonda	Redonda
6	Semi-redonda	Redonda	Redonda	Redonda
7	Semi-redonda	Redonda	Redonda	Redonda
8	Semi-redonda	Redonda	Redonda	Redonda
9	Semi-redonda	Redonda	Redonda	Redonda
10	Semi-redonda	Redonda	Redonda	Redonda

En el análisis fisicoquímico de diferentes marcas de carvedilol, se evaluó la apariencia de las tabletas. Los resultados indicaron que la marca Bago presentó una apariencia semiredonda, mientras que las marcas Corubin, La Sante y Genfar mostraron una apariencia redonda.

La farmacopea es una referencia importante para establecer los estándares de calidad y características físicas de los medicamentos. Tanto la United States Pharmacopeia (USP) como la European Pharmacopoeia (Ph. Eur.) contienen monografías detalladas sobre el carvedilol, que incluyen descripciones de su apariencia. Según estas farmacopeas, no se especifica una forma particular para el carvedilol, lo que indica que puede presentarse en diferentes formas, como redonda o semiredonda.

Tabla 3 Color de las diferentes marcas de carvedilol.

Color				
N°	Bago	Corubin	La Sante	Genfar
1	Blanca	Blanca	Blanca	Blanca
2	Blanca	Blanca	Blanca	Blanca
3	Blanca	Blanca	Blanca	Blanca
4	Blanca	Blanca	Blanca	Blanca
5	Blanca	Blanca	Blanca	Blanca
6	Blanca	Blanca	Blanca	Blanca
7	Blanca	Blanca	Blanca	Blanca

8	Blanca	Blanca	Blanca	Blanca
9	Blanca	Blanca	Blanca	Blanca
10	Blanca	Blanca	Blanca	Blanca

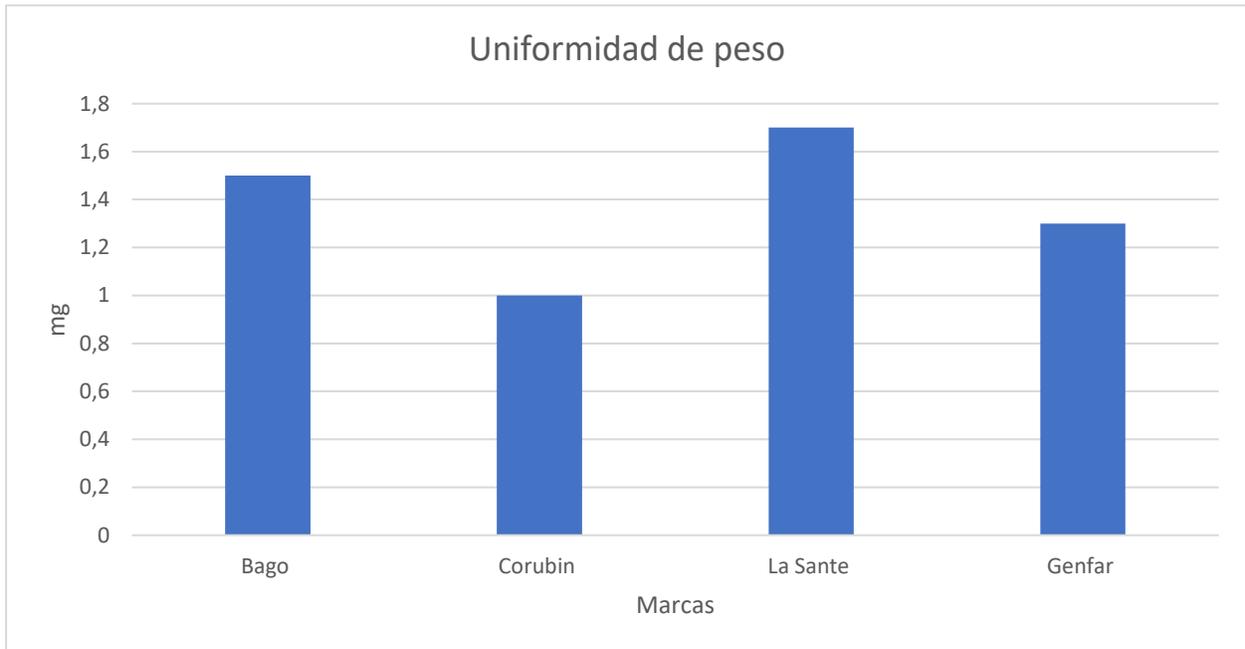
En el análisis fisicoquímico de diferentes marcas de carvedilol, se evaluó el color de las tabletas. Los resultados indicaron que la marca Bago, Corubin, La Sante y Genfar fueron de color blanco.

Las farmacopeas, como la United States Pharmacopeia (USP) y la European Pharmacopoeia (Ph. Eur.), establecen estándares para el color de las tabletas de carvedilol. Según estas farmacopeas, el carvedilol puede presentarse en forma de tabletas blancas, lo cual coincide con los resultados obtenidos para las marcas de Carvedilol.

Tabla 4 Uniformidad de peso en gramos de las diferentes marcas de carvedilol.

Uniformidad de peso en gramos (mg)				
N°	Bago	Corubin	La Sante	Genfar
1	1,5 mg	1 mg	1,7 mg	1,3 mg
2	1,5 mg	1 mg	1,7 mg	1,3 mg
3	1,5 mg	1 mg	1,7 mg	1,3 mg
4	1,5 mg	1 mg	1,7 mg	1,3 mg
5	1,5 mg	1 mg	1,7 mg	1,3 mg
6	1,5 mg	1 mg	1,7 mg	1,3 mg
7	1,5 mg	1 mg	1,7 mg	1,3 mg
8	1,5 mg	1 mg	1,7 mg	1,3 mg
9	1,5 mg	1 mg	1,7 mg	1,3 mg
10	1,5 mg	1 mg	1,7 mg	1,3 mg
Media	1,5 mg	1 mg	1,7 mg	1,3 mg
Desviación Estándar	0	0	0	0

Gráfico 1 Uniformidad de peso de las diferentes marcas de carvedilol.



En el análisis de uniformidad de peso de las diferentes marcas de carvedilol, se tomaron muestras de 10 comprimidos de cada marca y se calculó el peso promedio para cada lote. Dentro de cada análisis individual de marca, todas las tabletas cumplieron con los estándares establecidos por las farmacopeas United States Pharmacopeia y la European Pharmacopoeia (USP y Ph. Eur.) en cuanto a uniformidad de peso, ya que cada comprimido individual se encontraba dentro del rango permitido.

Es importante destacar que el rango permitido para la uniformidad de peso, según las farmacopeas, generalmente se encuentra dentro de  $\pm 5\%$  de la media del peso. Esto significa que cada comprimido individual debe estar dentro de un rango que no exceda el 5% por encima o por debajo del peso promedio del lote.

Por ejemplo, si el peso promedio de los comprimidos en un lote determinado es de 100 mg, el rango de peso aceptable según las farmacopeas sería entre 95 mg (100 mg - 5% de 100 mg) y 105 mg (100 mg + 5% de 100 mg) para cada comprimido individual.

En el caso de las marcas "Bago", "Corubin", "La Sante" y "Genfar", cada una de ellas cumplió con los criterios de uniformidad de peso dentro de sus análisis individuales, ya que todos los comprimidos de cada lote se encontraron cumplieron con las especificaciones de las farmacopeas.

Sin embargo, al comparar los valores promedio de peso entre las marcas, se encontraron diferencias significativas. La marca "Bago" presentó un peso promedio de 1,5 mg para sus comprimidos, "Corubin" tuvo un peso promedio de 1 mg, "La Sante" de 1,7 mg, y "Genfar" de 1,3 mg.

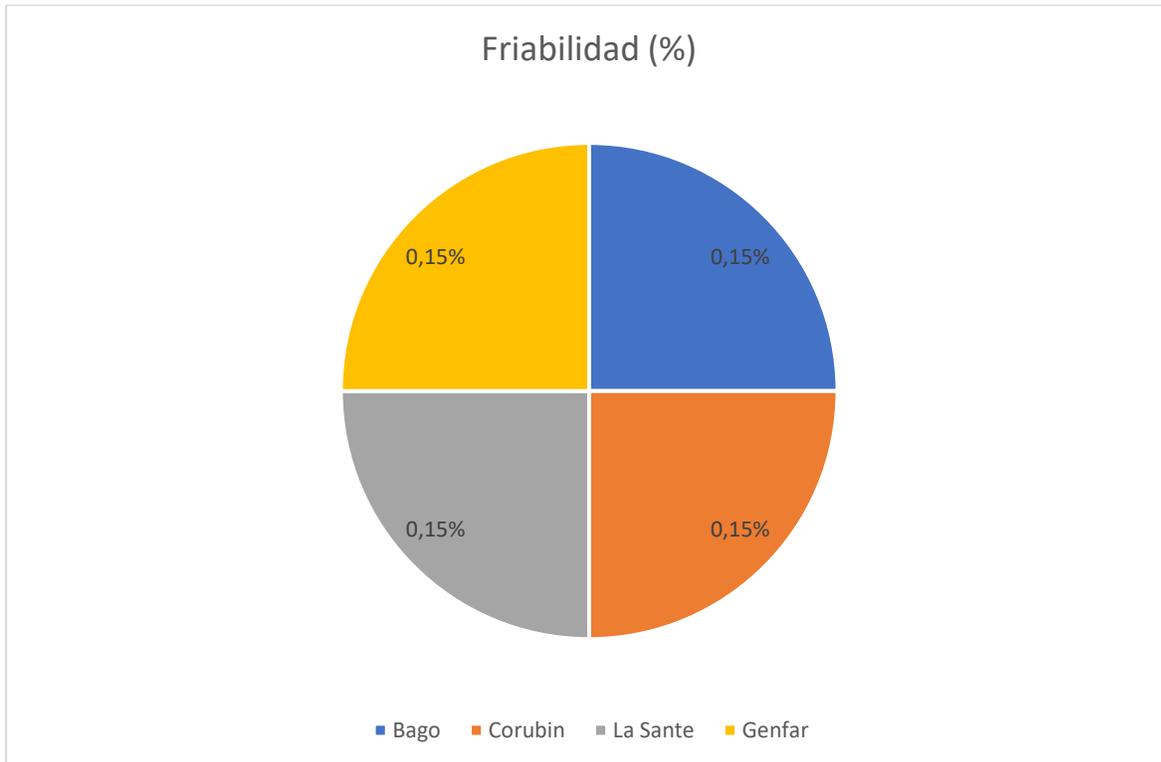
Estas diferencias en los pesos promedio entre las marcas pueden tener implicaciones en la calidad y consistencia del medicamento en el mercado. Aunque cada marca individualmente cumple con los estándares de uniformidad de peso, es fundamental que los fabricantes mantengan altos estándares de control de calidad y se ajusten a las especificaciones de las farmacopeas para garantizar la uniformidad y calidad del producto final, asegurando así su eficacia y seguridad para los pacientes.

Tabla 5 Friabilidad las diferentes marcas de carvedilol.

Marcas	Peso 1 antes del proceso de friabilidad	Peso 2 después del proceso de friabilidad	Friabilidad (%)
Bago	6,64	6,65	0,15%

Corubin	6,76	6,77	0,15%
La Sante	6,64	6,65	0,15%
Genfar	6,72	6,73	0,15%

Gráfico 2 Friabilidad de las diferentes marcas de carvedilol.



En el análisis biofarmacéutico de diferentes marcas de carvedilol, se evaluó el porcentaje de friabilidad de las tabletas como un indicador de la integridad y calidad del medicamento. El ensayo de friabilidad se realizó tomando muestras representativas de cada marca y sometiénolas a un proceso de desgaste mecánico simulado en un friabilador. Los resultados indican que todas las marcas analizadas, incluyendo Bago, Corubin, La Sante y Genfar, presentaron un porcentaje de friabilidad del 0,15%. Este valor, calculado mediante la fórmula  $[(\text{Peso Inicial} - \text{Peso Final}) / \text{Peso Inicial}] \times 100$ , se encuentra dentro de los límites aceptables establecidos por la United States Pharmacopeia (USP) que debe ser menor al 1%.

La friabilidad es una medida de la resistencia de las tabletas a la abrasión o desgaste durante el manejo y el transporte. Se utiliza como un indicador de la integridad y la calidad de las tabletas, ya que una alta friabilidad puede indicar una mayor tendencia de las tabletas a desintegrarse o desmoronarse.

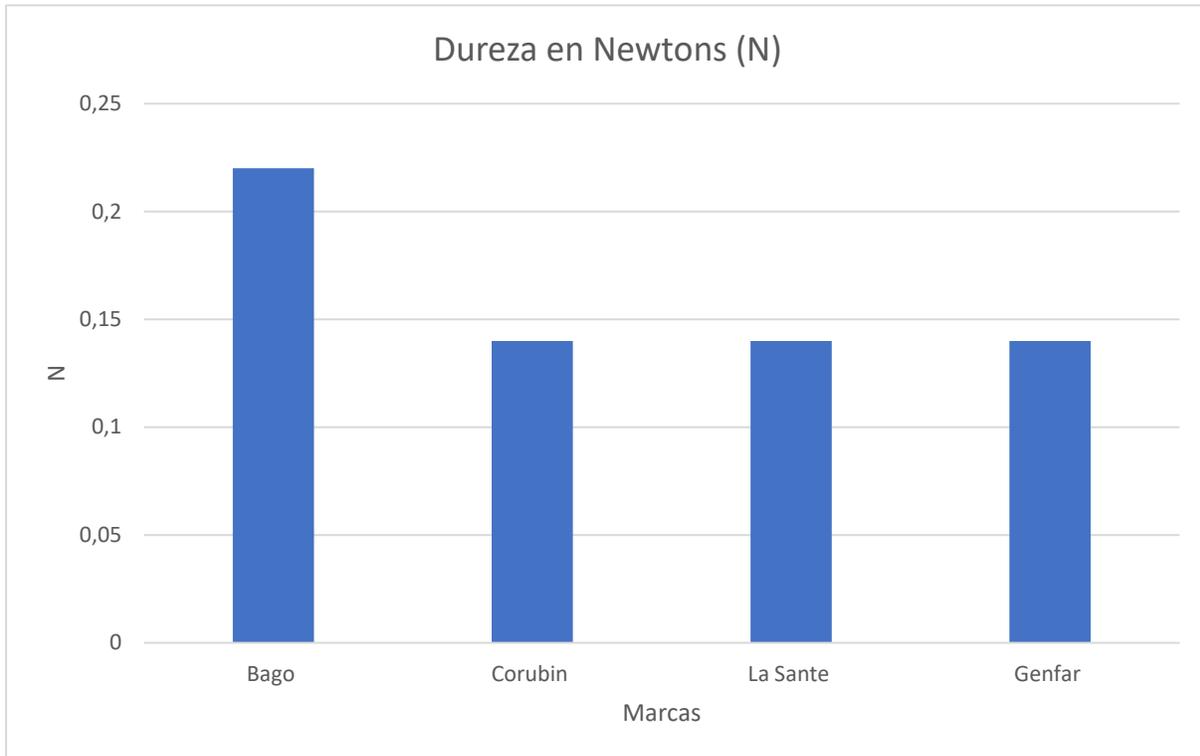
Tanto la United States Pharmacopeia (USP) como la European Pharmacopoeia (Ph. Eur.) establecen límites y criterios de aceptación para el porcentaje de friabilidad de las tabletas. Por lo general, los límites aceptables varían entre el 0,1% y el 1%, dependiendo de la farmacopea y el tipo de tabletas.

En comparación con los estándares establecidos en las farmacopeas, los resultados del análisis biofarmacéutico indican que todas las marcas de carvedilol cumplen con los requisitos de friabilidad. El porcentaje de friabilidad del 0,15% se encuentra dentro de los límites aceptables y sugiere que las tabletas son lo suficientemente resistentes y no se desintegran fácilmente.

Tabla 6 Dureza en Newtons de las diferentes marcas de carvedilol.

Dureza en Newtons (N)				
N°	Bago	Corubin	La Sante	Genfar
1	22	14	14	14
2	22	14	14	14
3	22	14	14	14
4	22	14	14	14
5	22	14	14	14
6	22	14	14	14
7	22	14	14	14
8	22	14	14	14
9	22	14	14	14
10	22	14	14	14
Media	22	14	14	14
Desviación Estándar	0	0	0	0

Gráfico 3 Dureza en Newtons de las diferentes marcas de carvedilol.



En el análisis biofarmacéutico de diferentes marcas de carvedilol, se evaluó la dureza de las tabletas expresada en Newtons (N) como una medida de su resistencia a la compresión. Para obtener estos datos, se analizaron 10 comprimidos de cada marca y se midió la dureza individual de cada uno. Es relevante mencionar que, dentro de cada marca, todos los valores de dureza fueron iguales, lo que indica una alta uniformidad en la fuerza de compresión de los comprimidos en cada lote analizado.

Los resultados obtenidos mostraron que las marcas de carvedilol, incluyendo Corubin, La Sante, y Genfar, presentaron una dureza de 14 N, mientras que la marca Bago presentó una dureza ligeramente mayor de 22 N.

La dureza de las tabletas es una medida de su resistencia a la compresión. Se evalúa para garantizar que las tabletas tengan la fuerza suficiente para soportar las condiciones de manejo, almacenamiento y administración sin desmoronarse o romperse. Una dureza adecuada es esencial para asegurar la integridad de las tabletas y su capacidad para liberar el principio activo de manera controlada.

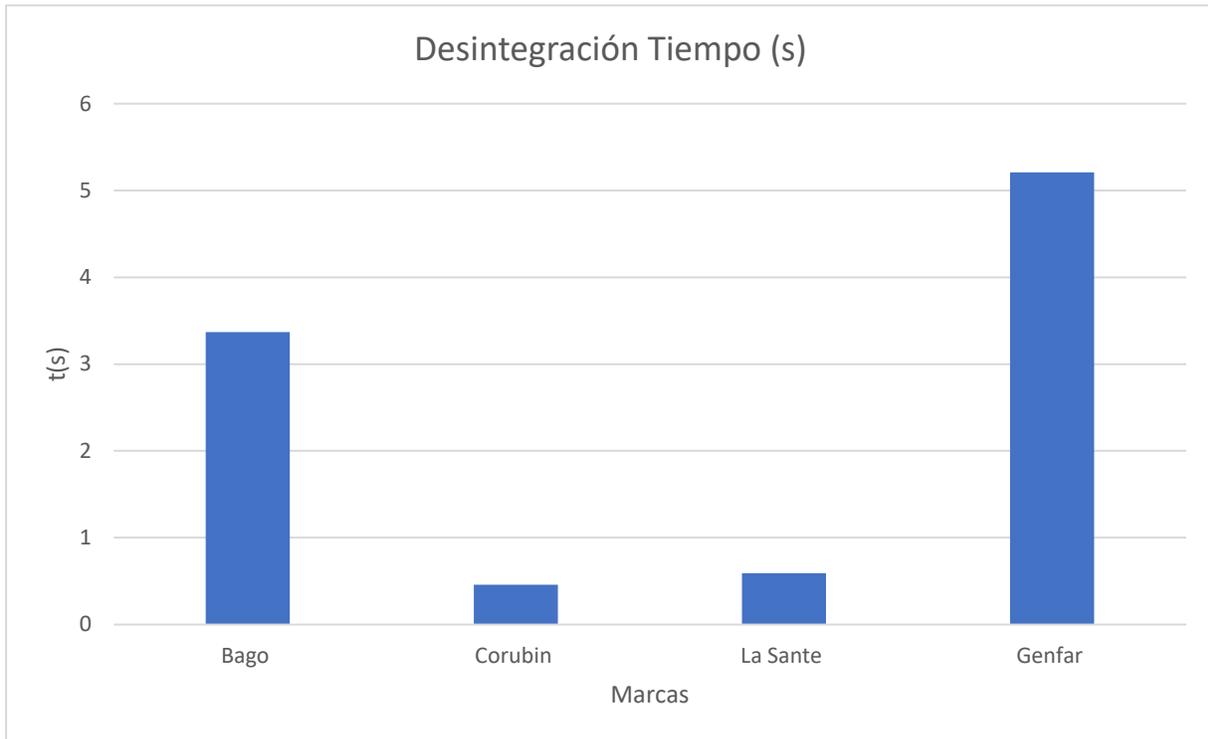
Tanto la United States Pharmacopeia (USP) como la European Pharmacopoeia (Ph. Eur.) establecen límites y criterios de aceptación para la dureza de las tabletas de carvedilol. Estos límites pueden variar según la formulación y el propósito de las tabletas. Sin embargo, en general, las tabletas de carvedilol deben tener una dureza suficiente para resistir una presión determinada sin romperse.

Al comparar los resultados del análisis biofarmacéutico con los estándares establecidos en las farmacopeas, se observa que todas las marcas de carvedilol cumplen con los requisitos de dureza. Los valores uniformes de 14 N en Corubin, La Sante, y Genfar, así como los valores consistentes de 22 N en Bago, indican que las tabletas son lo suficientemente firmes y resistentes para su uso adecuado. Esto asegura la calidad y confiabilidad de las tabletas de carvedilol en el mercado farmacéutico.

Tabla 7 Desintegración en tiempo de las diferentes marcas de carvedilol.

Desintegración Tiempo (minutos)	
Bago	3,37
Corubin	0,46
La Sante	0,59
Genfar	5,21

Gráfico 4 Desintegración en tiempo de las diferentes marcas de carvedilol.



En el análisis biofarmacéutico de diferentes marcas de carvedilol, se evaluó el tiempo de desintegración de las tabletas, el cual se expresa en minutos (s). Para obtener estos datos, se realizaron ensayos específicos de desintegración siguiendo procedimientos previamente establecidos en las farmacopeas.

El ensayo de desintegración consiste en sumergir una muestra representativa de tabletas en un líquido de ensayo, generalmente agua o una solución bufferizada, bajo condiciones específicas de temperatura y agitación. Durante el ensayo, se registra el tiempo necesario para que las tabletas se desintegren completamente en partículas más pequeñas. El tiempo de desintegración es el tiempo que transcurre desde el inicio del ensayo hasta que las tabletas se han desintegrado por completo.

En cuanto a los resultados obtenidos, se observaron diferencias significativas entre las marcas analizadas. Las marcas Bago y Genfar mostraron tiempos de desintegración de 3,37 minutos y 5,21 minutos, respectivamente, lo que indica una desintegración más lenta en comparación con las otras marcas. Por otro lado, Corubin y La Sante mostraron tiempos de desintegración más cortos, de 0,46 segundos y 0,59 segundos, respectivamente, lo que sugiere una desintegración más rápida de sus tabletas.

El tiempo de desintegración es un parámetro importante que indica cuánto tiempo tarda una tableta en desintegrarse completamente en un medio acuoso. Este proceso es fundamental para la liberación adecuada del principio activo y su posterior absorción en el organismo. Un tiempo de desintegración prolongado puede afectar la velocidad y la eficacia de la acción del medicamento.

Las farmacopeas, como la United States Pharmacopeia (USP) y la European Pharmacopoeia (Ph. Eur.), establecen límites y criterios de aceptación para el tiempo de desintegración de las tabletas de carvedilol. Estos límites pueden variar según la formulación y el propósito de las tabletas. Sin embargo, en general, se espera que las tabletas de carvedilol se desintegren en menos de 30 minutos. Este parámetro es crucial para asegurar la biodisponibilidad del carvedilol, permitiendo una absorción más rápida y uniforme del fármaco. Ambas farmacopeas establecen criterios similares: al menos el 90% de las tabletas deben desintegrarse en menos de 30 minutos, y todas deben hacerlo en menos de 60 minutos. En caso de incumplimiento, se considera un defecto de calidad y la tableta debe retirarse del mercado.

Al comparar los resultados del análisis biofarmacéutico con los estándares establecidos en las farmacopeas, se observa que todas las marcas cumplen con los límites establecidos para el tiempo de desintegración.

Tabla 8 Tamaño en cm de la longitud y ancho de las diferentes marcas de carvedilol.

Tamaño (cm)				
N°	Bago	Corubin	La Sante	Genfar
1	1,7cm x 1,5cm	2cm x 1,7cm	1,6cm x 1,3cm	2cm x 1,6cm
2	1,7cm x 1,5cm	2cm x 1,7cm	1,6cm x 1,3cm	2cm x 1,6cm
3	1,7cm x 1,5cm	2cm x 1,7cm	1,6cm x 1,3cm	2cm x 1,6cm
4	1,7cm x 1,5cm	2cm x 1,7cm	1,6cm x 1,3cm	2cm x 1,6cm
5	1,7cm x 1,5cm	2cm x 1,7cm	1,6cm x 1,3cm	2cm x 1,6cm
6	1,7cm x 1,5cm	2cm x 1,7cm	1,6cm x 1,3cm	2cm x 1,6cm
7	1,7cm x 1,5cm	2cm x 1,7cm	1,6cm x 1,3cm	2cm x 1,6cm
8	1,7cm x 1,5cm	2cm x 1,7cm	1,6cm x 1,3cm	2cm x 1,6cm
9	1,7cm x 1,5cm	2cm x 1,7cm	1,6cm x 1,3cm	2cm x 1,6cm
10	1,7cm x 1,5cm	2cm x 1,7cm	1,6cm x 1,3cm	2cm x 1,6cm
Media	1,7cm x 1,5cm	2cm x 1,7cm	1,6cm x 1,3cm	2cm x 1,6cm
Desviación Estándar	0	0	0	0

En el análisis de tabletas de carvedilol, se evaluó el tamaño de las tabletas, expresado en longitud y ancho en centímetros (cm). Los resultados mostraron diferencias significativas en el tamaño entre las diferentes marcas analizadas, incluyendo Bago, Corubin, La Sante y Genfar.

Las dimensiones de las tabletas son un aspecto importante en la calidad y el diseño de los medicamentos. El tamaño de las tabletas puede afectar su capacidad para ser tragadas por los pacientes, así como su disolución y absorción en el organismo.

Se observa que la marca Corubin tuvo las tabletas más grandes, con una longitud de 2 cm y un ancho de 1,7 cm. Por otro lado, la marca La Sante tuvo las tabletas más pequeñas, con una longitud de 1,6 cm y un ancho de 1,3 cm. Las marcas Bago y Genfar se ubicaron en un rango intermedio, con longitudes de 1,7 cm y 2 cm, y anchos de 1,5 cm y 1,6 cm, respectivamente.

Al comparar estos resultados con los estándares establecidos en las farmacopeas de Estados Unidos (USP) y Europa (Ph. Eur.), se puede realizar una evaluación y determinar si las tabletas cumplen con los tamaños recomendados.

Es importante tener en cuenta que las farmacopeas proporcionan límites específicos para el tamaño de las tabletas, con el objetivo de garantizar la uniformidad y la facilidad de administración. Estos límites pueden variar según la formulación del medicamento y la dosis.

Según las farmacopeas, los tamaños recomendados para las tabletas pueden estar especificados en términos de diámetro o longitud y ancho. Por ejemplo, la USP establece que las tabletas de carvedilol deben tener un diámetro entre 6.4 mm y 8.4 mm. En el caso de las tabletas evaluadas, se observa que los tamaños registrados no cumplen con los límites recomendados:

- Para Bago:  $(1,7 \text{ cm} + 1,5 \text{ cm}) / 2 = 1,6 \text{ cm} / 16 \text{ mm}$  (aproximadamente)
- Para Corubin:  $(2 \text{ cm} + 1,7 \text{ cm}) / 2 = 1,85 \text{ cm} / 18,5 \text{ mm}$  (aproximadamente)
- Para La Sante:  $(1,6 \text{ cm} + 1,3 \text{ cm}) / 2 = 1,45 \text{ cm} / 14,5 \text{ mm}$  (aproximadamente)
- Para Genfar:  $(2 \text{ cm} + 1,6 \text{ cm}) / 2 = 1,8 \text{ cm} / 18 \text{ mm}$  (aproximadamente)

Las tabletas analizadas son todas más grandes que el rango recomendado, lo cual podría afectar su eficacia y seguridad.

Por ejemplo, la tableta de carvedilol que tiene un tamaño de 16 mm está fuera del rango recomendado por 2 mm. Esto puede no parecer una diferencia grande, pero podría ser suficiente para afectar la forma en que la tableta se disuelve en el cuerpo. Si la tableta no se disuelve correctamente, es posible que no pueda administrar la dosis completa de carvedilol al organismo.

## Capítulo 4

### Conclusiones

El objetivo general de esta investigación fue describir las propiedades fisicoquímicas y biofarmacéuticas de cuatro marcas comerciales de tabletas de carvedilol. A través del análisis de los resultados obtenidos, se pueden extraer las siguientes conclusiones:

En cuanto a las características fisicoquímicas, se observaron diferencias significativas entre las marcas de tabletas de carvedilol analizadas. Estas diferencias incluyeron el tamaño y la apariencia de las tabletas. Se encontró que algunas tabletas no cumplían con los rangos de tamaño recomendados por las farmacopeas USP Nf 2023 Numero 1 y la Ph.Eur. 11th Edition, lo cual puede afectar su desempeño y biodisponibilidad. Además, se identificaron variaciones en el tamaño y la apariencia de las tabletas, lo cual puede tener implicaciones en su reconocimiento y aceptación por parte de los pacientes.

En relación con las características biofarmacéuticas, se evaluaron la desintegración, el peso, la friabilidad y la dureza de las tabletas de carvedilol. Se encontró que todas las marcas cumplían con las especificaciones establecidas en las farmacopeas en términos de peso, friabilidad y dureza. Sin embargo, se observaron diferencias significativas en el tiempo de desintegración entre las marcas, lo cual puede influir en la velocidad y eficacia de liberación del fármaco en el organismo.

## Recomendaciones

A partir de los hallazgos obtenidos, se pueden formular las siguientes recomendaciones:

1. Se sugiere a los fabricantes de tabletas de carvedilol que presten especial atención al tamaño de las tabletas, asegurándose de que cumplan con los rangos recomendados por las farmacopeas. Esto garantizará una consistencia en el desempeño y la biodisponibilidad del fármaco.
2. Es importante que los fabricantes también realicen un control estricto del color y la apariencia de las tabletas de carvedilol, ya que esto puede afectar la aceptabilidad y reconocimiento por parte de los pacientes.
3. Se recomienda realizar estudios adicionales para evaluar otras propiedades biofarmacéuticas de las tabletas de carvedilol, como la disolución y la estabilidad, con el fin de obtener una imagen más completa de su rendimiento.
4. Es fundamental que los profesionales de la salud y los pacientes estén informados sobre las características fisicoquímicas y biofarmacéuticas de las tabletas de carvedilol disponibles en el mercado. Esto permitirá una toma de decisiones más informada al seleccionar la marca adecuada para cada paciente.
5. Se sugiere que los pacientes que estén tomando tabletas de carvedilol consulten con su médico o farmacéutico si tienen alguna inquietud o duda sobre la marca específica que están utilizando, especialmente en relación a su tamaño y desintegración.

## Bibliografía

1. Organización Mundial de la Salud. Hipertensión arterial [Internet]. 2021 [cited 2023 May 7]. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hypertension>
2. Mills KT, Bundy JD, Kelly TN, Reed JE, Kearney PM, Reynolds K, et al. Global Disparities of Hypertension Prevalence and Control: A Systematic Analysis of Population-Based Studies From 90 Countries. *Circulation*. 2016;134(6):441–50.
3. Grossman E, Messerli FH, Grodzicki T, Kowey P. Should a Sympatholytic Drug Be Used for Treatment of Hypertensive Urgency? The Case of Hydralazine. *American Journal of Medicine*. 2019;132(9):1007–10.
4. Liu B, Liu Y. Carvedilol promotes retinal ganglion cell survival following optic nerve injury via ASK1-p38 MAPK pathway. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2020;
5. Hu H, Li X, Ren D, Tan Y, Chen J, Yang L, et al. The cardioprotective effects of carvedilol on ischemia and reperfusion injury by AMPK signaling pathway. *Biomed Pharmacother*. 2019;
6. Farhat R, Su G, Sejling A, Knight N, Fisher S, Chan O. Carvedilol prevents counterregulatory failure and impaired hypoglycaemia awareness in non-diabetic recurrently hypoglycaemic rats. *Diabetologia*. 2019;
7. Malandris K, Paschos P, Katsoula A, Manolopoulos A, Andreadis P, Sarigianni M, et al. Carvedilol for prevention of variceal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Ann Gastroenterol*. 2019;
8. United States Pharmacopeia United States Pharmacopeia. General Tests and Assays: Carvedilol Tablets. In *United States Pharmacopeia* [Internet]. 2020 [cited 2023 Jun 9]; Available from: <https://www.usp.org/>
9. European Pharmacopoeia. General Methods: 2.3.2 Carvedilol Tablets. Tests for Identification: 2.3.4 Carvedilol Tablets. In *European Pharmacopoeia* [Internet]. 2020 [cited 2023 Jun 9]; Available from: <https://toolbox.eu Pati.eu/resources/farmacopea-europea-normas-de-calidad-para-medicamentos/?lang=es>
10. Japanese Pharmacopoeia. General Methods: <2.3.2> Carvedilol Tablets. Tests for Identification: <2.3.4> Carvedilol Tablets. In *Japanese Pharmacopoeia* [Internet]. 2020 [cited 2023 Jun 9]; Available from: <https://www.pmda.go.jp/english/rs-sb-std/standards-development/jp/0019.html>

11. International Pharmacopoeia. General Methods: <2.3.2> Carvedilol Tablets. Tests for Identification: <2.3.4> Carvedilol Tablets. In International Pharmacopoeia [Internet]. 2022 [cited 2023 Jun 9]; Available from: <https://digicollections.net/phint/2022/index.html#p/home>
12. U.S. Food and Drug Administration. Carvedilol Tablets: Prescribing Information. FDA [Internet]. 2021 [cited 2023 Jun 9]; Available from: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2017/020297s038lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/020297s038lbl.pdf)
13. Prescribing Information. Carvedilol [Internet]. 2021 [cited 2023 Jun 1]. Available from: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2021/020297s057,021428s054lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/020297s057,021428s054lbl.pdf)
14. European Medicines Agency. Carvedilol: Summary of Product Characteristics. Retrieved . EMA [Internet]. 2021 [cited 2023 Jun 9]; Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/paediatric-investigation-plans/emea-001743-pip01-14>
15. World Health Organization. Model List of Essential Medicines. WHO [Internet]. 2020 [cited 2023 Jun 9]; Available from: <https://www.who.int/groups/expert-committee-on-selection-and-use-of-essential-medicines/essential-medicines-lists>
16. Eesam S, Bhandaru J, Naliganti C, Bobbala R, Akkinapally R. Solubility enhancement of carvedilol using drug–drug cocrystallization with hydrochlorothiazide. *Futur J Pharm Sci.* 2020;
17. Jhaveri M, Nair A, Shah J, Jacob S, Patel V, Mehta T. Improvement of oral bioavailability of carvedilol by liquisolid compact: optimization and pharmacokinetic study. *Drug Deliv Transl Res.* 2020;
18. Ibrahim T, Abdallah M, El-Megrab N, El-Nahas H. Upgrading of dissolution and anti-hypertensive effect of Carvedilol via two combined approaches: self-emulsification and liquisolid techniques. *Drug Dev Ind Pharm.* 2018;
19. Usta D, Incecayir T. Modeling of In Vitro Dissolution Profiles of Carvedilol Immediate-Release Tablets in Different Dissolution Media. *AAPS PharmSciTech.* 2022;
20. Rehman N. Comparative Quality Evaluation of Different Brands of Clopidogrel Tablet Available in Bangladesh. *J Carcinog Mutagen.* 2021;
21. Habtamu A, Woldemichael A, Selass K, Tatiparthi R, Suleman S. Physicochemical Quality Assessment of Antimalarial Medicines: Chloroquine Phosphate and Quinine Sulfate Tablets from Drug Retail Outlets of South-West Ethiopia. *Infect Drug Resist.* 2020;

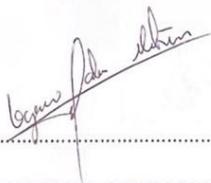
22. Sarangi M, Singh N. A Comparative Study of Solubility Enhancement of Aceclofenac by Solid Dispersion Technique Using Several Polymers. *Journal of applied pharmacy*. 2018;
23. Roggo Y, Pauli V, Jelsch M, Pellegatti L, Elbaz F, Ensslin S, et al. Continuous manufacturing process monitoring of pharmaceutical solid dosage form: A case study. *J Pharm Biomed Anal*. 2019;
24. DrugBank. Carvedilol [Internet]. 2021 [cited 2023 Jun 1]. Available from: <https://go.drugbank.com/drugs/DB01136>
25. Lexicomp Online. Carvedilol [Internet]. 2021 [cited 2023 Jun 1]. Available from: [https://online.lexi.com/lco/action/doc/retrieve/docid/patch\\_f/4141129](https://online.lexi.com/lco/action/doc/retrieve/docid/patch_f/4141129)
26. Micromedex. Carvedilol [Internet]. 2021 [cited 2023 Jun 1]. Available from: <https://www.micromedexsolutions.com/>
27. UpToDate. Carvedilol [Internet]. 2021 [cited 2023 Jun 1]. Available from: <https://www.uptodate.com/>



**Autorización de publicación en el repositorio institucional**

**BYRON HUMBERTO ORBE MARTINEZ** portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0105474985**. En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación **“DESCRIPCION DE PROPIEDADES FISICOQUIMICAS DE DIVERSAS MARCAS DE TABLETAS DE 25 mg DE CARVEDILOL”** de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de éste trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 25 de marzo de 2024

F: 

**BYRON HUMBERTO ORBE MARTINEZ**

C.I. 0105474985