



# UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

ESTUDIO DE BIOEQUIVALENCIA DE LOS MEDICAMENTOS  
ANTIHIPERTENSIVOS MULTIFUENTES COMPARADOS CON EL  
MEDICAMENTO INNOVADOR PARA LA DEMOSTRACIÓN DE SU  
EQUIVALENCIA TERAPÉUTICA

AREVALO CUCALON NEL ESTANISLAO  
BIOQUÍMICO FARMACÉUTICO

MACHALA  
2021



# UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

ESTUDIO DE BIOEQUIVALENCIA DE LOS MEDICAMENTOS  
ANTIHIPERTENSIVOS MULTIFUENTES COMPARADOS CON EL  
MEDICAMENTO INNOVADOR PARA LA DEMOSTRACIÓN DE  
SU EQUIVALENCIA

AREVALO CUCALON NEL ESTANISLAO  
BIOQUÍMICO FARMACÉUTICO

MACHALA  
2021



# UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

EXAMEN COMPLEXIVO

ESTUDIO DE BIOEQUIVALENCIA DE LOS MEDICAMENTOS  
ANTIHIPERTENSIVOS MULTIFUENTES COMPARADOS CON EL MEDICAMENTO  
INNOVADOR PARA LA DEMOSTRACIÓN DE SU EQUIVALENCIA TERAPÉUTICA

AREVALO CUCALON NEL ESTANISLAO  
BIOQUÍMICO FARMACÉUTICO

DUTAN TORRES FAUSTO BALDEMAR

MACHALA, 26 DE ABRIL DE 2021

MACHALA  
26 de abril de 2021

# Bioequivalencia medicamentos antihipertensivos

*por* Nel Estanislao Arévalo Cucalón

---

**Fecha de entrega:** 16-abr-2021 01:01p.m. (UTC-0500)

**Identificador de la entrega:** 1561175341

**Nombre del archivo:** AREVALO\_CUCALON\_NEL\_ESTANISLAO\_PT-141220\_5.docx (34.47K)

**Total de palabras:** 3371

**Total de caracteres:** 19500

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

El que suscribe, AREVALO CUCALON NEL ESTANISLAO, en calidad de autor del siguiente trabajo escrito titulado ESTUDIO DE BIOEQUIVALENCIA DE LOS MEDICAMENTOS ANTIHIPERTENSIVOS MULTIFUENTES COMPARADOS CON EL MEDICAMENTO INNOVADOR PARA LA DEMOSTRACIÓN DE SU EQUIVALENCIA TERAPÉUTICA, otorga a la Universidad Técnica de Machala, de forma gratuita y no exclusiva, los derechos de reproducción, distribución y comunicación pública de la obra, que constituye un trabajo de autoría propia, sobre la cual tiene potestad para otorgar los derechos contenidos en esta licencia.

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

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

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

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

Machala, 26 de abril de 2021

Nel Arevalo B.

AREVALO CUCALON NEL ESTANISLAO  
0705353472

## RESUMEN

La hipertensión arterial es una patología prevalente a nivel mundial que afecta especialmente a los adultos mayores, por lo que se ha empleado el uso de fármacos antihipertensivos como tratamiento, mismos que deben ser seguros y eficaces para su prescripción y dispensación.

Los medicamentos antihipertensivos genéricos tienen una comercialización de gran magnitud debido a su precio económico en comparación con un innovador. Pues la demanda de pacientes que necesitan adquirirlos constantemente los coloca entre uno de los primeros en dispensación. Sin embargo, los fármacos genéricos tienen el mismo principio activo que los comerciales, pero solo algunos están exentos de los estudios *in-vivo* que demuestren su acción terapéutica.

El presente trabajo tiene como objetivo determinar la bioequivalencia de medicamentos antihipertensivos genéricos en comparación con los innovadores para demostrar su intercambiabilidad, empleando una metodología descriptiva correlacional, mediante revisión bibliográfica.

Distintos autores han determinado la bioequivalencia de medicamentos antihipertensivos, demostrando mediante ensayos de disolución y factor de similitud que el atenolol genérico posee comportamientos similares a su comercial. Por otro lado, en los medicamentos amlodipino y carvedilol se han realizado análisis *in-vivo*, donde ambas tabletas fueron correctamente toleradas por los voluntarios que participaron en los estudios. Mientras tanto, en los análisis realizados a tabletas de enalapril se puede observar que en los perfiles de disolución variaron los valores, y por ende, su  $f_2$  fue  $<50$ .

En conclusión, los medicamentos genéricos atenolol, amlodipino y carvedilol demostraron ser bioequivalentes con su comercial. Mientras que, el enalapril multifuente no fue bioequivalente con su innovador Enalten.

**Palabras claves:** antihipertensivos, bioequivalencia, perfil de disolución.

## **ABSTRACT**

Hypertension is a prevalent pathology worldwide that especially affects older adults, for which the use of antihypertensive drugs has been used as treatment, which must be safe and effective for their prescription and dispensing.

Generic antihypertensive drugs are widely marketed due to their inexpensive price compared to an innovative one. Because the demand of patients who need to acquire them constantly places them among one of the first in dispensation. However, generic drugs have the same active ingredient as commercial drugs, but only some are exempt from in-vivo studies that demonstrate their therapeutic action.

The present work aims to determine the bioequivalence of generic antihypertensive drugs in comparison with the innovative ones to demonstrate their interchangeability, using a correlational descriptive methodology, through bibliographic review.

Different authors have determined the bioequivalence of antihypertensive drugs, demonstrating through dissolution and similarity factor tests that generic atenolol has behaviors similar to its commercial ones. On the other hand, in-vivo analyzes have been performed for the drugs amlodipine and carvedilol, where both tablets were correctly tolerated by the volunteers who participated in the studies. Meanwhile, in the analyzes carried out on enalapril tablets, it can be observed that the dissolution profiles varied, and therefore, their  $f_2$  was  $<50$ .

In conclusion, the generic and commercial drugs atenolol, amlodipine, and carvedilol were shown to be bioequivalent. Whereas, multi-source enalapril was not bioequivalent with its innovative Enalten.

**KEY WORDS:** antihypertensives, bioequivalence, dissolution profile.

## ÍNDICE

<b>INTRODUCCIÓN</b>	<b>5</b>
1.1 Objetivo general	6
<b>DESARROLLO</b>	<b>6</b>
2.1 Medicamento multifuente	6
2.2 Medicamento innovador	6
2.3 Bioequivalencia	7
2.4 Biodisponibilidad	7
2.4.1 Biodisponibilidad relativa	7
2.5 Equivalencia terapéutica	7
2.6 Bioexención	7
2.6.1 Perfil de disolución	8
2.6.2 Factores f1 y f2	8
2.7 Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB)	8
2.8 Medicamentos antihipertensivos	9
2.8.1 Amlodipino	9
2.8.2 Atenolol	9
2.8.3 Enalapril	9
2.8.4 Carvedilol	10
2.9 Caso práctico	10
2.9.1 Pregunta por resolver	10
2.10 Análisis de artículos científicos	10
2.11 Tabla de resultados	12
<b>CONCLUSIÓN</b>	<b>14</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>15</b>



## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b> Sistema de clasificación Biofarmacéutica	8
<b>Tabla 2.</b> Factor de similitud de medicamentos antihipertensivos	13
<b>Tabla 3.</b> Bioequivalencia y Biodisponibilidad de medicamentos antihipertensivos	13
<b>Tabla 4.</b> Sistema de Clasificación Biofarmacéutica y bioequivalencia	14

## 1. INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial (HTA) se podría definir como un síndrome cardiovascular o una enfermedad crónica no transmisible, que a lo largo de los años se ha considerado como el mayor factor de riesgo para adquirir nuevas enfermedades.<sup>1</sup> Así mismo, la hipertensión arterial afecta sobre todo a los adultos mayores, dándole una tasa de mortalidad muy alta, por ello, el uso de medicamentos antihipertensivos para tratar la enfermedad se hace cada vez mayor, teniendo así, una alta demanda para conseguir dichos medicamentos.<sup>2</sup> La Organización Mundial de la Salud (OMS) indica que dentro del continente americano se ha incrementado la incidencia de padecer esta enfermedad y se estima que seguirá en aumento con el pasar de los años.<sup>3</sup>

Los medicamentos antihipertensivos a lo largo de años han dado respuesta a las necesidades para controlar y mantener daños colaterales provocados por la hipertensión arterial, estos medicamentos antes de su comercialización pasan por una serie de procesos investigativos y certificaciones como: estudios de bioequivalencia, biodisponibilidad, perfil de disolución, control de buenas prácticas de manufactura y calidad, entre otros.<sup>3</sup>

La bioequivalencia de los medicamentos son estudios basados en la comparación una formulación genérica con una innovadora, dando como resultado una similitud en su biodisponibilidad de liberación-disolución *in vivo e in vitro*, en la velocidad de absorción del principio activo que llega hasta el torrente sanguíneo, y por lo consiguiente, las dos formulaciones tendrían una equivalencia terapéutica, además de ello, se realizaría un estudio de sus perfiles de disolución, ya que esta es una de las mejores opciones para su determinación.<sup>4</sup>

Los medicamentos genéricos o multifuentes, tienen características y propiedades fisicoquímicas similares a un medicamento de referencia o innovador, por lo cual, estos no necesitan tener una patente aprobada para comercializarse. Pues el medicamento multifuente a comparación con el medicamento de referencia debe tener una misma composición tanto en su parte cualitativa como cuantitativa.<sup>4</sup>

El uso de medicamentos genéricos o multifuentes en el Ecuador se ha incrementado ya que tiene una mayor accesibilidad en relación con su precio con otros medicamentos de marca, dando lugar a que en el país la producción de dichos medicamentos sea de alrededor del 20%

y su uso sea obligatorio al prescribirlo como primera opción en el sistema de salud pública a nivel nacional.<sup>5</sup>

La alta demanda de medicamentos genéricos que son usados para la hipertensión arterial requiere de estudios de bioequivalencia para demostrar su eficacia, calidad y acción farmacológica, la importancia de realizar estos estudios es demostrar que los medicamentos genéricos o multifuentes tengan una equivalencia terapéutica, para lograr tener alternativas que sean intercambiables con los de marca.<sup>5</sup>

### **1.1 Objetivo general**

Determinar la bioequivalencia de los medicamentos antihipertensivos multifuentes amlodipino, atenolol, enalapril y carvedilol, comparado con el innovador, mediante una revisión bibliográfica de artículos científicos para la demostración de su equivalencia terapéutica.

## **2. DESARROLLO**

### **2.1 Medicamento multifuente**

También llamados medicamentos genéricos, son técnicamente iguales a los innovadores, tanto en su composición química, como en sus características fisicoquímicas, bioequivalencia, equivalencia terapéutica y farmacológica.<sup>6</sup> Cuando a un medicamento innovador se le termina su patente, la formulación puede ser usada por otros laboratorios para su fabricación, con la particularidad de que para ser comercializada debe tener la Denominación Común Internacional (DCI), en algunos países se los conoce como medicamentos multifuentes o medicamentos genéricos que son intercambiables.<sup>7</sup>

### **2.2 Medicamento innovador**

Este tipo de medicamento tiene una patente que puede durar aproximadamente 20 años, este beneficio ayuda a que la empresa tenga una exclusividad en su producción. Estos medicamentos innovadores se basan en el principio de que se descubre una nueva fórmula después de una serie de investigaciones, para luego ser comercializada, bajo estrictos parámetros de calidad.<sup>8</sup>

## **2.3 Bioequivalencia**

La bioequivalencia nos permite demostrar si un medicamento multifuente puede ser intercambiable con un medicamento innovador, ya que presentaría una igualdad o una ausencia significativa en sus equivalentes terapéuticos y biodisponibilidad, en un estudio realizado con las mismas condiciones.<sup>9</sup>

## **2.4 Biodisponibilidad**

Término farmacocinético que hace referencia a la fracción del 0 al 100% del fármaco administrado y su velocidad hasta llegar al tejido en donde actuará y concederá su efecto terapéutico.<sup>10</sup>

### **2.4.1 Biodisponibilidad relativa**

En los estudios de comparación de medicamentos genéricos e innovadores, se realizan estudios clínicos en plasma u orina, para cuantificar el principio activo y determinar los parámetros farmacocinéticos como Tiempo Máximo (TMAX), Concentración Máxima (CMAX) y Área Bajo la Curva (ABC).<sup>22</sup>

Los parámetros farmacocinéticos deben tener un rango de 80 – 125% en biodisponibilidad relativa para considerarse aceptables.<sup>22</sup>

## **2.5 Equivalencia terapéutica**

La equivalencia terapéutica nos ayuda a demostrar el comportamiento farmacocinético similar de dos principios activos en sus respectivas formulaciones, si son o no terapéuticamente equivalentes, si tienen el mismo efecto, si las características fisicoquímicas son semejantes, es decir poder determinar si un medicamento es intercambiable por otro.<sup>11</sup>

## **2.6 Bioexención**

Término empleado en medicamentos genéricos orales que tienen el mismo principio activo que el innovador, pero que han sido exentos de estudios *in-vivo*, y para demostrar su intercambiabilidad terapéutica es suficiente estudios de bioequivalencia *in-vitro* como el perfil de disolución.<sup>12</sup>

### 2.6.1 Perfil de disolución

Es un estudio muy empleado en el control de calidad de fármacos, ya que se determina la equivalencia farmacéutica de los mismos. Este parámetro realiza la comparación entre un medicamento problema para determinar su similitud en características farmacocinéticas con el innovador, esto mediante el cálculo de cantidad de fármaco disuelto en medios de distinto pH, y el factor de similitud (f2) que es el que determina esta propiedad.<sup>13</sup> Para muchos medicamentos multifuentes no se requiere un estudio *in vivo* debido a que el innovador se presenta como una referencia debido a los estudios realizados antes de comercializarse.<sup>14</sup>

### 2.6.2 Factores f1 y f2

El factor de diferencia (f1) es una medida que permite cuantificar el tanto por ciento de error que presenta la diferencia entre las curvas a cada tiempo.<sup>25</sup>

El factor de similitud (f2) es el cálculo porcentual de disolución de las curvas de dos fármacos que presentan de manera equivalente el principio activo, permitiendo su comparación.<sup>25</sup>

### 2.7 Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB)

Es un sistema de referencia que clasifica los principios activos según su solubilidad y permeabilidad. Al tomarse en cuenta la cinética de disolución de los medicamentos, el SCB considera la disolución, solubilidad y permeabilidad como factores principales del grado de absorción y la velocidad de las formas farmacéuticas sólidas orales.<sup>13</sup> Los principios activos se clasifican en:

**Tabla 1.** Sistema de clasificación Biofarmacéutica

Clasificación	Solubilidad	Permeabilidad
Clase I	Alta	Alta
Clase II	Baja	Alta
Clase III	Alta	Baja
Clase IV	Baja	Baja

**Fuente:** <sup>24</sup>

## **2.8 Medicamentos antihipertensivos**

Son medicamentos que se emplean para tratar personas con presión arterial alta y disminuir el riesgo cardiovascular en aquellos pacientes, la elección del fármaco y dosis por parte del médico tratante se basa en la información de antecedentes y características del paciente. Su mecanismo de acción es reducir la presión arterial, por consiguiente, pasan por una serie de estudios que demuestran un perfil adecuado de tolerabilidad y sean eficaces en su efecto.<sup>11</sup>

### **2.8.1 Amlodipino**

Utilizado como el medicamento antihipertensivo de primera elección, es un bloqueador de los canales de calcio, es una base débil con un pKa de 9.0 a 25 °C, en su biodisponibilidad (60% a 65%), con T máx. de 6 – 12 horas y una media de eliminación de 30 – 50 horas, se recomienda una dosis de 5 a 10 mg una vez al día.<sup>15</sup> Se encuentra en la clase I dentro del SCB, utilizado en el tratamiento de enfermedades de las arterias coronarias, como la hipertensión y la angina de pecho causadas por isquemia miocárdica.<sup>16</sup>

### **2.8.2 Atenolol**

Pertenece a grupo de los betabloqueantes, antagonista selector del receptor  $\beta_1$ , este medicamento surge como una alternativa de mayor eficacia que el propranolol, actuando como un ralentizador del corazón, su dosis diaria es de 100 mg<sup>9</sup> utilizado para tratar enfermedades cardiovasculares, agentes hipertensivos, también tiene un efecto de cardioprotector, en el sistema de clasificación biofarmacéutica (SCB) se le asignó en la clase III ya que sus propiedades fisicoquímicas en su estudio lo determina que tiene una alta solubilidad pero una baja permeabilidad.<sup>17</sup>

### **2.8.3 Enalapril**

Antihipertensivo es un medicamento que trata la hipertensión arterial, inhibiendo la enzima convertidora de la angiotensina con su dosis recomendada de 2.5 mg hasta máximo 20 mg dependiendo del peso del paciente. Ayuda también a la pérdida de potasio y evita la retención de líquidos.<sup>18</sup>

Es utilizado principalmente en la insuficiencia cardíaca crónica en los niños y adolescentes como tratamiento; su dosis es igual o menos a 1 mg, sujeto a los que el médico tratante prescriba.<sup>19</sup> En el sistema de clasificación biofarmacéutico (SCB) pertenece a la clase III, apto

para estudios de bioexención y que está sujeto a estudios *in vitro*, mediante su equivalencia terapéutica.<sup>11</sup>

#### **2.8.4 Carvedilol**

Bloqueante no selectivo de los receptores adrenérgicos  $\beta_1$  y  $\beta_2$ , es una base débil, tiene propiedades vasodilatadoras, utilizado tanto en su tratamiento como en su prevención de enfermedades cardiovasculares, tiene una dosis de 25 mg hasta 50 mg única al día, su biodisponibilidad es relativamente baja, en el SCB se encuentra en la clase II.<sup>20</sup>

Su administración es por vía oral y es metabolizada a nivel hepático, cuenta con una biodisponibilidad de hasta el 35% y su efecto terapéutico se logra 1 a 2 horas luego de su administración. Su eliminación se realiza por la bilis y heces, y un pequeño porcentaje por vía urinaria.<sup>20</sup>

### **2.9 Caso práctico**

La hipertensión arterial (HTA) es el factor de riesgo cardiovascular más prevalente y causa de muerte prematura a nivel mundial. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) la HTA provoca 7,5 millones de muertes al año, que equivale al 13% del total de defunciones que se producen a nivel mundial. Entre el año 1980 y 2008 la incidencia de HTA se incrementó en 310 millones. A nivel de regiones, África presenta la mayor proporción de incidencia de HTA (46%), seguido de América con el 35% (OMS, 2013). Se estima que para el año 2025 la prevalencia de esta enfermedad aumentará 60%, respecto al 2011 (Díaz, 2015). El uso de medicamentos es esencial para controlar y contener daños mayores derivados de la HTA; en países en desarrollo estos medicamentos genéricos juegan un rol primordial dado su bajo costo y accesibilidad.<sup>3</sup>

#### **2.9.1 Pregunta por resolver**

¿Los medicamentos antihipertensivos multifuentes tienen la misma biodisponibilidad que los medicamentos de referencia?

### **2.10 Análisis de artículos científicos**

Los medicamentos multifuentes están exentos de estudios de bioequivalencia *in-vivo* a diferencia de los innovadores, por lo que es importante realizar estudios *in-vitro* que

garanticen su eficacia terapéutica. Existe una amplia gama de fármacos antihipertensivos genéricos y comerciales, que han sido sometidos a distintos estudios de bioequivalencia.

En el estudio realizado por Liu, Y., y colaboradores (2017) se realizó un ensayo *in-vivo* en voluntarios masculinos adultos para determinar la bioequivalencia de los medicamentos carvedilol 25mg y Jin Luo 25mg empleando como método la espectrofotometría, ya que anteriormente se habían realizado pruebas de disolución, en donde el fármaco de referencia arrojó valores mayores de 80% en 30 minutos en medios de pH 1 y 4.5, y menos del 85% en pH 6.8. Por lo tanto, se determinó la concentración máxima en función del tiempo en donde se puede apreciar que ambas curvas presentan el mismo comportamiento, concluyendo así que, ambos fármacos son bioequivalentes, ya que fueron bien tolerados por los voluntarios.<sup>21</sup>

Paredes Rubí y colaboradores (2017) realizaron estudios de bioequivalencia de formulaciones orales de amlodipino besilato 10 mg y NORVAS 10mg., empleando los programas Phoenix/WinNonlin y SAS para obtener gráficas que determinaron la concentración máxima y tiempo de concentración. El estudio de bioequivalencia para estos parámetros farmacocinéticos se realizó empleado el intervalo de confianza, obteniendo su cumplimiento ya que se encontraban dentro del 80-125% y determinando que no existen diferencias significativas entre ambos medicamentos. Por lo tanto, los resultados promedios de  $t_{max}$  y  $C_{max}$  entre ambos medicamentos sugiere que sus concentraciones en el plasma, tiempo y velocidad de llegada son similares. Debido a que los intervalos límites permitidos en todos los parámetros fueron menores a 0.5, se concluyó que el amlodipino besilato 10 mg y el NORVAS 10 mg son bioequivalentes.<sup>22</sup>

El enalapril también es uno de los medicamentos antihipertensivos más empleados a nivel nacional, por lo que Pazmiño Erika (2018) realizó estudios de intercambiabilidad entre los genéricos de Nifa y MK y el comercial Enalten. En donde los comprimidos de enalapril 5mg innovadores demostraron un perfil de disolución promedio a 106.1317%, en el genérico Nifa los valores fueron de 102.6124%, y el multifuente MK arrojó un valor de 107.8949%, incluso mayor al comercial. Los resultados de los tres medicamentos demuestran que cumplen con lo establecido en la USP 39, ya que los valores alcanzan más del 85% en 30 minutos. Sin embargo en los valores de  $f_1$  y  $f_2$  fueron menores mayores a 15 y menores a 50 respectivamente, por lo que estos medicamentos no son intercambiables.<sup>23</sup>



Begum Rehana y colaboradores (2019) realizaron un estudio de equivalencia farmacéutica *in vitro* de dos tabletas genéricas de atenolol y una comercial de 50 mg disponibles en Bangladesh. Se realizó ensayos de dureza, friabilidad, desintegración y perfil de disolución, obteniendo resultados de 4.55 – 6.13, < 1%, 2 minutos y más del 80% en 10 minutos, respectivamente. Además, se obtuvieron valores de  $f_1 > 15$  y de  $f_2 > 50$  en las tres tabletas. Por lo tanto, se concluyó que las marcas genéricas de atenolol son bioequivalentes a la marca comercial Tenormin, y se infiere que también pueden poseer una biodisponibilidad similar y prescribirse indistintamente.<sup>17</sup>

Jung Helgi y colaborados (2020) determinaron la bioequivalencia *in-vitro* y la biodisponibilidad *in-vivo* de tabletas de amlodipino genéricas y comerciales, obteniendo resultados favorables. Para el primer estudio, se realizó el perfil de disolución en medios de pH 1.2, 4.5 y 6.8 empleando el método espectrofotométrico lineal, dando como resultado comportamientos similares con un coeficiente de variación <2. Posteriormente, 24 personas voluntarias (hombres y mujeres) fueron elegidas de manera aleatoria cruzada para administrarles dos tabletas de 5mg de amlodipino o NORVAS 5mg, de esta manera, se extrajo sus muestras sanguíneas antes y luego de las dosis, en lapsos de 1 a 144 horas. Ante los estudios realizados, se demostró que los fármacos de amlodipino multifuente e innovador son bioequivalentes.<sup>16</sup>

## **2.11 Tabla de resultados**

En los distintos artículos científicos se determinaron estudios de bioequivalencia y/o biodisponibilidad de cuatro medicamentos antihipertensivos, de donde se obtuvo los siguientes datos:

**Tabla 2.** Factor de similitud de medicamentos antihipertensivos

<b>Autor</b>	<b>Medicamento</b>	<b>Concentración</b>	<b>Factor de similitud (f2)</b>
Liu Y. 2017.	Carvedilol	25 mg	65.678
Paredes Rubí. 2017.	Amlodipino	10 mg	50.201
Pazmiño Erika. 2018	Enalapril	5 mg	24.651
Begum Rehana y colaboradores. 2019.	Atenolol	50 mg	64.74
Jung Helgi. 2020.	Amlodipino	5 mg	68.0

**Fuente:** <sup>16, 22, 21, 23</sup>

En la tabla 2 se puede observar que los fármacos atenolol, amlodipino y carvedilol si cumplen con la bioequivalencia *in vitro* debido a que el f2 establecido debe ser >50 -100; mientras que el enalapril obtuvo valores <50, por lo tanto, esos medicamentos no demostraron bioequivalencia.

**Tabla 3.** Biodisponibilidad de medicamentos antihipertensivos

<b>Autor</b>	<b>Medicamento</b>	<b>Tiempo máximo</b>	<b>Concentración máxima (ng/mL)</b>	<b>Área Bajo la Curva (ng.h)/mL)</b>
Liu Y. 2017.	Carvedilol multifuente	1.739	73.71	296.5
	Carvedilol innovador	1.674	78.93	303.4
Jung Helgi. 2020.	Amlodipino multifuente	1.345	80.1250	383.1
	Amlodipino innovador	1.300	84.2320	395.8

**Fuente:** <sup>16, 22, 21, 23</sup>

En la tabla 3 se demuestra que los medicamentos multifuente e innovador carvedilol son bioequivalentes. Así mismo, los medicamentos de amlodipino demostraron su bioequivalencia mediante la determinación de sus parámetros farmacocinéticos.

**Tabla 4.** Sistema de Clasificación Biofarmacéutica y Bioequivalencia.

Medicamento	SCB	Bioequivalencia	
		<i>in-vitro</i>	<i>in vivo</i>
Amlodipino	I	CUMPLE	CUMPLE
Carvedilol	II	CUMPLE	CUMPLE
Enalapril	III	NO CUMPLE	-
Atenolol	III	CUMPLE	-

**Fuente:** <sup>11, 24, 25, 26</sup>

En la tabla 4, se observa que los medicamentos atenolol y enalapril pertenecen a la clase III dentro de la Clasificación Biofarmacéutica de Medicamentos, mientras que el amlodipino y carvedilol corresponden a la clase I y II, respectivamente. Según el SCB, los medicamentos de clase I y III son considerados exentos de estudios de biodisponibilidad *in-vivo* debido a que su equivalencia terapéutica se puede comprobar mediante ensayos de tipo *in-vitro*.

### 3. CONCLUSIÓN

De los antihipertensivos estudiados se concluye que el fármaco genérico y comercial atenolol son bioequivalentes; mientras que los medicamentos amlodipino y carvedilol son bioequivalentes debido a los ensayos *in-vitro* e *in-vivo* realizados. Por último, el fármaco genérico enalapril no es bioequivalente con su innovador Enalten, debido a que su  $f_2$  no cumple con lo requerido en los ensayos de disolución.

#### 4. BIBLIOGRAFÍA

- (1) Cruz-cararzana, C. E.; García-carrazana, C. ARTÍCULO ORIGINAL Características Clínico-Epidemiológicas de Pacientes Hipertensos En Un Consultorio Médico de Santa Clara Clinical-Epidemiological Characteristics of Hypertensive Patients at a Family Doctor's Office in Santa Clara. **2020**, 3 (3), 1–6.
- (2) García-Falcón, D.; Lores-Delgado, D.; Dupotey-Varela, N. M.; Espino-Leyva, D. L. Atención Farmacéutica En Adultos Mayores Hipertensos. Una Experiencia En La Atención Primaria de Salud En Cuba TT - Pharmaceutical Care in Hypertensive Elderly. An Experience in Primary Health Care in Cuba. *Ars Pharm.* **2018**, 59 (2), 91–98.
- (3) Gamero, G.; Ocampo, P. Medicamentos Genéricos Antihipertensivos Con Requisitos Terapéuticos de Intercambiabilidad. **2019**, 7 (September), 408–412.
- (4) Segura Campos, L. A. Medicamentos Genéricos: Su Importancia Económica En Los Sistemas Públicos de Salud y La Necesidad de Estudios in Vitro Para Establecer Su Bioequivalencia. *Pensam. Actual* **2017**, 17 (28), 108. <https://doi.org/10.15517/pa.v17i28.29549>.
- (5) Acebo, M.; Quezada, A.; Rodríguez, J.; Menéndez, S.; Quijano, J. Industria Farmacéutica. Estudios Industriales. Orientación Estratégica Para La Toma de Decisiones. *Espae* **2018**, 39.
- (6) Aranda, M.; Rosasco, M. A. La Farmacia de Los Medicamentos Genéricos. *Rev. Colomb. Ciencias Químico-Farmacéuticas* **2019**, 48 (2), 357–371. <https://doi.org/10.15446/rcciquifa.v48n2.82714>.
- (7) Torres Serna, C.; Ángel Medina, J. C.; Klinger Torres, H. V.; Márquez Flórez, V.; Micolta Bejarano, J. M.; Sánchez Suescún, J. J. Medicamentos Genéricos, Percepción de Los Médicos. Cali-Colombia. *Rev. Cient. Cienc. Médica* **2018**, 21 (1), 40–49. <https://doi.org/10.51581/rccm.v21i1.91>.
- (8) Danza, Á.; López, M. Los Medicamentos de Alto Precio En Debate. *Rev. méd. Urug* **2020**, 36 (1), 1–5.
- (9) Ahmed, E.; Ibrahim, M.; Magbool, F. IN VITRO-IN VIVO BIO-EQUIVALENCE CORRELATION STUDY OF ATENOLOL, AND ITS BRANDS OF IMMEDIATE RELEASE TABLET UNDER. *Univers. J. Pharm. Res.* **2020**, No. August 2013. <https://doi.org/10.22270/ujpr.v5i1.360>.

- (10) Azcárate, M. Importancia de La Biodisponibilidad En El Proceso de Desarrollo de Medicamentos, Universidad de Quintana Roo, 2018.
- (11) Mendoza-Prillwitz, M.; Vásquez Bolaños, A.; Pérez Obregón, R. Equivalencia Terapéutica in Vitro de Tabletas de Enalapril Maleato 20 Mg de Producción Nacional. *Rev. cient.* **2020**.
- (12) M. Gil Paban. Conceptos Básicos de Farmacología. *Zaguan.Unizar.Es* **2014**, 157.
- (13) Martinez, R. M.; da Silva, J. F.; Jorge, L. R.; Ishikawa, R. L.; Novelli, A. P.; Cezar, T. L. C.; Georgetti, S. R.; Baracat, M. M.; Casagrande, R. Validation of Methodology for Assay, Pharmaceutical Equivalence, and Comparative Dissolution Profile for Tablets Containing Amlodipine Besylate. *J. Appl. Pharm. Sci.* **2019**, 9 (11), 93–100. <https://doi.org/10.7324/JAPS.2019.91112>.
- (14) Izutsu, K. ichi; Abe, Y.; Yoshida, H. Approaches to Supply Bioequivalent Oral Solid Pharmaceutical Formulations through the Lifecycles of Products: Four-Media Dissolution Monitoring Program in Japan. *J. Drug Deliv. Sci. Technol.* **2020**, 56 (November), 101378. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2019.101378>.
- (15) Oh, M. J.; Hwang, H. H.; Kim, H. G.; Lee, G. H.; Cho, Y. S.; Lee, S. Y.; Kang, S. Y.; Cho, K. H.; Lee, Y. Y.; Lee, Y. J.; Jang, C. G.; Lee, S. Y. Bioequivalence Study of a New Fixed-Dose Combination Tablet Containing S-Amlodipine Nicotinate and Olmesartan Medoxomil in Healthy Korean Male Subjects. *Clin. Ther.* **2017**, 39 (7), 1371–1379. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2017.05.355>.
- (16) Jung-Cook, H.; Mayet-Cruz, L.; Girard-Cuesy, M. E. Comparative in Vitro Dissolution and in Vivo Bioavailability of Commercial Amlodipine Tablets. *Trop. J. Pharm. Res.* **2018**, 17 (9), 1685–1691. <https://doi.org/10.4314/tjpr.v17i9.1>.
- (17) Begum, R.; Sultan, M. Z.; Chowdhury, J. A.; Amran, M. S. In Vitro Pharmaceutical Equivalence Study of Three Brands of Atenolol Tablets Available in Bangladesh. *Dhaka Univ. J. Pharm. Sci.* **2019**, 18 (1), 43–48. <https://doi.org/10.3329/dujps.v18i1.41426>.
- (18) Halder, Dhiman; Shubhasis, Dan; Pal, Murari Mohun; Biswas, Easha; Nilendra, Chatterjee; Pradipta, Sarkar; Halder, U. C. & T. K. P. LC – MS / MS Assay for Quantitation of Enalapril and Enalaprilat in Plasma for Bioequivalence Study in Indian Subjects. **2017**, 3.
- (19) Van Hecken, A.; Burckhardt, B. B.; Khalil, F.; de Hoon, J.; Klingmann, I.; Herbots, M.; Laeer, S.; Lagler, F. B.; Breitschütz, J. Relative Bioavailability of Enalapril Administered

- as Orodispersible Minitablets in Healthy Adults. *Clin. Pharmacol. Drug Dev.* **2020**, *9* (2), 203–213. <https://doi.org/10.1002/cpdd.728>.
- (20) Alves, J. M. V.; Prado, L. D.; Rocha, H. V. A. Dissolution Method Evaluation for Carvedilol Tablets. *Dissolution Technol.* **2020**, *27* (1), 30–35. <https://doi.org/10.14227/DT270120P30>.
- (21) Liu, Y.; Lu, C.; Chen, Q.; Wang, W.; Liu, G. Y.; Lu, X. P.; Zhang, M. Q.; Yu, C.; Jia, J. Y. Bioequivalence and Pharmacokinetic Evaluation of Two Tablet Formulations of Carvedilol 25-Mg: A Single-Dose, Randomized-Sequence, Open-Label, Two-Way Crossover Study in Healthy Chinese Male Volunteers. *Drug Res. (Stuttg)*. **2017**, *63* (2), 74–78. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1331768>.
- (22) Paredes, R.; Araujo, E.; López, C.; Salcedo, B. *Medicamento Bioequivalente*; 2017.
- (23) Pazmiño Tulcán, E. ESTABLECIMIENTO DE BIOEQUIVALENCIA IN VITRO A BASE DEL FACTOR F1 Y F2 DEL ANTIHIPERTENSIVO ENALAPRIL MALEATO COMERCIALIZADO EN ECUADOR, Universidad Central del Ecuador, 2018.
- (24) Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos. Sistema de Clasificación Biofarmacéutica Para Los Principios Activos Que Deben Presentar Estudios de Bioequivalencia de Acuerdo Con El Anexo Técnico 2 de La Resolución 1124 de 2016. *Invima* **2016**.
- (25) Miranda-Pérez de Alejo, C.; Fernández-Cervera, M.; Reyes-Naranjo, M.; Cabrera-Pérez, M. A. Aplicación Del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica Al Cuadro Básico de Medicamentos de Cuba: ¿bioequivalencia in Vivo o Disolución in Vitro? *Rev. OFIL-ILAPHAR* **2020**, *30* (4), 291–300.