Revista Científica
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia

Articulos

Equivalencia terapéutica in vitro de tabletas de enalapril maleato 20 mg de producción nacional

In vitro therapeutic equivalence of 20 mg enalapril maleate tablets of national production.

María, Mendoza-Prillwitz; M. Nereida, Marroquín Tintí; Allan, Vásquez Bolaños; Raquel, Pérez Obregón

Mendoza-Prillwitz María
mjmp_34@hotmail.com
Escuela de Química Farmacéutica, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, Universidad de San Carlos de Guatemala., Guatemala
Marroquín Tintí M. Nereida
nereidamarroquin@yahoo.com
Escuela de Química Farmacéutica, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, Universidad de San Carlos de Guatemala., Guatemala
Vásquez Bolaños Allan
allanron@gmail.com
Escuela de Química Farmacéutica, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, Universidad de San Carlos de Guatemala., Guatemala
Pérez Obregón Raquel
raquelobregon17@gmail.com
Escuela de Química Farmacéutica, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, Universidad de San Carlos de Guatemala., Guatemala

Revista Científica
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia,
Universidad de San Carlos de Guatemala, Guatemala
ISSN-e: 2224-5545
Periodicidad: Semestral
vol. 29, núm. 2, 2020
almadariaga1@gmail.com

Recepción: 15 Febrero 2019
Aprobación: 04 Marzo 2020

DOI: http://doi.org/10.54495/Rev.Cientifica.v29i2.32

URL: http://portal.amelica.org/ameli/jatsRepo/50/5099650996001/index.html

Licencia: CC-BY 4.0

Resumen: Los ensayos de equivalencia terapéutica tienen como objetivo demostrar que los medicamentos genéricos aportan la misma cantidad de principio activo en comparación con el medicamento innovador. El objetivo de la investigación fue evaluar la equivalencia terapéutica del medicamento enalapril maleato en tabletas de 20 mg, según la clasificación biofarmacéutica que le corresponde, ya que este es un medicamento representativo de la clase III, para demostrar que tienen un perfil de tolerabilidad adecuado y que son eficaces para su prescripción médica. Por otro lado, al demostrarse la equivalencia terapéutica se puede recurrir con toda seguridad al medicamento genérico y reducir los costos de los tratamientos, con lo cual la población tendrá una oferta de medicamentos confiables, seguros y a precios económicos. Se utilizó un medicamento innovador y tres de los ocho medicamentos genéricos de fabricación y comercialización nacional, a los cuales se les determinó perfiles de disolución (F2: 45.41, 92.42, 71.04), uniformidad de contenido (AV: 7.37, 2.97, 2.50) y valoración de principio activo (%: 107.14, 98.89, 101.71) para determinar la cantidad de principio activo en las muestras. Los análisis se realizaron con base en los criterios establecidos en la Farmacopea de los Estados Unidos. Se aplicó un modelo estadístico independiente, y se estableció que dos de los tres lotes analizados de los medicamentos genéricos son equivalentes terapéuticos con el lote del medicamento innovador. Con las pruebas de disolución in vitro realizadas a lo largo de este estudio, se puede concluir que los tres lotes analizados de dos medicamentos genéricos pueden ser considerados intercambiables con respecto al lote del medicamento innovador.

Palabras clave: Perfil de disolución, genérico, innovador, principio activo, disolución in vitro.

Abstract: The therapeutic equivalence essays to demonstrate that generic medicine can provide the same amount of active ingredient compared to the innovative medicine. The objective of this research was to evaluate the therapeutic equivalence of enalapril maleate 20 mg, according to the biopharmaceutical classification, given that this is a representative class III drug. This to demonstrate that it has an acceptable tolerability profile and that it is effective for medical prescription. Once the therapeutic equivalence is stablished, the use of therapeutic bioequivalence

Modelo de publicación sin fines de lucro para conservar la naturaleza académica y abierta de la comunicación científica

PDF generado a partir de XML-JATS4R

products can reduce treatment costs, so that the general public can have access to reliable, safe and affordable medicines.
For this study an innovative medicine and three of the eight generic medicines of national manufacture and commercialization were used for each medicine, the dissolucion profiles (F2: 45.41, 92.42, 71.04), the uniformity of content (AV: 7.37, 2.97, 2.50) and percentage of active ingredient (%: 107.14, 98.89, 101.71) were determined. The essays were performed based on the criteria established in The United States Pharmacopeia and were satisfactory in all the analyzed batches. An independent statistical model was carried out it was established, that two of the three analyzed batches for generic medicine are therapeutic equivalents with the batch of the innovative drug. In vitro dissolution tests obtained throughout this study, concluded that the three analyzed batches of two generic medicines can be considered interchangeable in respect to the batch of the innovative medicine.

Keywords: dissolution profile, generic, innovative, active principle, in vitro dissolution.

Introducción

La calidad de los productos farmacéuticos es un factor de suma importancia para asegurar el pronto restablecimiento de la salud de los individuos, su bienestar y calidad de vida. A fin de garantizar su eficacia y seguridad, el medicamento genérico deberá poseer, en teoría, las mismas propiedades del innovador y, al igual que los medicamentos de marca, deberá cumplir con las pruebas de control de calidad, ya que los controles de seguridad son fundamentales porque es bien sabido que los efectos clínicos y el balance riesgo – beneficio de un medicamento no depende exclusivamente de la actividad farmacológica de la sustancia activo sino que también influye la farmacocinética y la forma de acceder el medicamento al organismo (Campos Segura, 2017; Gracia Vásquez, Hernández Benítez, & Nájera Martínez, 2004).

Así mismo son importantes los estudios de equivalencia terapéutica porque tienen como objetivo demostrar que dos formulaciones de un mismo principio activo presentan un comportamiento farmacocinético tan semejante que se puede asumir, sin riesgo a equivocarse, que presentarán, de la misma forma, efectos farmacológicos igualmente semejantes, y producirán el mismo efecto terapéutico y podrán ser responsables de la aparición de los mismos efectos adversos, es decir, ser terapéuticamente equivalentes y, por lo tanto, intercambiables. Y que cumplan las características de seguridad, eficacia, y calidad para garantizar el tratamiento acertado de las patologías de los pacientes. (Gracia Vásquez et.al., 2004; Laosa, Guerra, López Duran, Mosquera, & Frías, 2009; Martínez Vargas, Salas Arruz, & Zavaleta Boza, 2016). La población guatemalteca de escasos recursos económicos no tiene acceso a medicamentos innovadores debido al precio elevado de los mismos o a la inexistencia de estos en el mercado guatemalteco. Ante esta situación los medicamentos genéricos constituyen una alternativa viable para las personas que padecen de alguna enfermedad y necesitan tomar algún medicamento.

La introducción de medicamentos genéricos está acompañada de problemas de calidad, falsificaciones, adulteraciones, productos con bajas concentraciones o pobres disoluciones del principio activo, que podrían afectar la efectividad del tratamiento. Para poder aclarar esta diferencia entre medicamentos innovadores y genéricos, es necesario demostrar la equivalencia terapéutica para asegurar la eficacia del genérico (Saavedra, Iturriaga, Ávila, & Quiñonez, 2011).

En Guatemala los medicamentos genéricos salen a la venta sin contar con pruebas de perfiles de disolución y estas a la vez son importantes ya se puede evaluar la posible interferencia de los excipientes sobre la liberación del principio activo y son un indicador de la biodisponibilidad, y no es un requisito legal por parte del Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines, del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, para poder comercializar el producto.

La importancia de realizar la equivalencia terapéutica a medicamentos antihipertensivos es demostrar que tienen un perfil de tolerabilidad adecuado y así demostrar que son eficaces en la disminución de las cifras de presión arterial y, consecuentemente, en la reducción del riesgo de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares. Por otro lado, los medicamentos genéricos son una alternativa viable por tener precios muchos más bajos que los medicamentos originales (Badía, 2002; Medline, 2018).

Las tabletas de enalapril maleato son un medicamento ampliamente utilizado por la población guatemalteca para tratar la presión arterial alta, por lo que si el medicamento no cumple con la calidad esperada el efecto para la salud del paciente es riesgosa, provocando hasta la muerte (Ferrer, 2015). Se cuentan con ocho medicamentos genéricos de enalapril maleato de 20 mg comercializados y fabricados en Guatemala que pertenecen a cinco laboratorios guatemaltecos, La finalidad del presente trabajo fue determinar la equivalencia terapéutica in vitro de tres medicamentos genéricos de tabletas de enalapril maleato 20 mg de fabricación y comercialización nacional versus el medicamento innovador.

El enalapril maleato según el sistema de clasificación biofarmacéutica es un medicamento representativo de la clase III (Verbeeck et al., 2017); alta solubilidad y baja permeabilidad, aplica para bioexención, es decir, que se puede demostrar la equivalencia terapéutica mediante estudios in vitro; por lo que mediante perfiles de disolución del medicamento innovador y los medicamentos genéricos, es posible determinar si el genérico tiene el mismo comportamiento que el innovador (Baena & Ponce, 2008; Dahan, Miller & Amidon, 2009; Food and Drugs Administration [FDA], 1997a; Plasencia, Ruidías, Quiliche, & Sánchez, 2013; Stavchansky, 2008).

Materiales y métodos

Muestras

Tabletas de enalapril maleato de 20 mg. Para calcular el tamaño de la muestra se realizó por conveniencia de tres medicamentos genéricos y un medicamento innovador, esto debido a que, de los ocho medicamentos genéricos de comercialización y producción nacional, tres empresas fabrican dos genéricos cada una. De cada medicamento genérico se adquirieron 3 lotes diferentes. Estándar secundario de enalapril maleato (Sigma-Aldrich).

Reactivos y materiales

En la preparación y análisis de las muestras, se empleó fosfato monobásico de sodio (Merck®), ácido fosfórico (Merck®), agua purificada (Sistema Milli-Q de Millipore), fosfato monobásico de potasio (Merck), hidróxido de sodio en lentejas (Merck®), acetato de sodio trihidrato (Merck®), ácido clorhídrico 37 % (Merck®), ácido acético (Merck®) y acetonitrilo HPLC (Merck®). Para las disoluciones empleados como fase móvil en la cromatografía se filtraron empleando membranas de nylon de 0.45 µm en el tamaño del poro. Columna L-7 (RP-8 Select B) de dimensiones 75 X 4.6 mm, 5 µm en tamaño de partícula, se utilizó en la separación cromatográfica. El uso de estos reactivos se basa en la monografía individual de tabletas de enalapril maleato de la Farmacopea de los Estados Unidos- Formulario Nacional (USP 35/ NF30, 2013).

Equipos

En la realización de los ensayos químicos se empleó un equipo de cromatografía líquida Hitachi Elite Lachrom, un disolutor Sotax DT2, balanza analítica Mettler Toledo ms204s, un baño de ultrasonido Branson 2510, plancha de calentamiento con agitador magnético ThermoScientific, medidor de pH INOLAB 7310 y una unidad desgasificadora Millipore.

Pruebas de control de calidad

Los medicamentos a evaluar se sometieron a los análisis fisicoquímicos correspondientes según la monografía de la USP 35/30, con el fin de verificar el cumplimiento de los requerimientos de calidad en los medicamentos; valoración del principio activo, uniformidad de contenido. Estas pruebas se realizaron por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) a una longitud de onda de 215 nm.

Perfiles de disolución

Los perfiles de disolución se realizaron en doce unidades de cada medicamento, se evaluaron bajo las condiciones recomendadas por la farmacopea USP 35/ NF30, con tres diferentes medios de disolución; pH 1.2, 4.5 y 6.58. De cada vaso de disolución se tomó una muestra de 10 ml a los 5, 15, 30 y 45 min, reponiendo el volumen tomado en cada muestreo. Se realizó la lectura por HPLC a una longitud de onda de 215 nm (FDA, 1997b; Medieta & Salazar, 2015).

Análisis estadístico

El método independiente con el factor de similitud, el cual permite comparar el comportamiento del lote del producto de referencia con el del lote producto genérico, tomando los valores de los perfiles de disolución de las 12 tabletas de cada lote en cada intervalo de tiempo y calculando el factor de diferencia F1 y el factor de similitud F2 (FDA, 2017).

Resultados

Se presenta el promedio de los resultados de las pruebas fisicoquímicas para los tres lotes de cada uno de los medicamentos genéricos y el lote del medicamento innovador evaluado de enalapril maleato, para verificar el cumplimiento de las especificaciones de calidad establecidas en la monografía oficial USP 35/ NF30 (Tablas 1 y 2).

TABLA 1.
Cuantificación de enalapril maleato

	% Enalapril Maleato	**mg/tab**
	Media (SD)	
Innovador	99.90 (0.42)	19.98
Genérico A	107.14 (1.11)	21.43
Genérico B	98.89 (0.68)	19.78
Genérico C	101.71 (1.81)	20.34

En la Tabla 2 se observa que el medicamento innovador y los medicamentos genéricos cumplen con la prueba de uniformidad de contenido en cada tableta; ya que el valor de aceptación es menor a 15.0 %, especificado en la USP 35/ NF30.

TABLA 2.
Determinación del contenido individual de enalapril maleato

	Innovador Media (SD)	Medicamento genérico A Media (SD)	Medicamento genérico B Media (SD)	Medicamento genérico C Media (SD)
	98.48 (1.10)	107.81 (1.40)	99.68 (1.46)	103.42 (0.37)
AV	2.60	7.37	2.97	2.50
%RSD	1.10	1.40	1.46	0.36

*AV: valor de aceptación. * SD: desviación estándar. * % RSD: desviación estándar relativa.

Se observa el comportamiento de los perfiles de disolución en los distintos pH, de modo que se construye una curva que representa la forma en que ocurre la disolución durante todo el proceso, con el fin de demostrar que presentan el mismo perfil de concentración-tiempo a lo largo del estudio luego que empieza la disolución y así tendrá la misma velocidad y extensión de absorción.

Los resultados obtenidos en los perfiles de disolución de los medicamentos genéricos evaluados comparándolos con el medicamento innovador se observan en las Figuras 1, 2, 3.

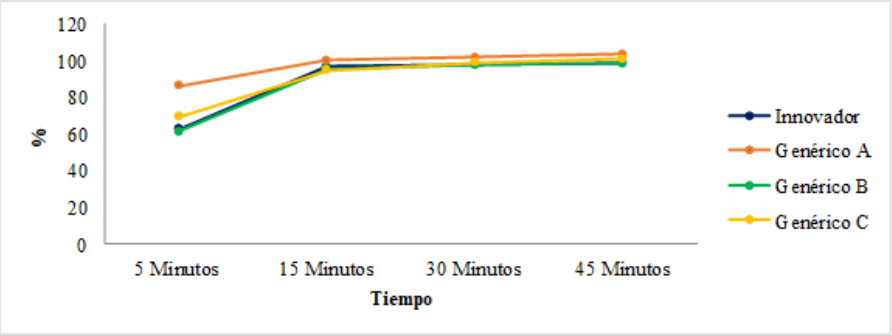

Figura 1. Concentración Porcentual obtenidas por el perfil de disolución del Medicamento Innovador versus Los medicamentos genéricos A, B y C, pH 6.8.

En la figura 1 se observa que el comportamiento de la disolución en diferentes tiempos de muestreo de los diferentes medicamentos genéricos, en comparación al innovador, donde se aprecia que los medicamentos genéricos B y C tienen similitud con la curva del medicamento innovador, por lo tanto son equivalentes terapéuticos.

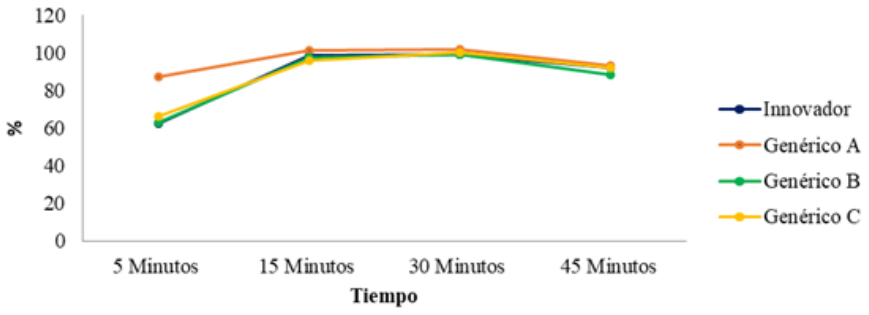

Figura 2. Concentración Porcentual obtenidas por el perfil de disolución del Medicamento Innovador versus Los Medicamentos Genéricos A, B y C, pH 1.2.

En la figura 2 se puede apreciar que los medicamentos genéricos B y C presentan un comportamiento similar con la curva del medicamento innovador, por lo tanto se puede decir que tienen la misma disolución del principio activo en el mismo tiempo.

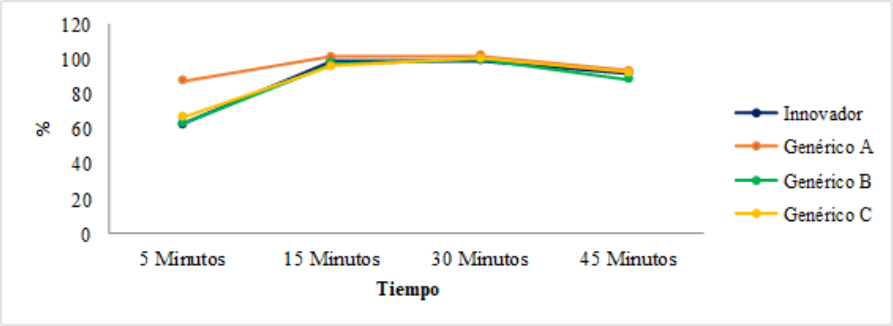

Figura 3. Concentración Porcentual obtenidas por el perfil de disolución del Medicamento Innovador versus Los Medicamentos Genéricos A, B y C, pH 4.5.

Como se observa en la figura 3 los medicamentos genéricos B y C tienen similitud con la curva del medicamento innovador y se observa que le medicamento genérico A, se disuelve en mayor cantidad al inicio que los demás medicamentos.

TABLA 3

Valores de factor de diferencia (f1) y factor de similitud (f2), los cuales relacionan los porcentajes disueltos tanto del medicamento de innovador como de los medicamentos genéricos.

	Innovador	**Medicamento genérico A**	**Medicamento genérico B**	**Medicamento genérico C**
	Media SD	**Media SD**	**Media SD**	**Media SD**
	98.48 (1.10)	107.81 (1.40)	99.68 (1.46)	103.42 (0.37)
AV	2.60	7.37	2.97	2.50
%RSD	1.10	1.40	1.46	0.36

En la tabla 3 se puede observar que cada medicamento genérico presenta un factor de diferencia aceptable dado que presentan un porcentaje menor de 15 %. También nos demuestra que el porcentaje de liberación de principio activo del medicamento B y C es similar al del medicamento innovador.

Discusión

Los estudios para determinar la equivalencia terapéutica permiten caracterizar el comportamiento de un producto genérico con respecto a un innovador de manera de obtener una predicción confiable de sus efectos y garantizar el intercambio de los mismos. Los estudios de equivalencia terapéutica in vitro se llevan a cabo en función de la forma farmacéutica mediante la comparación de los perfiles de disolución entre el producto genérico y el producto innovador (Menjivar Ortiz & Solano de Navarrete, 2015).

Los resultados de los ensayos cumplen para cuantificación de principio activo (entre 90 - 110 %) y uniformidad de contenido (L1 menor a 15), según la USP 35/ NF30, y con una desviación menor del 2 %, por lo que se puede decir que todos los productos analizados presentan un comportamiento homogéneo en sus propiedades farmacotécnicas (Medina López, García Lugo, Hurtada, y de la Peña, & Domínguez Ramírez, 2015).

En los resultados obtenidos en los perfiles de disolución, se puede observar que no menos del 80 % de la cantidad declarada se disuelve en 30 min, esto se debe a que el enalapril maleato es altamente soluble. En la relación a la eficiencia de disolución, los lotes de los medicamentos genéricos presentaron valores similares, superiores al 80 % y estadísticamente comparables al del medicamento innovador, por lo que se puede decir que se consideran similares (Franco Ospina, Matiz Melo, & Pájaro Bolivar, 2012).

La comparación de los perfiles de disolución de los medicamentos genéricos con el medicamento innovador se efectuó mediante el modelo de acercamiento independiente utilizando el factor de diferencia (f1) y el factor de similitud (f2) (FDA, 1997). Estos factores proporcionan una estimación de la similitud en las cinéticas de disolución entre los medicamentos, un valor de f1 menor a 15 y un valor de f2 mayor a 50 refleja la equivalencia de las curvas y por lo tanto, expresaría un comportamiento in vivo similar (Ponce de Léon & Jaramillo, 2004); demostrando que este producto tiene un porcentaje de diferencia aceptable entre las dos curvas a cada punto en el tiempo y la medida de error relativo entre las dos curvas fue menor. También se muestran los valores obtenidos para el factor de similitud f2, que es una prueba más potente; ya que la similitud entre los perfiles del medicamento genérico e innovador puede ser utilizada para establecer la equivalencia entre ambos (Matiz Melo & Cavallo, 2014). Como se observa en la figura 1, 2 y 3, las curvas de disolución de los lotes analizados de los medicamentos genéricos B y C como el innovador son similares ya que presentan valores mayores a 50, en los tres medios de disolución. Por tanto, se consideran que puedan ser equivalentes terapéuticos y por lo tanto intercambiables con el medicamento innovador. Con los resultados obtenidos para el factor de diferencia y similitud de los lotes analizados para el medicamento genérico A, presentan diferencia con relación al medicamento innovador por lo que se puede decir que estos no son equivalentes terapéuticos y por los tanto no son intercambiables.

Cabe resaltar que existe una relación directa entre la valoración del ingrediente farmacéuticamente activo, su porcentaje disuelto en 30 min y el perfil de disolución para cada uno de los medicamentos ensayados, hecho que se hace más notorio en las marcas A y C, dado a que la marca A fue la que presentó el mayor contenido de principio activo, así como el mayor AV en las pruebas de uniformidad de unidades de dosificación y el más alto porcentaje de fármaco disuelto al minuto 30, caso totalmente opuesto para la marca B que mostró valores más bajos en la valoración del principio activo y el mejor perfil de disolución.

Por lo anterior discutido se demuestra que, de los medicamentos genéricos evaluados, las marcas B y C cumplen con los requisitos para que puedan ser equivalentes terapéuticos con el innovador. El estudio mostró que el medicamento de prueba A cumple con las pruebas de control de calidad pero no cumple con los

perfiles de disolución por lo tanto se concluyó que el medicamento de prueba no es equivalente terapéutico del medicamento de referencia.

Agradecimientos

Al Departamento de Química Medicinal de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia por su apoyo en la realización de la presente investigación.

Referencias

Badía, X. (2002). *El papel de los medicamentos en el tratamiento de la hipertensión arterial y la prevención del riesgo cardiovascular*. Madrid: Fundación Farmaindustria.

Baena, Y., & Ponce, L. F. (2008). Importancia y fundamentación del sistema de clasificación biofarmacéutico, como base de la exención de estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia in vivo. *Revista Colombiana de Ciencias Químico-Farmacéuticas*, *37*(1), 18-32.

Campos Segura, L. A. (2017). Medicamentos genéricos: su importancia económica en los sistemas públicos de salud y la necesidad de estudios In Vitro para establecer su bioequivalencia. *Revista Pensamiento Actual*, *17*(28), 108 - 120. https://doi.org/10.15517/pa.v17i28.29549

Dahan, A., Miller, J., & Amidon, G. (2009). Prediction of solubility and permeability class membership: provisional bcs classification of the world´s top oral drugs. *AAPS Journa*l, *11*(4), 740 -745. https://doi.org/10.1208/s12248-009-9144-x

Food and Drug Administration. (1997a). *Guía para la Industria: Exención de los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia in vivo para formas posológicas orales sólidas de liberación inmediata en base a un sistema de clasificación de biofarmacéuticas*. Recuperado de http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm200707.htm

Food and Drug Administration. (1997b). *Guía para la Industria: Pruebas de disolución de formas de dosificación oral sólidas de liberación inmediata*. Recuperado de https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm200707.htm

Food and Drug Administration. (2017). *Waiver of in vivo Bioavailability studies for immediate-release solid oral dosage forms based on a biopharmaceutics classification system guidance for industry*. https://www.fda.gov/media/70963/download

Ferrer, Y. (2015). *Clasificación Biofarmacéutica Provisional de los ingredientes farmacéuticos activos de los sólidos orales de liberación inmediata del cuadro básico de medicamentos de Cuba*. (Tesis de maestría). Universidad Central Marta Abreu de las Villas Centro de Bioactivos Químicos, Cuba.

Franco Ospina, L. A., Matiz Melo, G. E., & Pájaro Bolívar, I. B. (2012). Estudio biofarmacéutico comparativo de marcas comerciales de tabletas de ciprofloxacina disponibles en el mercado colombiano. *Revista Salud Pública*, *14*(4), 695-709.

Gracia Vásquez, S. L., Hernández Benítez, M. A., & Nájera Martínez, B. (2004). Comparación de la calidad de tabletas de patente, genéricas y elaboradas para el sector salud para control de diabetes. *Revista Ciencia UANL*, *VII*(2), 184 -189.

Laosa, O., Guerra, P., López Durán, J. L., Mosquera, B., & Frías, J. (2009). Estudios de bioequivalencia: la necesidad de establecer la fiabilidad de los medicamentos genéricos. *Revista Perú Salud Pública*, *26*(4), 553-562.

Martínez Vargas A. Z., Salas Arruz, M., & Zavaleta Boza, C. (2016). Bioequivalencia de medicamentos in vivo e in vitro (Bioexención). *Revista Diagnóstico*, *55*(1), 17-27. https://doi.org/10.33734/diagnostico.v55i1.123

Matiz Melo, G. E., & Cavallo, E. R. (2014). Estudio comparativo de la calidad biofarmacéutica de marcas comerciales y multifuentes de tabletas de Captopril y Losartán del mercado colombiano. *Revista Colombiana de Ciencias Químico-Farmacéuticas*, *43*(2), 1-12. https://doi.org/10.15446/rcciquifa.v43n2.54209

Medieta, F., & Salazar, H. (2015). *Disolución comparada de Enalapril maleato en tabletas 10 mg en productos multifuentes e innovador, comercializados en el Perú* (Tesis de licenciatura). Universidad Nacional de Trujillo, Perú.

Medina López, J. R., García Lugo, C. A., Hurtada y de la Peña, M., & Domínguez Ramírez, A. M. (2015). Estudio de liberación in vitro de ibuprofeno en grageas: influencia de la dosis y el aparato de disolución. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*, *46*(2), 24-32.

Medline Plus. (2018). Enalapril. Recuperado de https://medlineplus.gov/spanish/druginfo/meds/a686022-es.html

Menjivar Ortiz, G. C., & Solano de Navarrete, Z. Y. (2015). *Estudio de Equivalencia Terapéutica in vitro de Tabletas de Enalapril maleato 20 mg de Producción Nacional* (Tesis de licenciatura). Universidad de el Salvador, El Salvador.

Plasencia, P. A., Ruidías, D., Quiliche, J., & Sánchez, Y. (2013). Bioequivalencia in vitro de tabletas de Propanolol 40 Mg Multifuente e Innovador. *Revista Pharmaciencia*, *1*(2), 28-34.

Ponce de León, L. F., & Jaramillo, A. M. (2004). Estudio de Bioequivalencia In Vitro de cuatro productos de amoxicilina del mercado colombiano. *Revista Colombiana de Ciencias Químico-Farmacéuticas*, *33*(1), 70-76.

Saavedra, I., Itarriaga, V., Avila, L., & Quiñones, L. (2011). Estudios de bioexención (In Vitro) para establecer equivalencia de medicamentos. *Cuadernos Médicos Sociales* (Chile), *51*(2), 66-76.

Stavchansky, S. (2008). Scientific perspectives on extending the provision for waivers of in vivo bioavailability and bioequivalence studies for drug products containing high solubility-low permeability drugs (BCS-Class 3). *The AAPS Journal*, *10*(2), 300 -305. https://doi.org/10.1208/s12248-008-9030-y

The United States Pharmacopeial Convention. (2013). *Farmacopea de los Estados Unidos de América USP 36:-Formulario Nacional NF31*. Rockville: Autor.

Verbeeck, R., Kanfer, I., Lobenberg, R., Abrahamsson, B., Cristofoletti, R., Groot, D., Dressman, J. (2017). Biowaiver monographs for immediate-release solid oral dosage forms: Enalapril. *Journal of Pharmaceutical Sciences,106* (8), 1933-1943. https://doi.org/10.1016/j.xphs.2017.04.019

Copyright (c) 2020 María Mendoza-Prillwitz, M. Nereida Marroquín Tintí, Allan Vásquez Bolaños, y Raquel Pérez Obregón

Este texto está protegido por una licencia CreativeCommons 4.0.

Usted es libre para Compartir —copiar y redistribuir el material en cualquier medio o formato— y Adaptar el documento —remezclar, transformar y crear a partir del material— para cualquier propósito, , incluso para fines comerciales, siempre que cumpla la condición de:

Atribución: Usted debe dar crédito a la obra original de manera adecuada, proporcionar un enlace a la licencia, e indicar si se han realizado cambios. Puede hacerlo en cualquier forma razonable, pero no de forma tal que sugiera que tiene el apoyo del licenciante o lo recibe por el uso que hace de la obra.

Resumen de licencia - Texto completo de la licencia