



# UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

ESTUDIO COMPARATIVO DE LA CALIDAD BIOFARMACÉUTICA DE  
MEDICAMENTOS ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDES  
GENÉRICOS CON EL INNOVADOR

DE LA CRUZ CHULDE ARMANDO PAUL  
BIOQUÍMICO FARMACÉUTICO

MACHALA  
2021



# UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

ESTUDIO COMPARATIVO DE LA CALIDAD BIOFARMACÉUTICA  
DE MEDICAMENTOS ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDES  
GENÉRICOS CON EL INNOVADOR

DE LA CRUZ CHULDE ARMANDO PAUL  
BIOQUÍMICO FARMACÉUTICO

MACHALA  
2021



# UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

EXAMEN COMPLEXIVO

ESTUDIO COMPARATIVO DE LA CALIDAD BIOFARMACÉUTICA DE  
MEDICAMENTOS ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDES GENÉRICOS CON EL  
INNOVADOR

DE LA CRUZ CHULDE ARMANDO PAUL  
BIOQUÍMICO FARMACÉUTICO

DUTAN TORRES FAUSTO BALDEMAR

MACHALA, 20 DE SEPTIEMBRE DE 2021

MACHALA  
20 de septiembre de 2021

# ESTUDIO COMPARATIVO DE LA CALIDAD BIOFARMACÉUTICA DE MEDICAMENTOS ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDES GENÉRICOS CON EL INNOVADOR

*por* Armando Paul De La Cruz Chulde

---

**Fecha de entrega:** 04-ago-2021 12:23p.m. (UTC-0500)

**Identificador de la entrega:** 1627733720

**Nombre del archivo:** DE\_LA\_CRUZ\_CHULDE\_ARMANDO\_PAUL\_PT-170521\_EC\_6.docx (37.72K)

**Total de palabras:** 3667

**Total de caracteres:** 20922

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

El que suscribe, DE LA CRUZ CHULDE ARMANDO PAUL, en calidad de autor del siguiente trabajo escrito titulado ESTUDIO COMPARATIVO DE LA CALIDAD BIOFARMACÉUTICA DE MEDICAMENTOS ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDES GENÉRICOS CON EL INNOVADOR, 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, 20 de septiembre de 2021

DE LA CRUZ CHULDE ARMANDO PAUL  
0705958205

## RESUMEN

Medicamentos AINEs, o denominados antiinflamatorios no esteroideos, tienen actividad analgésica, antiinflamatoria y antipirética, que ayudan a combatir el dolor agudo y crónico en diversos tejidos del organismo. Se expenden varios antiinflamatorios en presentaciones farmacéuticas sólidas, de forma genérica o de marca, los cuales, son sometidos a ensayos para determinar si son seguros y eficaces al momento de ser administrados.

El objetivo del estudio, es el análisis de artículos científicos de diversos medicamentos antiinflamatorios, para conocer si cumplen con la calidad biofarmacéutica, en donde, se evaluaron parámetros de uniformidad de peso, dureza, friabilidad, tiempo de desintegración y valoración del principio activo, además, estudios de biodisponibilidad de manera *in vitro* mediante perfiles de disolución, e *in vivo* analizando tiempo máximo, máxima concentración y área bajo la curva entre el medicamento de referencia y el de prueba, cuyos valores son comparados para determinar su equivalencia terapéutica.

Los resultados obtenidos, demostraron que, en los ensayos *in vitro*, la marca C de diclofenaco, las marcas E, D y H de ibuprofeno y las marcas A, D, E y F de naproxeno, cumplieron con los parámetros de calidad biofarmacéutica con el medicamento de referencia respectivamente. Y finalmente en los ensayos *in vivo*, todos los medicamentos evaluados cumplieron con los parámetros farmacocinéticos, para ser considerados como bioequivalentes con el de referencia.

En conclusión, los estudios de calidad biofarmacéutica nos permiten determinar la bioequivalencia de los medicamentos, con ello, se garantiza su seguridad, eficacia y efectividad al ser administrados por los pacientes.

**Palabras clave:** Antiinflamatorios no esteroideos, bioequivalencia, calidad biofarmacéutica, biodisponibilidad, medicamento genérico.

## ABSTRACT

NSAIDs, or so-called non-steroidal antiinflammatory drugs, have analgesic, antiinflammatory and antipyretic activity, which help fight acute and chronic pain in various tissues of the body. Several anti inflammatories are sold isolid pharmaceutical presentations, generic or brand name, which are subjected to tests to determine if they are safe and effective at the time of being administered.

The objective of the study us the analysis of scientific articles of various inflammatory drugs, to know if they comply with biopharmaceutical quality, where parameters of uniformity weight, hardness, friability, disintegration time and active ingredient assessment in addition bioavailability studies *in vitro* using, dissolution profiles, and *in vivo* by analyzing maximum time, maximum concentration and area under the curve, between, the reference drug and the test drug, whose values are compared to determine their therapeutic equivalence.

The results obtained showed that in the *in vitro* studies, brand C of diclofenac, brands E, D, and H of ibuprofen and brands A, D, E and F of naproxen, met the biopharmaceutical quality parameters with the reference medicine respectively. And finally, in the in vivo studies, all the evaluated drugs complied with the pharmacokinetic parameters, to be considered as bioequivalence with the reference one.

In conclusion, biopharmaceutical quality studies allow us to determine the bioequivalence of drugs, thereby ensuring their assurance, efficacy and effectiveness when administered by patients.

**Keywords::** Non-steroidal anti inflammatory, bioequivalence, biopharmaceutical quality, bioavailability generic drug.

## ÍNDICE

<b>1. INTRODUCCIÓN</b>	<b>5</b>
1.1. Contexto o situación del problema	6
1.2. Pregunta a resolver	6
1.3. Objetivo general	6
<b>2. MARCO TEÓRICO</b>	<b>7</b>
2.1. Medicamento genérico	7
2.2. Medicamento innovador	7
2.3. Bioequivalencia	7
2.4. Biodisponibilidad	7
2.4.1. Biodisponibilidad relativa	7
2.5. Ensayos de control de calidad a formas farmacéuticas sólidas	8
2.5.1. Uniformidad de peso	8
2.5.2. Dureza	8
2.5.3. Friabilidad	8
2.5.4. Tiempo de desintegración	8
2.6. Bioexención	8
2.7. Prueba de disolución	8
2.8. Factores de diferencia f1 y d2similitud f2	9
2.9. Antiinflamatorios no esteroides (AINEs)	9
2.9.1. Ibuprofeno	9
2.9.2. Diclofenaco	9
2.9.3. Naproxeno	10
2.9.4. Ácido Acetil Salicílico	10
2.9.4. Etoricoxib	10
2.10. Análisis de los artículos científicos	10
2.11. Tablas de resultados analizados	12
<b>3. CONCLUSIÓN</b>	<b>15</b>
<b>4. BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>16</b>

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b> Control de calidad de las formas farmacéuticas sólidas	13
<b>Tabla 2.</b> Factor de diferencia (f1) y factor de similitud (f2)	14
<b>Tabla 3.</b> Prueba de disolución	15
<b>Tabla 4.</b> Estudios de biodisponibilidad relativa	15

## 1. INTRODUCCIÓN

Los medicamentos antiinflamatorios no esteroides (AINEs) reducen la inflamación y fiebre además controlar los dolores, debido a su capacidad de inhibir las vías de señalización proinflamatorias.<sup>1</sup> Son unos de los fármacos más utilizados a nivel mundial, generando anualmente más de 20 millones de dólares, y son consumidos por 30 millones de habitantes, para el tratamiento de dolores crónicos o agudos.<sup>2</sup>

Los AINEs disponibles son encargados de inhibir las acciones enzimáticas de las ciclooxigenasas, COX-1 y COX-2, siendo la aspirina el AINE más antiguo, del cual, se han elaborado otros medicamentos antiinflamatorios como diclofenaco, ketorolaco, ibuprofeno, naproxeno, y el desarrollo de AINEs más selectivos a COX-2 como etoricoxib, rofecoxib y celecoxib.<sup>3</sup>

Debido a la gran demanda por parte de la población, existe una amplia variedad de fármacos antiinflamatorios comercializados bajo el nombre de medicamentos genéricos y medicamentos innovadores (de marca), los cuales deben presentar características farmacológicas similares, el cual se determina mediante estudios de bioequivalencia.<sup>4</sup>

Todos los medicamentos deben cumplir con parámetros para determinar la calidad biofarmacéutica, para lo cual, diversos países han desarrollado criterios de calidad en las preparaciones farmacéuticas en donde se evalúan estudios físico-químicos, farmacológicos, microbiológicos y toxicológicos.<sup>5</sup>

De igual manera, los estudios de bioequivalencia nos permiten evaluar la eficacia terapéutica entre un medicamento genérico con el innovador, para ello, se necesita conocer su biodisponibilidad mediante parámetros farmacocinéticos en estudios realizados *in vivo*, con valores de concentración máxima, área bajo la curva y tiempo máximo de concentración o estudios *in vitro* (bioexención), como perfiles cinéticos de disolución.<sup>5</sup>

En el Ecuador iniciativas gubernamentales han impulsado el uso de medicamentos genéricos, siendo como primera opción para el tratamiento de diversas enfermedades de salud pública, el 20% de estos medicamentos son producidos en el territorio nacional, he aquí la importancia de realizar los estudios de bioequivalencia para determinar si las preparaciones farmacéuticas genéricas presentan el mismo efecto y eficacia terapéutica que los medicamentos innovadores (marca).<sup>6</sup>

### **1.1. Contexto o situación del problema**

Diferentes AINEs muestran diferentes niveles de selectividad para las isoformas COX-1 y COX-2 in vitro como consecuencia de las características químicas de cada fármaco. Los AINEs se administran a dosis que no son bioequivalentes con respecto a la extensión de la inhibición de COX-2 en los monocitos (que representa un objetivo para la eficacia del fármaco), obtenido a una concentración máxima de fármaco en la circulación sistémica después de la administración ( $C_{max}$ ). En particular, los AINEs con vidas medias cortas (por ejemplo, diclofenaco), se dan a menudo en dosis más altas para extender la duración de su eficacia clínica (efecto analgésico o antiinflamatorio).

### **1.2. Pregunta a resolver**

¿Los medicamentos AINEs comercializados en el mercado farmacéutico presentan estudios de calidad biofarmacéutica?

### **1.3. Objetivo general**

Determinar la calidad biofarmacéutica de los medicamentos AINEs genéricos comparados con el innovador mediante la revisión de fuentes bibliográficas para la demostración de su bioequivalencia.

## **2. MARCO TEÓRICO**

### **2.1. Medicamento genérico**

Es un medicamento que contiene el mismo principio activo, misma presentación farmacéutica e igual dosis, de un medicamento de marca o denominada innovador, cuya equivalencia terapéutica debe ser demostrada mediante estudios de bioequivalencia.<sup>4</sup>

### **2.2. Medicamento innovador**

Son desarrollados a partir de una molécula innovadora, con usos terapéuticos, el cual debe ser seguro, eficaz y de calidad, mediante estudios clínicos, e inicia su comercialización como una marca registrada, la cual presenta una patente de propiedad intelectual durante 20 años, para posteriormente a partir de ese plazo, diversos laboratorios puedan desarrollar la misma molécula.<sup>7</sup>

### **2.3. Bioequivalencia**

Es un estudio que compara la biodisponibilidad entre un medicamento de prueba con uno de referencia, para determinar si poseen el mismo grado de eficacia en su efecto

terapéutico.<sup>8</sup>

## **2.4. Biodisponibilidad**

Es la cantidad y velocidad en la que el medicamento ingresa a la circulación sanguínea, el cual, determinada mediante la curva de concentración/tiempo, en muestras de sangre o la excreción urinaria, por general estos estudios son realizados en medicamentos innovadores.<sup>5</sup>

### **2.4.1. Biodisponibilidad relativa**

Es un estudio entre dos formulaciones farmacéuticas, una denominada test (T) y otra denominada de referencia, donde se determinan parámetros farmacocinéticos de área bajo la curva (ABC), concentración máxima plasmática ( $C_{max}$ ), tiempo máximo de concentración plasmática ( $T_{max}$ ), y el tiempo de vida media ( $t_{1/2}$ ).<sup>5</sup>

Se consideran como bioequivalentes, aquellos medicamentos en los que el intervalo de confianza es de 90%, y la diferencia o razón entre las medias de los parámetros farmacocinéticos están entre un rango de 80 - 125%.<sup>5,9</sup>

## **2.5. Estudios de control de calidad a formas farmacéuticas sólidas**

### **2.5.1. Uniformidad de peso**

Es una prueba que permite cuantificar el principio activo de 10 comprimidos de un mismo lote, con el objetivo de determinar si existen diferencias notables en los contenidos individuales con respecto al rango establecido.<sup>10</sup>

### **2.5.2. Dureza**

Es un ensayo que mide el nivel de fuerza para provocar una rotura en el comprimido o tableta. El instrumento utilizado es un durómetro, donde el parámetro de aceptación según la farmacopea USP 38, debe ser 4-15 Kg/f.<sup>11</sup>

### **2.5.3. Friabilidad**

Es un prueba realizada en comprimidos que determina si resiste daños en su estructura al momento de su elaboración y transportación, el instrumento utilizado es el friabilizador. Según la Farmacopea Argentina el límite de aceptación debe ser menor a 1%.<sup>10</sup>

#### **2.5.4. Tiempo de desintegración**

Es un ensayo que, determina, la cantidad de tiempo requerido para que un comprimido se desintegre en un medio acuoso, en condiciones definidas.<sup>12</sup>

#### **2.6. Bioexención**

La bioexención es un estudio que permite determinar la bioequivalencia como alternativa de los estudios *in vivo*, centrándose en parámetros de perfiles o cinéticas de disolución de manera *in vitro* del medicamento de prueba y el medicamento de referencia, para así demostrar su bioequivalencia e intercambiabilidad.<sup>13</sup>

#### **2.7. Prueba de disolución**

Cuantifica la porción de fármaco liberado en medios distintos de pH, en diferentes intervalos de tiempo durante todo el proceso de estudio, para obtener una curva que representa la interacción cinética de todo el tiempo del ensayo, donde se realiza el estudio al medicamento de prueba y al medicamento de referencia, para comparar los perfiles de disolución utilizando el factor de similitud y diferencia .<sup>8</sup>

#### **2.8. Factor de diferencia $f_1$ y factor de similitud $f_2$**

El  $f_1$  o denominado factor de diferencia, evidencia una diferencia en las curvas de diversos tiempos de disolución, midiendo el error entre estas curvas, donde su rango debe ser de 0-15, siendo 0 la ideal, lo cual indica que no existe diferencia entre las formulaciones.<sup>14</sup>

El  $f_2$  o llamado factor de similitud, mide la semejanza entre las curvas obtenidas en la prueba de disolución, entre el medicamento de prueba y el de referencia, el rango de aceptación es de 50-100. Cuando la disolución es acelerada, disolviéndose más del 85% del fármaco en 15 minutos no se calcula el  $f_2$ .<sup>5</sup>

#### **2.9. Antiinflamatorios no esteroides (AINEs)**

Son medicamentos analgésicos, antipiréticos y antiinflamatorios, que inhiben a las enzimas COX-1 y COX-2 o también denominadas ciclooxigenasas, evitando así la producción de , prostaciclina, prostaglandinas y tromboxanos.<sup>15</sup>

##### **2.9.1. Ibuprofeno**

Es un medicamento sintético, que tiene actividad analgésica y antiinflamatoria, utilizado en problemas de artritis, dolor muscular, migraña e inflamación no reumática, tiene una absorción del 80% en el tracto gastrointestinal, sus concentraciones plasmáticas máximas

son en la primera o segunda hora luego de ser administrado por vía rectal u oral, tiene alrededor de 99% de unión a proteínas plasmáticas, teniendo una amplia distribución, siendo metabolizado por el primer paso hepático, además presenta una tiempo medio eliminación de 1,8 - 2 horas.<sup>16</sup>

### **2.9.2. Diclofenaco**

Es un medicamento derivado del ácido fenilacético, tiene mayor actividad analgésica y antipirética que otros AINEs, este medicamento está indicado para personas con osteoartritis, dolores musculoesqueléticos, inflamación articular y procesos reumáticos. Su vía de administración es oral, alcanzando picos de concentración en 1 o 2 horas, tiene una unión del 98% a la proteínas transportadoras, se metaboliza rápido en el hígado, y bilis en menor proporción, se excreta por la orina y su semivida es de 1,8 a 2 horas.<sup>16</sup>

### **2.9.3. Naproxeno**

Es un medicamento sintético que pertenece al grupo del ácido arilacético, indicado para enfermedades reumáticas, dolores musculoesqueléticos de baja a moderada, la vía de administración es oral, absorbiéndose mayormente en el tracto gastrointestinal, con una biodisponibilidad de 95%, alcanza concentraciones máximas en 1 o 2 horas, con 99% de unión a la albúmina, siendo eliminado un 95% por orina y con una semivida de 13 horas.<sup>16</sup>

### **2.9.4. Ácido Acetil Salicílico**

Es un medicamento que forma parte de los salicilatos, conocido comúnmente como aspirina, en dosis pequeñas actúa como antiagregante plaquetario, alivia dolores leves y moderados. Tiene una biodisponibilidad alta, sus concentraciones plasmáticas máximas son en 2 horas, siendo metabolizado en el hígado y se excretado por la orina, cuenta con una semivida de 2-3 horas en pequeñas dosis y aproximadamente 13 horas en altas dosis.<sup>16</sup>

### **2.9.4. Etoricoxib**

Medicamento inhibidor selectivo de COX-2, actuando como antiinflamatorio, analgésico y antipiréticos, su vía de administración es oral, es 100% biodisponible en la porción gastrointestinal, alcanzando picos de concentración a la segunda hora de ser administrado, presenta metabolización del primer paso hepático y se excreta un 70% por vía urinaria.<sup>17</sup>

## **2.10. Análisis de los artículos científicos**

Un estudio desarrollado por González D., y colaboradores en La Habana Cuba, en el año 2017, se evaluó la bioequivalencia *in vivo*, de 2 marcas de tabletas de diclofenaco sódico 50

mg, en 36 voluntarios sanos, donde se extrajeron muestras sanguíneas, evaluando parámetros farmacocinéticos de área bajo la curva (ABC),  $T_{max}$ ,  $C_{máx}$  y semivida ( $t_{1/2}$ ), y, concluyendo que el medicamento de prueba es bioequivalente con el de referencia.<sup>18</sup>

En otro trabajo realizado por Najib O., y colaboradores en Jordan, en el año 2017, se comparó la biodisponibilidad entre dos tabletas de Etoricoxib 120 mg, en 36 voluntarios sanos. Para ello se evaluaron parámetros farmacocinéticos de  $C_{max}$ ,  $T_{max}$  y área bajo la curva (ABC), la relación entre sus valores, encontrándose dentro de los intervalos decretados por la FDA, por lo que se concluyó que estos dos medicamentos son bioequivalentes.<sup>17</sup>

Otro estudio realizado por Matriz G., y colaboradores, en Colombia, en el año 2017, se evaluó la calidad, a 10 productos de Ibuprofeno, en tabletas de 400 mg, 2 de marcas comerciales y 7 medicamentos genéricos, comparados con el medicamento de referencia (F), donde se determinaron parámetros fisicoquímicos como, dureza, uniformidad de peso, tiempo de desintegración, ensayos en la valoración del principio activo y prueba de disolución según lo establecido en la norma USP 39, donde de los 10 productos de Ibuprofeno, solamente 3 presentan bioequivalencia con el de referencia.<sup>19</sup>

Otro estudio llevado a cabo, por Dolores R., y colaboradores, en Brasil, del 2017, se realizó un estudio de biodisponibilidad *in vivo*, en tabletas de ácido acetil salicílico de 81 mg, comparándolo con el medicamento de referencia, en 18 voluntarios sanos, donde se determinaron parámetros farmacocinéticos de área bajo la curva (ABC), concentración máxima ( $C_{max}$ ) y tiempo de concentración máxima ( $T_{max}$ ) y la vida media ( $t_{1/2}$ ), donde sus valores se encuentran dentro del rango permitido, siendo considerados bioequivalentes.<sup>20</sup>

En un estudio realizado por Sugar D., y colaboradores, en Reino Unido, en 2018, se determinó la bioequivalencia *in vivo* entre dos formulaciones de tabletas de Naproxeno sódico 220 mg, uno de prueba y otro de referencia, en 18 personas sanas entre hombres y mujeres, donde se determinaron perfiles farmacocinéticos de área bajo la curva y  $C_{max}$ , cuyos valores se encontraron dentro los rangos permitidos, y en cuanto al tiempo máximo  $T_{max}$ , sus valores fueron similares, demostrando así que el fármaco de prueba y el referencia son bioequivalentes.<sup>21</sup>

El estudio elaborado en la ciudad de Bogotá - Colombia en 2018, determinó la evaluación de bioequivalence de manera *in vitro*, en 8 marcas de tabletas de diclofenaco 50 mg, nombrados de A a H, uno era el innovador y los restantes genéricos, en donde se evaluaron el diámetro, altura, peso y dureza los cuales presentaron valores similares, mientras que, en la valoración de principio activo, tiempo de desintegración y prueba de disolución

demonstraron que, solamente la marca B es bioequivalente con el medicamento de referencia F.<sup>12</sup>.

Un estudio realizado por Tjandrawinata R., en Jakarta, Indonesia, en el año 2018, se determinó la bioequivalencia entre dos medicamentos uno de prueba y otro de referencia de Etoricoxib de 120 mg, en 26 voluntarios sanos, donde se les administró el medicamento y posteriormente se tomaron muestras de sangre, para analizar parámetros farmacocinéticos de concentración máxima ( $C_{max}$ ), tiempo de concentración máxima ( $T_{max}$ ), área bajo la curva (ABC) y la semivida ( $t_{1/2}$ ), donde sus valores fueron similares, demostrando que estos dos medicamentos son bioequivalentes, tanto el velocidad y cantidad de absorción de fármaco.<sup>22</sup>.

Otro estudio desarrollado por Medina A., y colaboradores, en México, en el año 2018, se determinó la bioequivalencia entre dos formulaciones de tabletas de Etoricoxib 60 mg, en 34 voluntarios sanos, donde se tomaron muestras de sangre para evaluar parámetros farmacocinéticos de  $C_{max}$ , área bajo la curva (ABC) ,  $T_{max}$  y vida media plasmática ( $t_{1/2}$ ), donde sus resultados se encontraron dentro de los límites aceptables para demostrar su bioequivalencia.<sup>23</sup>

Al-Dalen, otros participantes realizaron, en el año 2020, en la ciudad de Bagdad, Irak, un estudio para determinar la biodisponibilidad entre dos formulaciones de tabletas de Ibuprofeno de 400 mg, , de manera *in vivo*, en 20 pacientes sanos. Los parámetros farmacocinéticos evaluados fueron el área bajo la curva (ABC), la concentración máxima ( $C_{max}$ ), el tiempo de concentración máxima ( $T_{max}$  ) y la semivida ( $t_{1/2}$ ), donde no se encontraron diferencias significativas entre sus valores, concluyendo que el medicamento de prueba es bioequivalente al de referencia.<sup>24</sup>

En el estudio realizado en Bangladesh, se evaluó la bioequivalencia de manera *in vitro*, en 6 marcas de Naproxeno 500 mg, incluyendo el fármaco innovador, para ello se determinaron parámetros de calidad como apariencia física, diámetro, uniformidad de peso, dureza, friabilidad y tiempo de desintegración, en lo cuales, no se encontraron diferencias significativas excepto la marca C, que no cumplió los criterios establecidos por la USP 38 , concluyendo que todas la marcas son bioequivalentes excepto la marca C.<sup>11</sup>

## 2.11. Tablas de resultados analizados

**Tabla 1. Control de calidad de las formas farmacéuticas sólidas**

<b>Autores</b>	<b>Medicamento</b>	<b>Ensayo</b>	<b>Resultado</b>	<b>Parámetro</b>
----------------	--------------------	---------------	------------------	------------------

<b>Matiz-Melo, Germán y colaboradores.</b> <sup>19</sup>	Ibuprofeno 100 mg	Uniformidad de peso	Cumple	-
		Contenido de principio activo	95,06 – 109,38%	95 – 110%
		Dureza	8,0 – 14,4 Kg/f	>4 Kg/f
		Desintegración	1,73 - 30,96	<30 min
<b>Matiz, Germán., y colaboradores.</b> <sup>12</sup>	Diclofenaco 50 mg	Uniformidad de peso	Cumple	-
		Contenido del principio activo	96,29 – 110,25%	90–110%
		Dureza	7,3 – 21,9 Kg/f	>4 Kg/f
		Desintegración	12,0 – 26,9 min	<30 min
<b>Rahman, Fahad Imtiaz. y colaboradores.</b> <sup>11</sup>	Naproxeno 500 mg	Uniformidad de peso	Cumple	±5%
		Contenido del principio activo	80,36 – 108,66 Marca C no cumple el parámetro	90 – 110%
		Dureza	7,757–10,755 Kg/f	>4 Kg/f
		Desintegración	1,51 – 29,88 min	<30 min
		Friabilidad	0,055 – 0,25%	<1%

**Tabla 2. Factor de diferencia (f1) y factor de similitud (f2)**

<b>Autores</b>	<b>Fármaco</b>	<b>Factor de diferencia (f1)</b>	<b>Factor de similitud (f2)</b>
<b>Matiz-Melo, Germán y colaboradores.</b> <sup>19</sup>	Ibuprofeno 400 mg	-	40 - 90 Marcas E, H y D superan el 50, marcas A, B y C sus valores son menores a 50.
<b>Matiz, Germán., y colaboradores.</b> <sup>12</sup>	Diclofenaco 50 mg	7,09 - 61,73 Solo la marca B tiene un valor menor a 15	16,88 - 60,12 Solo la marca B tiene valor mayor a 50
<b>Rahman, Fahad Imtiaz. y colaboradores.</b> <sup>11</sup>	Naproxeno 500 mg	1,81 – 33,03 Solo la marca C tiene valores mayor a 15	25,95 – 88,01 Solo la marca C tiene valor menor a 50

**Referencia:** Los valores permitidos para el factor *f1* de diferencia oscilan entre 0 - 15, para el factor *f2* de similitud debe ser de 50-100.<sup>11</sup>

**Tabla 3. Prueba de disolución**

<b>Autores</b>	<b>Medicamento</b>	<b>Resultado</b>	<b>Parámetro</b>
----------------	--------------------	------------------	------------------

<b>Matiz-Melo, Germán y colaboradores.</b> <sup>19</sup>	Ibuprofeno 400 mg	81,21 - 100,20% en 60 min	>80% en 60 minutos USP 39
<b>Matiz, Germán., y colaboradores.</b> <sup>12</sup>	Diclofenaco 50 mg	32,45 – 119,69% Marcas A, B, C, D se disolvieron más del 75%, marcas E y G no se disolvieron	>75% en 45 minutos USP 39
<b>Rahman, Fahad Imtiaz. y colaboradores.</b> <sup>11</sup>	Naproxeno 500 mg	0,87 - 96,50 % Todas las marcas excepto la C se disolvieron más del 80% menos de 15 minutos	>80% en 45 minutos USP 38

**Tabla 4. Estudios de biodisponibilidad relativa**

<b>Autores</b>	<b>Fármaco</b>	<b>Producto</b>	<b>ABC</b>	<b>C<sub>max</sub></b>	<b>T<sub>max</sub> (h)</b>	<b>T<sub>1/2</sub> (h)</b>
<b>Sugár, Dalma., y colaboradores.</b> <sup>21</sup>	Naproxeno sódico 220 mg	Referencia Test	890,60 893.37 (h*ug/ml)	64,59 65,88 (ug/ml)	1,00 0,75	- -
<b>Dolores, RC., y colaboradores.</b> <sup>20</sup>	Ácido acetilsalicílico 81 mg	Referencia Test	21.150 21.682 (h*ng/ml)	3.950 5.433 (ng/ml)	4,02 3,66	2,65 3,17
<b>Tjandrawinata, Raymond., y colaboradores.</b> <sup>22</sup>	Etoricoxib 120 mg	Referencia Test	44577.20 45913.42 (h*ng/ml)	2915.13 3155.93 (ng/ml)	1.00 1.00	20.69 20.95
<b>Al-Dalaen, Saied., y colaboradores.</b> <sup>24</sup>	Ibuprofeno 400 mg	Referencia Test	120,866 150,740 (h*ug/ml)	42,215 43,625 ug/ml	1,62 1,55	2,21 2,47
<b>Gonzales – Delgado, CA., y colaboradores.</b> <sup>18</sup>	Diclofenaco sódico 100 mg	Referencia Test	4.924 4.928 (h*ng/ml)	1.047 1.042 (ng/ml)	2,0 2,0	2,25 2,28

<b>Najib, Omaima., y colaboradores.</b> 17	Etoricoxib 120 mg	Referencia	23.067	1923.900	1,34	-
		Test	23.478 (h*ng/ml)	1986.143 (ng/ml)	1,26	-
<b>Medina-Nolasc o, Araceli., y colaboradores.</b> 23	Etoricoxib 60 mg	Referencia	17538,38	1250,38	2,04	24,45
		Test	17462,02	1396,32	1,93	24,85

---

**Referencia:** Para determinar la biodisponibilidad relativa debe encontrar en parámetro de 80-125%.<sup>23</sup>

### 3. CONCLUSIÓN

En el presente trabajo de investigación bibliográfica, se pudo observar en los estudios realizados de manera *in vitro*, realizados para determinar la calidad biofarmacéutica de fármacos de forma farmacéutica sólida, muchos no cumplían los parámetros establecidos en las pruebas de disolución, valoración del principio activo, *f1* y *f2*, entre los medicamentos de referencia y los de prueba, tal es el caso del Ibuprofeno donde en un total de 10 medicamentos evaluados, 3 son bioequivalentes con el de referencia, por otro lado del total de 8 medicamentos de Diclofenaco solamente 1 fue bioequivalente con el de referencia, mientras que en los 6 medicamentos evaluados de Naproxeno solamente uno no fue considerado como bioequivalente con el de referencia.

En los estudios *in vivo*, realizado a tabletas de etoricoxib, ácido acetilsalicílico, Ibuprofeno y Naproxeno donde se evaluaron los parámetros farmacocinéticos, entre los medicamentos evaluados y los de prueba, sus valores fueron similares, y dentro de los rangos establecidos de biodisponibilidad, demostrando que todos estos fármacos son bioequivalentes, garantizando su seguridad y eficacia al momento de ser administrados.

#### 4. BIBLIOGRAFÍA

- (1) Loza, E. Antiinflamatorios no esteroides en la práctica clínica: lo que hay que saber. *Inf Ter Sis Nac Salud* **2011**, *35*, 88-95.
- (2) Vladislavovna Doubova, S.; Torres-Arreola, L. del P.; Reyes-Morales, H. Analgésicos antiinflamatorios no esteroideos en la terapia del dolor. Orientación para su uso en el primer nivel de atención. *Rev. Med. Inst. Mex. Seguro Soc.* **2006**, *44*, 565-572.
- (3) Batlouni, M. Antiinflamatorios no esteroides: efectos cardiovasculares, cerebrovasculares y renales. *Arq. Bras. Cardiol.* **2010**, *94*, 556-563.
- (4) FDA. Medicamentos Genéricos: Preguntas y Respuestas <https://www.fda.gov/media/112590/download> (accessed jul 14, 2021).
- (5) Zavaleta Martinez-Vargas, A.; Salas Arrauz, M.; Zavaleta Boza, C. Bioequivalencia de medicamentos in vivo e in vitro (Bioexención). *DIAGNOSTICO* **2016**, *55*, 17-27.
- (6) ESPAE Graduate School of Management. Estudios industriales. Orientación para la toma de decisiones. Industria farmacéutica. *ESPAE* **2017**.
- (7) Torres T, C.; Medina, J.; Klinger T, H.; Marquez F, V.; Micolta B, J.; Sanchez S, J. Medicamentos Genéricos. Percepción de Los Médicos. *Rev Cient Ciend Méd* **2018**, *21*, 41-44.
- (8) Rodriguez S, L.; Cruz A, L.; Cruz J, C.; Alva P, P. Calidad Biofarmacéutica e Intercambiabilidad de Medicamentos. *Ars Pharm* **2021**, *62*, 315-327.
- (9) Rey, E. Bioequivalencia, biodisponibilidad y EFG. Algunas consideraciones. *Farm Prof* **2014**, *15*, 88-93.
- (10) Chiale, C.; Giuliani, H.; Assalone, M.; Albónico, M. *Farmacopea Argentina, séptima edición*; Instituto Nacional de medicamentos, 2016; Vol. 4.
- (11) Rahman, F. I.; Urmi, A.; Hossan, M. R.; Nayan, M. J. H.; Ether, S. A. Comparative In Vitro Quality Evaluation of Different Brands of Naproxen Tablets Available in Bangladesh. *Int. J Pharm Sci Rev Res* **2019**, *59*, 86-90.
- (12) Matiz, G. E.; Trujillo, M.; Pérez, D. A.; Baena, Y. Evaluación de la intercambiabilidad in vitro de diferentes marcas de tabletas de diclofenaco sódico disponibles en el mercado colombiano. *Biomédica* **2018**, *38*, 486-495.
- (13) Saavedra S., I.; Iturraga V., V.; Ávila M., L.; Quiñonez S., L. Estudios de bioexención (in vitro) para establecer equivalencia de medicamentos. *Cuad Méd Soc* **2011**, *51*, 66-69.
- (14) Laura, R. Estudios de equivalencia in vitro de formulaciones genéricas. Licenciada en Farmacia, Universidad Complutense, 2015.
- (15) Moreno-Brea, M. R.; Micó, J. A. INHIBIDORES DE LA COX-2: MECANISMO DE ACCIÓN. *Rev Soc Esp Dol* **2017**.

- (16) Carranza, R. R. *Vademécum académico de medicamentos*; Sexta edición .; MC GRAW HILL INTERAMERICANA, 2015.
- (17) Najib, O. N.; Hassan, R.; Alwadi, B.; Idkaidek, N. M.; Najib, N. M. Bioequivalence Evaluation of Two Brands of Etoricoxib 120mg Tablets (Etoricoxib-SAJA & ARCOXIA®) – in Healthy Human Volunteers. *Mod Clin Med Res* **2017**, *1*.
- (18) Ca, G. D.; As, P. Y.; Jimenez, R. D.; Cazanave, G. D.; Garcia, G. I. Bioequivalence of Two Prolonged-Release Diclofenac Sodium Formulations in Healthy Volunteers: A Randomized, Crossover, Double-Blind Study. *Journal of Bioequivalence & Bioavailability* **2017**, *09*, 555-560.
- (19) Matiz-Melo, G. E.; Rodríguez-Cavallo, E.; del Rosario Osorio, M. Estudio comparativo de la calidad biofarmacéutica de marcas comerciales y multifuente de tabletas de ibuprofeno en el mercado colombiano. *Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm.* **2017**, *46*, 48-70.
- (20) Dolores, Rc.; Antunes, Nj.; Moreno, R.; Di Valo, P.; Magli, E.; De Nucci,G. Comparative bioavailability study of two 81 mg coated tablet formulations of acetylsalicylic acid in fasting healthy volunteers. *J. Bioequiv. Availab.* **2017**, *09*.
- (21) Sugár, D.; Francombe, D.; da Silva, T.; Adams, R.; Hutchings, S. Bioequivalence of 2 Naproxen Sodium Tablet Formulations in Healthy Male and Female Volunteers. *Curr. Ther. Res. Clin. Exp.* **2019**, *90*, 33-38.
- (22) Tjandrawinata, R. R.; Setiawati, A.; Nofiarny, D.; Susanto, L. W.; Setiawati, E. Pharmacokinetic Equivalence Study of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug Etoricoxib. *Clin. Pharmacol.* **2018**, *10*, 43-51.
- (23) Medina-Nolasco, A. G.; Ortiz-Campos, K. L.; Lopez-Bojorquez, E.; Arellano-Ibañez, M. A.; la Parra, M. G. Bioequivalence of two Oral Formulations of Etoricoxib 60 mg Tablets in Healthy Mexican Adults. *Am J Bioavailab Bioequiv.* **2018**, *1*, 10-14.
- (24) M. I. Al-Dalaen, S.; R. Hamad, A.-W.; AL-Hujran, T. A.; Al-Btoush, H. A.; Al-Halaseh, L.; K. Magharbeh, M.; Al-Jawabri, N. A.; Al-Kasasbeh, I. A.; M. Abid, F. Bioavailability and bioequivalence of two oral single dose of ibuprofen 400 mg to healthy volunteers. *Biomed. Pharmacol. J.* **2021**, *14*, 435-444.