



UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

EVALUACIÓN DE LOS FACTORES QUE INFLUYEN EN LA
BIODISPONIBILIDAD DE LOS MEDICAMENTOS Y SU
BIOEQUIVALENCIA FARMACÉUTICA.

CARDENAS YAGUACHE KEBERLYN VIRMANIA
BIOQUÍMICA FARMACÉUTICA

MACHALA
2022



UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

EVALUACIÓN DE LOS FACTORES QUE INFLUYEN EN LA
BIODISPONIBILIDAD DE LOS MEDICAMENTOS Y SU
BIOEQUIVALENCIA FARMACÉUTICA.

CARDENAS YAGUACHE KEBERLYN VIRMANIA
BIOQUÍMICA FARMACÉUTICA

MACHALA
2022



UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

EXAMEN COMPLEXIVO

EVALUACIÓN DE LOS FACTORES QUE INFLUYEN EN LA BIODISPONIBILIDAD
DE LOS MEDICAMENTOS Y SU BIOEQUIVALENCIA FARMACÉUTICA.

CARDENAS YAGUACHE KEBERLYN VIRMANIA
BIOQUÍMICA FARMACÉUTICA

DUTAN TORRES FAUSTO BALDEMAR

MACHALA, 14 DE FEBRERO DE 2022

MACHALA
14 de febrero de 2022

EVALUACIÓN DE LOS FACTORES QUE INFLUYEN EN LA BIODISPONIBILIDAD DE LOS MEDICAMENTOS Y SU BIOEQUIVALENCIA FARMACÉUTICA.

por Keberlyn Virmania Cardenas Yaguache

Fecha de entrega: 11-feb-2022 05:46a.m. (UTC-0500)

Identificador de la entrega: 1759977938

Nombre del archivo: CARDENAS_YAGUACHE_KEBERLYN_VIRMANIA_PT-041021_EC_4.docx (34.67K)

Total de palabras: 3428

Total de caracteres: 19276

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

La que suscribe, CARDENAS YAGUACHE KEBERLYN VIRMANIA, en calidad de autora del siguiente trabajo escrito titulado EVALUACIÓN DE LOS FACTORES QUE INFLUYEN EN LA BIODISPONIBILIDAD DE LOS MEDICAMENTOS Y SU BIOEQUIVALENCIA FARMACÉUTICA., 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.

La autora 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.

La autora 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, 14 de febrero de 2022



CARDENAS YAGUACHE KEBERLYN VIRMANIA
0750201931

RESUMEN

La biodisponibilidad es la cuantía y fracción en que un medicamento ingresa al torrente sanguíneo y se va a encontrar disponible en su lugar de acción. Existen diferencias en la biodisponibilidad entre fármacos con un mismo principio activo que son de gran importancia en la parte clínica, por esa razón, se considera indispensable saber si dos medicamentos son equivalentes o no. Se planteó como objetivo evaluar los factores que influyen en la biodisponibilidad de un fármaco mediante la investigación bibliográfica de artículos científicos para el conocimiento de su bioequivalencia terapéutica. En el presente trabajo se recopiló estudios de biodisponibilidad, basándose en el Sistema de clasificación Biofarmacéutico (SCB) que indica, cuáles son los fármacos que tienen criterios de bioexención, a quienes, se les realiza estudios *in vitro* mediante perfiles de disolución y los que no cumplen con este criterio se les realiza estudios *in vivo* evaluando los parámetros farmacocinéticos que demuestran la intercambiabilidad entre un medicamento similar y su innovador. Se concluye en base a los estudios analizados que los factores que han influido en la biodisponibilidad de los fármacos de Clase I y Clase III son las características de la sustancia activa, excipientes y también el proceso de elaboración, ya que hay condiciones como la temperatura o la humedad que afectan directamente al principio activo, por ende, se ve afectado su efecto terapéutico, mientras, que los fármacos de estudios *in vivo* presentan factores como las interacciones con alimentos, factores fisiológicos y patológicos, que no permiten una absorción completa, por lo que la biodisponibilidad se disminuye.

Palabras Claves: biodisponibilidad, bioequivalencia, bioexención, medicamento genérico, medicamento innovador.

ABSTRACT

Bioavailability is the amount and fraction in which a drug enters the bloodstream and becomes available at its site of action. There are differences in bioavailability between drugs with the same active principle that are of great importance in the clinical part, for this reason, it is considered essential to know whether two drugs are equivalent or not. The objective was to evaluate the factors that influence the bioavailability of a drug by means of a bibliographic research of scientific articles for the knowledge of its therapeutic bioequivalence. In the present work, bioavailability studies were compiled, based on the Biopharmaceutical Classification System (BPS), which indicates which drugs have bioexemption criteria, to which in vitro studies are carried out by dissolution profiles and those that do not meet this criterion are subjected to in vivo studies evaluating the pharmacokinetic parameters that demonstrate the interchangeability between a similar drug and its innovator. Based on the studies analyzed, it is concluded that the factors that have influenced the bioavailability of Class I and Class III drugs are the characteristics of the active substance, excipients and also the manufacturing process, since there are conditions such as temperature or humidity that directly affect the active ingredient, thus affecting its therapeutic effect, while the drugs in in vivo studies present factors such as interactions with food, physiological and pathological factors, which do not allow complete absorption, thus decreasing bioavailability.

Key words: bioavailability, bioequivalence, bioexemption, generic drug, innovative drug.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	4
1.1. Pregunta a Resolver	5
1.2. Objetivo general	5
2. DESARROLLO	5
2.1. Generalidades sobre biodisponibilidad	5
2.2. Sistema de Clasificación Biofarmacéutico	6
2.3. Características de fármacos de estudio	6
2.4. Factores que influyen en la biodisponibilidad.	7
2.5. Resolución del problema	8
3. CONCLUSIÓN	13
4. BIBLIOGRAFÍA	14

1. INTRODUCCIÓN

Los estudios de biodisponibilidad son aquellos que se realizan para demostrar si los fármacos tienen bioequivalencia farmacéutica o no. El término biodisponibilidad toma referencia a la cantidad de principio activo que se va a absorber y a la velocidad con que alcanza el sitio de acción, en donde, se hace disponible y ejerce su efecto terapéutico. La biodisponibilidad es considerada como una propiedad farmacocinética muy importante que se evalúa durante las etapas de descubrimiento y elaboración de fármacos.¹⁻³

Los estudios de biodisponibilidad o bioequivalencia permiten conocer los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos, teniendo estos un alto valor clínico, debido a que se puede proponer un ajuste en la dosificación de fármacos y en los marcos terapéuticos que son dirigidos a la población.⁴

La biodisponibilidad oral de los medicamentos generalmente varía de acuerdo a las propiedades que tienen sus componentes. El fármaco se absorbe una vez que ingresa al torrente sanguíneo después de su administración, sin embargo, no todos lo realizan con la misma velocidad.⁵

La Biodisponibilidad se encuentra influenciada por diferentes factores como los relacionados con el principio activo, vehículo o excipientes, métodos de manufactura y forma farmacéutica, y de los factores patológicos-fisiológicos que dependen del organismo, como el pH gástrico, la permeabilidad, motilidad intestinal, etc.³

Los cambios en cualquiera de estos factores alteran la cantidad y velocidad de principio activo que ha sido absorbido, ya que el fármaco es absorbido más rápido y en mayor cantidad puede llegar a ser tóxico, mientras que, si se absorbe más lento y en menor cantidad no llegaría a ejercer respuesta terapéutica, dando así una biodisponibilidad escasa.²

La bioequivalencia *in vitro* se constituye mediante el estudio comparativo de los perfiles de disolución, que se calculan mediante los factores de diferencia (f1) y similitud (f2). Esto permite que se determine la cantidad de los principios activos disueltos con relación al tiempo en condiciones controladas y validadas.⁶

El siguiente trabajo de revisión bibliográfica aborda como caso práctico los estudios de bioequivalencia. La biodisponibilidad oral de un fármaco es la fracción de la dosis que alcanza

la circulación sistémica en forma inalterada. La biodisponibilidad de un fármaco depende de factores fisiológicos, de factores relacionados con las características del principio activo y de factores relacionados con la formulación. El concepto de bioequivalencia se utiliza para establecer la equivalencia terapéutica de dos medicamentos mediante la comparación de su biodisponibilidad. Para asegurar que las conclusiones del estudio dependen solo de las características de los productos administrados, las condiciones del ensayo en todos los periodos del mismo deben ser similares.⁷

1.1. Pregunta a Resolver

¿Cuáles son los factores que más influyen en la biodisponibilidad de un fármaco?

1.2. Objetivo general

Evaluar los factores que influyen en la biodisponibilidad de un fármaco mediante la investigación bibliográfica de artículos científicos para el conocimiento de su bioequivalencia farmacéutica.

2. DESARROLLO

2.1. Generalidades sobre biodisponibilidad

Biodisponibilidad: se define como un parámetro Biofarmacéutico que mide el porcentaje y fracción de un principio activo que alcanza el sitio de acción y se absorbe para ejercer su efecto terapéutico de manera inalterada. La disponibilidad sistémica de la cantidad de principio activo se emite mediante la biodisponibilidad, por lo que se evalúa los parámetros farmacocinéticos conocidos como: concentración plasmática máxima o $C_{m\acute{a}x}$, tiempo en que alcanza la $C_{m\acute{a}x}$ o $T_{m\acute{a}x}$, y el Área bajo la curva o ABC quien indica qué tanto de principio activo ha sido absorbido.⁸

Bioequivalencia: hace referencia a un principio activo contenido en dos fármacos similares, pero de origen diferente, deben llegar con la misma velocidad y extensión relativa a la circulación sanguínea y de esta manera deberán tener un efecto terapéutico similar.⁹

Bioexención: es una alternativa a los análisis de bioequivalencia *in vivo* en donde se demuestra la equivalencia terapéutica de un mismo principio activo, utilizando pruebas *in vitro* en diferentes grupos de medicamentos que están indicados por el Sistema de Clasificación Biofarmacéutico.¹⁰

Estudios *in vitro*: quiere decir que se realiza fuera de un organismo vivo y normalmente en tejidos, órganos o células aislados.¹¹

Perfil de disolución: nos ayuda a determinar qué cantidad de sustancia activa está disuelta en diferentes periodos de tiempo. La comparación de estos perfiles se determina por medio de cálculos, el Factor de diferencia (f1) señala la desigualdad de las curvas en el sitio provisional y el factor de similitud (f2) mide qué similitud existe en la disolución de las curvas.⁹

2.2. Sistema de Clasificación Biofarmacéutico

Este método se encarga de clasificar los fármacos basándose en el grado de solubilidad y de las propiedades de permeabilidad del principio activo, aquellos en la clase I y III reciben la bioexención, la clasificación es la siguiente:¹²

- Clase 1: Altamente permeable y Altamente soluble
- Clase 2: Altamente permeable y Mínimamente soluble
- Clase 3: Mínimamente permeable y Altamente soluble
- Clase 4: Mínimamente permeable y Mínimamente soluble

2.3. Características de fármacos de estudio

- **Fluconazol:** es un fármaco antimicótico triazólico que se administra cuando hay infecciones que sean superficiales o sistémicas. Inhibe la síntesis de ergosterol desestabilizando la membrana celular.¹³
- **Paracetamol:** fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE), que es muy usado debido a su acción antipirética y analgésico. Tiene rápida absorción en el intestino delgado y no origina muchos efectos secundarios.⁶
- **Enalapril:** es un fármaco que pertenece a la clase de los inhibidores de enzima convertidora de angiotensina. Usado en el tratamiento de hipertensión y en insuficiencia cardíaca combinado con otros medicamentos.¹¹
- **Metformina:** es un fármaco que se usa como primera línea en el tratamiento de diabetes mellitus 2, es un hipoglucemiante que se encarga de reducir la productividad de glucosa en el tracto gastrointestinal. Incrementa la sensibilidad a la insulina.¹⁴
- **Clonazepam:** es considerado un anticonvulsivo que se establece en el grupo de los benzodiazepinas, que actúan en el cerebro mediante el neurotransmisor GABA. Se utiliza para varios tipos de convulsiones, incluidas las convulsiones tónicas y atónicas, la epilepsia fotosensible y las convulsiones de ausencia.¹⁵

- **Amoxicilina:** es una amino penicilina, usado de manera común en infecciones respiratorias superiores e inferiores, de la piel, del tracto urinario y la infección por *Helicobacter pylori*.¹⁶
- **Omeprazol:** pertenece al grupo de los inhibidores de la bomba de protones, actúa inhibiendo la ATPasa H⁺/K⁺ de las células gastrointestinales impidiendo la formación de ácido.¹⁷
- **Vancomicina:** es un antibiótico que se usa para tratar infecciones que son causadas por MRSA, actúa interrumpiendo la pared celular de las bacterias que son susceptibles.¹⁸
- **Ciclosporina:** medicamento inmunosupresor es empleado en el trasplante de órganos, actúa reduciendo la acción del sistema inmune evitando el rechazo del órgano. ¹⁹
- **Hidroxiclороquina:** es un fármaco con acción inmunosupresora, para tratar enfermedades autoinmunes, ya que disminuye la inflamación y la autoinmunidad.²⁰
- **Fenitoína:** es un fármaco antiepiléptico de primera línea en tratamientos de crisis focales y en crisis epilépticas.²¹
- **Meropenem:** antibiótico de amplio espectro o carbapenémicos, se lo utiliza para tratar cepas bacterianas que son resistentes a otros antibióticos.²²
- **Clozapina:** Se usa para tratar personas que sufren de esquizofrenia, este medicamento actúa bloqueando los receptores de hormonas como la serotonina y dopamina.²³

2.4. Factores que influyen en la biodisponibilidad.

En la **tabla 1** se pueden observar los factores que afectan la biodisponibilidad, por ejemplo, las características fisicoquímicas del fármaco como la estabilidad del fármaco en el fluido gastrointestinal debido a que ciertos medicamentos se absorben rápido generando así su inactivación o también pueden llegar a ser inestables al pH gástrico. Dentro de los factores fisiológicos podemos apreciar la edad, género, patologías y el metabolismo hepático que puede llegar a desencadenar una baja biodisponibilidad o en algunos los efectos pueden llegar a ser tóxicos. Por último, los factores tecnológicos y de formulación del fármaco como podemos apreciar uno de ellos son los excipientes que se fabrican por diferentes técnicas de laboratorio que podría llegar a mostrar variaciones de su biodisponibilidad. ^{5,24,25}

Tabla 1. Factores que influyen en la biodisponibilidad de fármacos.

<i>Principales factores que afectan la biodisponibilidad de los fármacos</i>	
Físico-químicos en los principios activos	Estabilidad del fármaco en el fluido gastrointestinal
	Solubilidad en fluido gastrointestinal
	Tamaño de partícula
	Polimorfismos
	Formación de complejos
	Adsorción
	Disolución
	Constante de ionización
Difusión	
<i>Fisiológicos</i>	Edad
	Género
	pH gastrointestinal
	Vaciado estomacal
	Microflora intestinal
	Permeabilidad
	Metabolismo hepático
	Factores Patológicos
	Interacciones Farmacocinéticas
Interacción con alimentos	
<i>Tecnológicos y forma farmacéutica.</i>	Velocidad de disolución
	Mecanismos de liberación
	Tiempo de desintegración
	Excipientes

Fuente: *Falcón Gabriel.,2019²*

2.5. Resolución del problema

En estudios de biodisponibilidad o bioequivalencia una vez que se ha planteado su objetivo, se debe programar cómo se va a realizar el estudio para llegar a una respuesta idónea, para ello, se procede con los siguientes pasos: la selección de participantes y tamaño de muestra, selección de fármaco y dosis a administrar, análisis farmacocinético para caracterizar de forma

adecuada el AUC, Cmax y Tmax, cuantificación del principio activo y análisis estadístico, esto es un ejemplo de un estudio de biodisponibilidad. Cabe mencionar que la Normativa Sanitaria de Bioequivalencia en medicamentos de consumo humano emitido por la ARCSA en Ecuador de fecha 1 de octubre del 2021, establece todos los lineamientos a seguir para estos tipos de estudios de bioequivalencia.

Así mismo, se van a analizar factores que influyen en la biodisponibilidad hemos decidido tomar en consideración fármacos que según el sistema de Clasificación Biofarmacéutica(SBC) deben presentar estudios *in vivo* y/o *in vitro*.²⁶

En la **tabla 2** se mencionan medicamentos con estudios de biodisponibilidad *in vivo* debido a que no cumplen con el criterio de bioexención.

Tabla 2. Estudios de Biodisponibilidad

Autor	Fármaco	Producto	Parámetros farmacocinéticos			
			ABC (ng.h/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
Gomes et al. 2019 ¹⁵	Clonazepam 2mg	Prueba	409.14	13.39	2.09	-
		Referencia	399.09	12.86	2.25	-
Montanha et al. 2019 ¹⁶	Amoxicilina 875mg	Prueba	23.10	7.42	2	1.40
		Referencia	27.59	8.73	2	1.32
Ochoa et al. 2020 ¹⁷	Omeprazol 40 mg	Referencia	2190.8	930.9	2.0	1.1
		Prueba	1928.3	682.6	4.9	1.3

En un estudio realizado por Gomes et al. 2019 acerca de la biodisponibilidad del clonazepam de 2mg se evidencian los resultados tanto del fármaco de referencia como el de prueba, en el parámetro de Cmax como valor de referencia tenemos 12.86 ng/mL y en el de prueba 13.39 ng/mL y en el parámetro de tmax encontramos como resultado del producto de referencia 2.25 h y en el de prueba 2,09 h, los valores que se presentan son similares por lo que se considera que no existe factor alguno que afecte a su biodisponibilidad y llegan a ser bioequivalentes.¹⁵

En el estudio de biodisponibilidad realizado por Ochoa et al, 2020 nos menciona que se realizaron la evaluación de parámetros farmacocinéticos (ABC, Cmax, tmax y t1/2), teniendo en cuenta que se ha realizado una comparación de la administración de omeprazol en ayunas y con alimentos, dando así como resultado que cuando se administra el omeprazol en ayunas existe un ABC 2190.8 ng.h/mL, Cmax de 930.9 ng/mL y Tmax 2 h, mientras que cuando se administra el fármaco con alimentos se presenta un ABC 1928.3, Cmax de 682.6 ng.h/mL y Tmax 4.9 h, en conclusión las diferencias que se han encontrado dentro de estos parámetros reflejan que la biodisponibilidad del fármaco se ve afectada con el retraso de su absorción cuando se administra con alimentos.¹⁷

Según lo menciona Montanha et al, 2019 en su estudio de biodisponibilidad en pacientes bariátricos RYGB (Bypass Gástrico Roux-en-Y) en comparación de la Amoxicilina de 875 mg en suspensión y en tabletas orales, se aprecian resultados farmacocinéticos de la suspensión considerado producto de referencia son ABC= 27,59 mg.h/L ; Cmax = 8.73 mg /L; Tmax=1.7h y los resultados de las tabletas como producto de prueba son ABC= 23,10 mg.h/L ; Cmax = 7.42 mg /L; Tmax= 2h, de acuerdo a las medidas de ABC y Cmax en la forma farmacéutica de tabletas se evidenció que no eran bioequivalentes y por ende tienen menor disponibilidad, lo cual, se atribuye a que existe una absorción lenta debido a factores como la aceleración de la solubilidad en el fluido intestinal o vaciado gástrico, la misma que produce que no se disuelva completamente, y por ende, no ser absorbida en su totalidad.¹⁶

En la **Tabla 3** se puede observar un grupo de fármacos de clase I y clase III que están dentro del SCB aptos para realizar estudios *in vitro* de perfiles de disolución ya que cumplen con el criterio de bioexención.

Tabla 3. Perfiles de disolución; Factor de diferencia (f1) y factor de similitud (f2)

Autor	Fármaco	Factor de diferencia (f1)	Factor de similitud (f2)	Resultado
Guerrero, 2013 ¹³	Fluconazol 150 mg	26.15	34,49	No cumple
Inalbon et al.,2016 ⁶	Paracetamol 500mg	20	26	No cumple
Pazmiño, 2018 ¹¹	Enalapril 20mg	25.67	40.69	No cumple

Saravia, 2018 ¹⁴	Metformina 850 mg	8.6	38.58	f1 Cumple f2 No cumple
--------------------------------	----------------------	-----	-------	---------------------------

Nota: Rango de aceptación f1 (0% - 15%) y f2 (50% - 100%)

En un trabajo realizado por Guerrero, y colaboradores 2013 de fluconazol de 150 mg se observa que la velocidad que se disuelve el fármaco similar en relación con el innovador es lenta, dando así, diferencias muy significativas en el perfiles de diferencia un 26.15% y de similitud 34.49%, debido a que este medicamento es una base extremadamente débil factor que va hacer que su velocidad de disolución va a disminuir, por lo tanto, no es bioequivalente.¹³

Inalbon et al.,2016 en su estudio compara la disolución en comprimidos de paracetamol de 500 mg donde se obtuvo que no cumplen con la bioequivalencia porque los resultados reflejan un f1 de 20 y f2 de 26 que no está dentro del rango, teniendo en cuenta que uno de los factores que estaría modificando su disolución sería un excipiente.⁶

Según expresa Pazmiño y colaboradores 2018 en su estudio de enalapril de 20 mg, este no presenta una intercambiabilidad en comparación con el fármaco de referencia. ya que los resultados del f1 es de 25.67 y el f2 es de 40.69, de esta manera, no se cumple con los parámetros establecidos f1 (0% - 15%) y f2 (50% - 100%), lo cual, puede deberse a su formulación y proceso tecnológico ya que el porcentaje del principio activo es relativamente bajo, de esta manera podría llegar a perjudicar en su efecto terapéutico.¹¹

En el estudio de bioequivalencia de Metformina de 850 mg realizado por Saravia, y colaboradores en 2018, se observa una contradicción debido a que los resultados de los perfiles de disolución muestran que el f1 está dentro de los valores establecidos pero el f2 no, por lo que el factor de similitud va a primar, en donde se aprecia que el valor de f2 es 38.58% que nos indica que no existe equivalencia, el autor menciona que esta variación en los resultados probablemente se atribuya al proceso de elaboración del medicamento, ya sea que se hayan visto afectado por la humedad ambiental o por condiciones de temperatura.¹⁴

En la tabla 4 podemos apreciar de forma resumida los factores que influyen en la biodisponibilidad de los fármacos que han sido sometidos a pruebas in vitro.

Tabla 4. Factores que afectan la disolución de los fármacos

Fármaco	Factor que afecta la disolución del fármaco
Fluconazol 150 mg	Solubilidad del principio activo y pKa
Paracetamol 500mg	Factores de formulación
Enalapril 20mg	Factores de formulación y tecnológicos
Metformina 850 mg	Factores tecnológicos

En una investigación bibliografía realizada por Dután F., y Machuca C, en el 2021, analizaron los factores que influyen en la variabilidad de los parámetros farmacocinéticos, y por ende, en su biodisponibilidad de diferentes fármacos, los cuales, concluyeron en lo descrito en la tabla 5.

Tabla 5. Factores que afectan la biodisponibilidad

Fármaco	Factor que influye en su biodisponibilidad
Vancomicina	Insuficiencia renal
Ciclosporina	Peso y edad
Hidroxicloroquina	Peso y edad
Fenitoína	Alimentos
Meropenem	Problemas cardiovasculares
Clozapina	Sexo
Omeprazol	Factor fisiológico (alimentos)
Amoxicilina	Factor fisiológico (vaciado gástrico)

Según, la tabla 5, los factores que afectan la biodisponibilidad de los medicamentos son básicamente los factores fisiológicos y patológicos del paciente, ya que afecta a parámetros farmacocinéticos importantes como volumen de distribución, aclaramiento y sobre todo, concentración plasmática, que altera la biodisponibilidad del medicamento, aunado a ello, los

factores de la formulación y propiedades fisicoquímicas del medicamento que se observa sobre todo en estudios de bioequivalencia *in vitro*, según la tabla 3.

3. CONCLUSIÓN

Se concluye con base a la recopilación de información de estudios *in vitro e in vivo* de los 12 medicamentos a los que se le analizó su bioequivalencia, lo siguiente:

- se evaluaron los factores que influyen en la disolución de los fármacos fluconazol, paracetamol, enalapril y metformina, que ninguno cumplió con el factor de diferencia ni similitud, por tanto, no eran bioequivalente, así mismo, no tendrán la biodisponibilidad correspondiente, que afectará su acción farmacológica y que los factores predominantes fueron características físico-químico del principio activo (pKa) y factores de formulación y tecnológicos.
- se evaluaron los factores que influyen en los parámetros farmacocinéticos de ocho fármacos, donde el único que cumplía con la biodisponibilidad relativa en magnitud y velocidad era el clonazepam, en cambio, los otros siete fármacos, tenían alterado algunos parámetros como concentración plasmática la principal que influye en la biodisponibilidad, por tanto, no era bioequivalente, y los factores que predominaron fueron los factores fisiológicos (edad, sexo, peso corporal, alimentos, vaciado gástrico) y factores patológicos (problemas cardiovasculares y renales), es así, que se no tendrán la misma equivalencia farmacéutica y/o terapéutica del medicamento multifuente con respecto al medicamento de referencia.

4. BIBLIOGRAFÍA

- (1) Alvarado Yarasca, Á.; Salazar Granara, A.; Pineda Pérez, N.; Villanueva Vilchez, H.; Cáceres Andonaire, E. Estudio de la biodisponibilidad relativa de una formulación multifuente de sulfametoxazol respecto al medicamento referente. *Horiz. Med.* **2016**, *16* (3), 12–19.
- (2) Falcón Cano, G. Diseño y aplicación de un flujo de modelación QSPR para la predicción de la biodisponibilidad oral de fármacos y moléculas afines en humanos. Químico farmacéutico, Facultad de química y farmacia, 2019.
- (3) Emami, S.; Siah-Shadbad, M.; Adibkia, K.; Barzegar-Jalali, M. Recent Advances in Improving Oral Drug Bioavailability by Cocrystals. *BioImpacts : BI* **2018**, *8* (4), 305.
- (4) Sánchez Macías, S. J. Análisis bibliográfico de biodisponibilidad y bioequivalencia en Ecuador y Región Andina. Farmacia mención farmacia clínica, Universidad de Guayaquil, 2021.
- (5) Price, G.; Patel, D. A. Drug Bioavailability. En *StatPearls [Internet]*; StatPearls Publishing, 2021.
- (6) Inalbon, M.; Muñoz, R.; Sallietti, V. Estudio de bioequivalencia farmacéutica in vitro de comprimidos de paracetamol 500 mg comercializados en Córdoba, Argentina. Farmacéutico, Universidad Católica de Córdoba, 2016.
- (7) Nieves Fernández, H. Influencia del género en la biodisponibilidad de pantoprazol administrado con alimentos. Doctor, Universidad Complutense de Madrid, 2016.
- (8) Muñoz María, M.; Martínez Sesmero, J. M.; Sánchez-Muniz, F. J. Interacciones entre antineoplásicos orales y alimentos. *An. Real Acad. Farm.* **2019**, 167–181.
- (9) Llerena Ramos, C. A. Equivalencia farmacéutica “in vitro” de ciprofloxacino frente a Ciproval, Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, 2019.
- (10) Leon, J. R. H.; Ortiz, M. G.; Joaquin, J. W. S.; Camones, M. Á. I. Bioexención de dos Medicamentos Conteniendo Ácido Acetilsalicílico 100 mg EN TABLETAS. *Ágora* **2020**, *7* (2), 127–132.
- (11) Pazmiño Tulcán, E. A. Establecimiento de bioequivalencia In Vitro a base del factor F1 y F2 del antihipertensivo Enalapril Maleato comercializado en Ecuador, Quito: UCE, 2018.
- (12) Zavaleta Martínez-Vargas, A.; Salas Arruz, M.; Zavaleta Boza, C. Bioequivalencia de medicamentos in vivo e in vitro (Bioexención). *Diagnóstico (Perú)* **2016**, 17–27.
- (13) Guerrero Segura, F. F. Determinación de la intercambiabilidad terapéutica de cápsulas de Fluconazol comercializadas en el país en relación a su innovador Diflucan®. Químico - Farmacéutico, Universidad Central del Ecuador, 2013.
- (14) Saravia, G. X.; Calerón, M. L. D. Estudio de Bioequivalencia in vitro de comprimidos de liberación inmediata de Metformina de 850 mg comercializados en Bolivia. *REV CC* **2020**, *8* (2).

- (15) Davanço, M. G.; Meulman, J.; Guzmán, M. R. P.; Palomino, D. M. H.; Tuiran, C. M. G.; Duarte, F. G.; de Campos, D. R. A randomized, single-dose, two-sequence, two-period, crossover study to assess the bioequivalence between two formulations of clonazepam tablet in healthy subjects. *Drug Dev. Ind. Pharm.* **2019**, *45* (12). <https://doi.org/10.1080/03639045.2019.1689994>.
- (16) Montanha, M. C.; Dos Santos Magon, T. F.; de Souza Alcantara, C.; Simões, C. F.; Silva, S. R. B.; Kuroda, C. M.; Yamada, S. S.; de Oliveira, L. E. S.; Nasser, D.; Junior, N. N.; Mazucheli, J.; Diniz, A.; Pjpa, P.; Kimura, E. Reduced bioavailability of oral amoxicillin tablets compared to suspensions in Roux-en-Y gastric bypass bariatric subjects. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **2019**, *85* (9). <https://doi.org/10.1111/bcp.14023>.
- (17) Ochoa, D.; Román, M.; Cabaleiro, T.; Saiz-Rodríguez, M.; Mejía, G.; Abad-Santos, F. Effect of Food on the Pharmacokinetics of Omeprazole, Pantoprazole and Rabeprazole. *BMC Pharmacol. Toxicol.* **2020**, *21*. <https://doi.org/10.1186/s40360-020-00433-2>.
- (18) Yanguang, C.; Sijin, Y.; Rao, X. Vancomycin resistant Staphylococcus aureus infections: A review of case updating and clinical features. *Journal of Advanced Research* **2020**, *21*, 169–176.
- (19) Lina Trigo, O. M.; Parra Poma, C. M. Determinación de límites de decisión clínica de ciclosporina en sangre en pacientes con trasplante renal. *Rev. Cs. Farm. y Bioq* **2020**, *8* (1), 53–66.
- (20) Alfaro-Murillo, A.; León-Bratti, M. P. Hidroxicloroquina: Del fármaco de herencia Inca hasta la inmunología moderna. *Acta méd. costarric* **2020**, *62* (2), 57–64.
- (21) Tapia Artiles, C.; Pérez-blanco, J. S.; Santos Buelga, M. D.; García Sánchez, M. J. Farmacocinética poblacional de fenitoína en pacientes adultos. **2020**.
- (22) Raza, A.; Chen, S.; Bruck, F.; Cabot, P.; Roberts, J. Oral meropenem for superbugs: challenges and opportunities. *Drug Discov. Today* **2021**, *26* (2), 551–560.
- (23) Gee, S.; Taylor, D. Alternative Routes of Administration of Clozapine. *CNS Drugs* **2022**, 1–7.
- (24) Zhao, J.; Yang, J.; Xie, Y. Improvement strategies for the oral bioavailability of poorly water-soluble flavonoids: An overview. *Int. J. Pharm.* **2019**, *570*. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.118642>.
- (25) Mugabure Bujedo, B. Factores clave que afectan a la biodisponibilidad de los opioides sobre la médula espinal en el manejo del dolor agudo. *Rev. Soc. Esp. Dolor* **2019**, *26* (6), 359–367.
- (26) Miranda-Pérez de Alejo, C.; Fernández-Cervera, M.; Reyes-Naranjo, M. I.; Cabrera-Pérez, M. A. Aplicación del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica al Cuadro Básico de Medicamentos de Cuba: ¿bioequivalencia in vivo o disolución in vitro? *Revista de la OFIL* **2020**, *30* (4), 291–300.