

UNIVERSIDAD MAYOR DE SAN ANDRÉS
FACULTAD DE CIENCIAS FARMACÉUTICAS Y BIOQUÍMICAS
INSTITUTO DE SERVICIOS DE LABORATORIO DE
DIAGNÓSTICO E INVESTIGACIÓN EN SALUD



ESTUDIO DE BIODISPONIBILIDAD Y
BIOEQUIVALENCIA *in vitro* DE TABLETAS DE
CLORHIDRATO DE PROPRANOLOL DE 40 mg
IMPORTADOS AL PAÍS Y COMPARADA FRENTE AL
PRODUCTO INNOVADOR

Trabajo de Grado para obtener el Título de Especialista en Análisis Fármaco - Químicos
Mención: Control de Calidad de Medicamentos y Químicos

POR: LIC. CINTHIA MARIBEL PARRA POMA

TUTORA: MYRIAM LINA TRIGO ORSINI M.Sc.

SEDE: LABORATORIO DE CONTROL DE CALIDAD DE MEDICAMENTOS
Y BIODISPONIBILIDAD DEL INSTITUTO SELADIS

LA PAZ – BOLIVIA
Noviembre, 2022



DEDICATORIA

A Dios, por regalarme la vida y las bendiciones que me brinda día a día.

A mis queridos padres Efraín Parra (†) y Betzabé Poma (†), por su infinito amor, enseñanzas y apoyo incondicional, donde quiera que se encuentren en el cielo.

A mi esposo y compañero de vida, Marco Antonio por su amor y compañía.

A mis queridos hermanos Verónica, Windsor, Carolina y Carla por su cariño, apoyo y palabras de aliento durante toda mi vida.

A mis sobrinos Alexia y Matías por su alegría y carisma.



AGRADECIMIENTOS

● Al Decano de la Facultad de Ciencias Farmacéuticas y Bioquímicas de la Universidad Mayor de San Andrés, Dr. Walter Montaña por gestionar y brindar a los profesionales Bioquímicos y Químicos Farmacéuticos la oportunidad de realizar los postgrados como esta Especialidad en Análisis Fármaco Químico.

● Al Instituto de Servicios de Laboratorios de Diagnóstico e Investigación en Salud (SELADIS) y al Laboratorio Acreditado de Control de Calidad de Medicamentos y Biodisponibilidad por permitirme realizar el trabajo facilitando todos los implementos necesarios durante el desarrollo de este trabajo.

● A mi asesora, Dra. Myriam Trigo, por el apoyo incondicional, dedicación, esmero y entrega con la que realiza sus funciones como Jefe de Laboratorio, además de la calidad y calidez humana que siempre la caracteriza, gracias por brindarme todo el bagaje de su conocimiento y su valiosa amistad durante todos estos gratos años.

● A mis tribunales Dr. Juan Antonio Ávila y Dr. David Gutiérrez, por el valioso aporte que hicieron al presente trabajo con sus conocimientos y experticia como profesionales.

● A Maria Nella Gai Hernandez PhD. en Ciencias Farmacéuticas de la Universidad de Chile, por los conocimientos impartidos en el área de Equivalencia Terapéutica.

● A mis compañeras del Laboratorio de Control de Calidad de Medicamentos y Biodisponibilidad: Danitza, Rosa, Karla, Marianela, Lizeth, Elba y Natalia con quienes comparto momentos agradables.

● A familiares y amigos por brindándome su apoyo y aliento para cumplir mis metas.

RESUMEN

El propósito de este estudio fue determinar la biodisponibilidad y bioequivalencia *in vitro* de las tabletas de Clorhidrato de propranolol de 40 mg importadas al país, este medicamento pertenece a la clase 1 del SCB, es decir que tiene una alta solubilidad y alta permeabilidad, por lo tanto aplica para estudios de bioexención que es una alternativa al estudio de bioequivalencia *in vivo* por medio de la demostración de equivalencia terapéutica *in vitro*. Se verificó que los productos en estudio cumplan los ensayos de calidad, contemplando las características organolépticas, ensayos farmacotécnicos como hermeticidad, peso promedio, dureza, desintegración, friabilidad y ensayos posológicos o de biodisponibilidad como la identificación, valoración, uniformidad de unidades de dosificación y ensayos de disolución, comprobando que los productos cumplen con las especificaciones. Para los análisis de bioequivalencia *in vitro* se procedió a la elaboración y análisis estadístico de perfiles de disolución en tres medios de pH 1,2; pH 4,5 y pH 6,8, con puntos de muestreo de 5, 10, 15, 20, 25, 30, 45, 60 minutos, obteniendo resultados satisfactorios, entre lotes del medicamento referencia (A) se obtuvo un F_{exp} de 0.0446 y entre lotes del medicamentos multifuente (B) se obtuvo un F_{exp} de 0.5677 ambos con valores menores al F de tablas, demostrando que no existe diferencias significativas entre medicamentos. El área bajo la curva para los medicamentos A y B es de 5215 y 5354 respectivamente, por lo tanto tienen porcentajes de fármaco disuelto idénticos, la eficiencia de la disolución en los medicamentos es superior al 85%, el tiempo medio de disolución es menor a los 7 minutos. Finalmente se calculó el comportamiento de las curvas usando los coeficientes de diferencia (f_1) y los coeficientes de similitud (f_2), mismos que son modelos de enfoque independiente de factores específicos, los resultados obtenidos de los diferentes lotes se encuentran dentro de las especificaciones de la Farmacopea de los Estados Unidos, entonces el medicamento multifuente y el innovador tienen perfiles de disolución similares y aseguran su equivalencia terapéutica.

Palabras claves: Bioequivalencia *in vitro*, Biodisponibilidad, Disolución, Clorhidrato de propranolol, Perfil de disolución.

ABSTRACT

The purpose of this study was to determine the in vitro bioavailability and bioequivalence of 40 mg propranolol hydrochloride tablets imported into the country. This medication belongs to class 1 of the SCB, that is, it has high solubility and high permeability, and therefore it applies to both bioexemption studies and is an alternative to the in vivo bioequivalence study through the in vitro therapeutic equivalence demonstration. It was verified that the products under study comply with the quality tests, considering the organoleptic characteristics, pharmacotechnical tests such as tightness, average weight, hardness, disintegration, friability and dosage or bioavailability tests such as identification, assessment, uniformity of dosage units and tests. of dissolution, verifying that the products comply with the specifications. For in vitro bioequivalence analyses, dissolution profiles were prepared and statistically analyzed in three media at pH 1.2; pH 4.5 and pH 6.8, with sampling points of 5, 10, 15, 20, 25, 30, 45, 60 minutes, obtaining satisfactory results, between batches of the reference drug (A) an F exp. of 0.0446 and between batches of the multisource drug (B) an F exp. of 0.5677, both with values lower than the F of tables, showing that there are no significant differences between medications. The area under the curve for drugs A and B is 5215 and 5354 respectively, therefore they have identical dissolved drug percentages, the drug dissolution efficiency is greater than 85%, and the mean dissolution time is less than the 7 minutes. Finally, the behavior of the curves was calculated using the difference coefficients (f1) and the similarity coefficients (f2), which are independent approach models of specific factors, the results obtained from the different batches are within the specifications of the United States Pharmacopoeia, and then the multisource drug and the innovator have similar dissolution profiles and ensure their therapeutic equivalence.

Keywords: In vitro bioequivalence, Bioavailability, Dissolution, Propranolol hydrochloride, Dissolution profile.

TABLA DE CONTENIDOS

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN	1
1. Introducción.....	1
2. Antecedentes.....	2
a) Antecedentes en Latinoamérica.....	2
b) Antecedentes a nivel nacional	2
3. Planteamiento del problema	3
4. Justificación	3
5. Pregunta de investigación	4
6. Hipótesis	4
7. Esquema de investigación.....	5
8. Objetivos.....	5
8.1. Objetivo general	5
8.2. Objetivos específicos.....	5
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	7
1. Producto referencia.....	7
2. Producto multifuente	7
3. Biodisponibilidad.....	7
3.1. Clasificación de los estudios de biodisponibilidad.....	7
3.1.1. Estudios de biodisponibilidad absoluta.....	8
3.1.2. Estudios de biodisponibilidad relativa	8
3.2. Factores de influyen en la biodisponibilidad.....	8
3.2.1. Factores relacionados con el principio activo:.....	8
3.2.2. Factores relacionados con la forma de dosificación	8
3.2.3. Factores relacionados con el individuo.....	8
3.3. Factores que afectan la velocidad de disolución	9
3.3.1. Factores fisicoquímicos	9
3.3.2. Factores farmacotécnicos.....	9
3.3.3. Factores fisiológicos o patológicos	9
3.3.4. Factores relacionados con la forma farmacéutica	9
4. Bioequivalencia	10
4.1. Objetivo de los estudios de bioequivalencia	10
4.2. Razones para realizar estudios de bioequivalencia	11
4.3. Equivalentes farmacéuticos	12

4.4.	Equivalentes terapéuticos	12
4.5.	Bioexención.....	12
4.5.1.	Bioexención por la forma farmacéutica	12
4.5.3.	Bioexención basada en el Sistema de clasificación biofarmacéutica	13
5.	Sistema de clasificación biofarmacéutica (SCB).....	14
6.	Prueba de disolución.....	15
6.1.	Equipo para pruebas de disolución.....	16
6.1.1.	Aparato con canastilla o Aparato 1	16
7.	Estudios in vitro.....	17
7.1.	Correlación <i>in vivo</i> – <i>in vitro</i>	18
7.2.	Perfiles de Disolución	18
7.2.1.	Comparación de perfiles de disolución.....	19
7.3.	Factor de diferencia (<i>f</i> 1)	19
7.4.	Factor de similitud (<i>f</i> 2).....	20
8.	Espectrofotometría de absorción UV/VIS	21
8.1.	Definición de Espectrofotometría UV/VIS:	21
8.2.	Espectrofotómetro.....	21
9.	Descripción del Clorhidrato de propranolol	23
9.1.	Antecedentes históricos del Clorhidrato de propranolol	23
9.2.	Estructura química.....	23
9.3.	Fórmula molecular	24
9.4.	Nombre químico.....	24
9.5.	Nombre IUPAC	24
9.6.	Número CAS	24
9.7.	Peso molecular	24
9.8.	Clasificación biofarmacéutica	24
9.9.	Propiedades físicas y químicas.....	25
9.9.1.	Descripción física.....	25
9.9.2.	pKa	25
9.9.3.	Solubilidad	25
9.9.4.	Punto de fusión	25
9.10.	Datos clínicos	25
9.10.1.	Indicaciones terapéuticas	25
9.10.2.	Eficacia del Clorhidrato de propranolol.....	26

9.10.3.	Posología DOSIFICACIÓN.....	26
9.10.4.	Efectos adversos.....	27
9.10.5.	Interacciones	28
9.10.6.	Contraindicaciones.....	28
9.11.	Propiedades farmacológicas	29
9.11.1.	Clasificación del Sistema de Clasificación Anatómica, Terapéutica, Química (A.T.Q.).....	29
9.11.2.	Acción terapéutica.....	29
9.11.3.	Mecanismo de acción.....	29
9.11.4.	Farmacocinética	29
9.11.5.	Farmacodinámica.....	30
CAPÍTULO III: DISEÑO METODOLÓGICO		32
1.	Tipo o diseño del estudio.....	32
2.	Sitio o contexto del estudio	32
3.	Equipos e instrumentos.....	32
4.	Materiales	33
5.	Reactivos	34
6.	Estándares y patrones	35
7.	Elección del producto referencia y el producto multifuente.....	35
A)	Producto referencia.....	38
B)	Producto Multifuente.....	40
8.	Método experimental.....	40
8.1.	Selección de los productos farmacéuticos de estudio	40
8.1.1.	Tamaño de muestra	41
8.1.2.	Criterios de inclusión	41
8.1.3.	Criterios de exclusión	41
8.1.4.	Criterios de eliminación.....	42
8.2.	Protocolo de Control de Calidad	42
8.2.1.	Verificación de la rotulación.....	42
8.2.2.	Descripción y características de la muestra	43
8.2.3.	Ensayos farmacotécnicos	43
8.2.4.	Ensayos posológicos y de biodisponibilidad	45
9.	Estudios de bioequivalencia <i>in vitro</i>	51
9.1.	Esquema experimental	52

9.1.1.	Preparación de los medios de disolución	52
9.1.2.	Preparación del estándar de propranolol	53
9.2.	Variables.....	53
9.3.	Unidades experimentales.....	53
9.4.	Muestreo y diseño de observación	53
9.5.	Determinación del factor de diferencia y factor de similitud	53
CAPÍTULO IV: PRESENTACIÓN Y ANÁLISIS DE RESULTADOS		55
1.	Selección y obtención de los productos de estudio	55
2.	Control de calidad de los productos	55
2.1.	Verificación de la rotulación	57
2.1.1.	Información declarada en el envase primario	57
2.1.2.	Información declarada en el envase secundario.....	57
2.1.3.	Verificación de la hoja de datos del prospecto	58
3.	Descripción y características de la muestra	58
3.1.	Características organolépticas y genéricas	58
4.	Ensayos farmacotécnicos.....	59
4.1.	Cálculo de diámetro y altura de las tabletas	59
4.2.	Prueba de Hermeticidad	59
4.3.	Peso promedio.....	60
4.4.	Dureza	61
4.5.	Desintegración.....	61
4.6.	Friabilidad	62
5.	Ensayos posológicos y de biodisponibilidad	63
5.1.	Identificación del principio activo Clorhidrato de propranolol.....	63
5.2.	Valoración del principio activo Clorhidrato de propranolol	64
5.3.	Uniformidad de unidades de dosificación	65
5.4.	Ensayo de disolución	65
5.5.	Elaboración de perfiles de disolución	66
5.5.1.	Perfiles de disolución del producto A	66
5.5.2.	Perfiles de disolución del producto B.	69
5.6.	Área bajo la curva del porcentaje de fármaco disuelto de los productos en estudio.	72
5.7.	Eficiencia de la disolución de cada producto.	73

5.8.	Cálculo del tiempo medio de disolución de los productos	74
6.	Selección de lotes para el estudio de bioequivalencia in vitro	75
7.	Estudios de bioequivalencia in vitro.....	76
7.1.	Perfiles de disolución para estudio de Bioequivalencia in vitro pH 1,2	76
7.1.1.	Comparación de Perfiles de disolución para estudio de Bioequivalencia in vitro pH 1,2	77
7.2.	Perfiles de disolución para estudio de Bioequivalencia in vitro pH 4,5.....	78
7.2.1.	Comparación de Perfiles de disolución para estudio de Bioequivalencia in vitro pH 4,5	79
7.3.	Perfiles de disolución para estudio de Bioequivalencia in vitro pH 6,8.....	800
7.3.1.	Comparación de Perfiles de disolución para estudio de Bioequivalencia in vitro pH 6,8.	81
8.	Cálculo del factor de diferencia (f1) y similitud (f2) en medio pH 1,2	82
9.	Cálculo del factor de diferencia (f1) y similitud (f2) en medio pH 4,5	82
10.	Cálculo del factor de diferencia (f1) y similitud (f2) en medio pH 6,8	83
11.	Cálculo del factor de diferencia (f1) y similitud (f2) con monografía USP	83
	CAPÍTULO V: CONCLUSIONES	85
	CAPÍTULO VI: DISCUSIONES	87
	CAPÍTULO VII: RECOMENDACIONES	89
	CAPÍTULO VIII: BIBLIOGRAFÍA	90
	CAPÍTULO IX: ANEXOS.....	A1

INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Productos farmacéuticos de estudio	41
Tabla 2 Tolerancias para la Variación de Peso de Tabletas sin Cubierta, Tabletas Recubiertas con Película y Tabletas Recubiertas (A Excepción de las Tabletas Recubiertas con Película).	44
Tabla 3 Composición de soluciones Amortiguadoras estándar, según la USP	52
Tabla 4 <i>Selección de productos para el estudio</i>	55
Tabla 5 Descripción detallada del envase primario, envase secundario y prospecto	55
Tabla 6 Cumplimiento de los requisitos del MANUAL PARA REGISTRO SANITARIO BOLIVIANO, Anexo N°5 Etiquetas y Rótulos: Requisitos declarados en el envase primario.	57
Tabla 7 <i>Cumplimiento de los requisitos del MANUAL PARA REGISTRO SANITARIO, Anexo N°5 Etiquetas y Rótulos: Requisitos declarados en el envase secundario.</i>	57
Tabla 8 Cumplimiento de los requisitos del MANUAL PARA REGISTRO SANITARIO, Anexo N°5 HOJA DE DATOS DEL INSERTO O PROSPECTO: Requisitos que deben incluir los Insertos o Prospectos.	58
Tabla 9 En la tabla describe las características organolépticas	58
Tabla 10 En la tabla hay resultados de diámetro y espesor de las muestras en estudio. ..	59
Tabla 11 En la tabla describe la prueba de hermeticidad del envase primario y se observa que cumplen con los requerimientos.	60
Tabla 12 Peso Promedio de las muestras en estudio, lotes A y B.	60
Tabla 13 <i>Fuerza de ruptura de tabletas (Dureza) de muestras en estudio, lotes A y B.</i> ..	61
Tabla 14 <i>Desintegración de las muestras en estudio, lotes A y B.</i>	61
Tabla 15 <i>Friabilidad de las muestras en estudio, lotes A y B.</i>	62
Tabla 16 <i>Prueba de Identificación del principio activo Clorhidrato de propranolol.</i>	63
Tabla 17 Valoración del Clorhidrato de propranolol.....	64
Tabla 18 Uniformidad de unidades de dosificación	65
Tabla 19 Ensayo de disolución.....	65
Tabla 20 Perfiles de disolución del producto A	66
Tabla 21 Perfiles de disolución lote A1.....	67
Tabla 22 Perfiles de disolución lote A2.....	67

Tabla 23 Perfiles de disolución lote A3.....	67
Tabla 24 Análisis estadístico ANOVA de los perfiles de disolución entre lotes del producto A.....	68
Tabla 25 Perfiles de disolución del producto B.....	69
Tabla 26 Perfiles de disolución lote B1.....	69
Tabla 27 Perfiles de disolución lote B2.....	70
Tabla 28 Perfiles de disolución lote B3.....	70
Tabla 29 Análisis estadístico ANOVA de los perfiles de disolución entre lotes del producto B.....	71
Tabla 30 Área bajo la curva del Producto A.....	73
Tabla 31 Área bajo la curva del Producto B.....	73
Tabla 32 Eficiencia de la disolución de los productos A y B.....	73
Tabla 33 Tiempo medio de disolución producto A.....	74
Tabla 34 Tiempo medio de disolución producto B.....	74
Tabla 35 <i>Concentraciones obtenidas por el perfil de disolución del medicamento de referencia y el medicamento prueba en el medio 1.2.</i>	76
Tabla 36 <i>Comparación de los porcentajes de disolución de los porcentajes del medicamento referencia y el medicamento prueba, en medio pH 1.2.</i>	77
Tabla 37 <i>Concentraciones obtenidas por el perfil de disolución del medicamento de referencia y el medicamento prueba en el medio 4.5.</i>	78
Tabla 38 <i>Comparación de los porcentajes de disolución de los porcentajes del medicamento referencia y el medicamento prueba, en medio pH 4.5.</i>	79
Tabla 39 <i>Concentraciones obtenidas por el perfil de disolución del medicamento de referencia y el medicamento prueba en el medio 6.8.</i>	80
Tabla 40 <i>Comparación de los porcentajes de disolución de los porcentajes del medicamento referencia y el medicamento prueba, en medio pH 6.8.</i>	81
Tabla 41 <i>Factor de Diferencia (f1) y Factor de Similitud (f2) del medicamento prueba en medio pH 1.2.</i>	82
Tabla 42 <i>Factor de Diferencia (f1) y Factor de Similitud (f2) del medicamento prueba en medio pH 4.5.</i>	82

Tabla 43 <i>Factor de Diferencia (f1) y Factor de Similitud (f2) del medicamento prueba en medio pH 6.8.</i>	83
Tabla 44 <i>Factor de Diferencia (f1) y Factor de Similitud (f2) del medicamento prueba, Monografía USP 42</i>	83

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 Esquema de Investigación.....	5
Figura 2 Principios para un estudio de bioequivalencia.....	10
Figura 3 Tabla de especificaciones para la prueba de disolución de tabletas	16
Figura 4 Aparato 1, canastilla según la USP	16
Figura 5 Correlación <i>In vitro</i> / <i>In vivo</i>	18
Figura 6 Esquema de espectrofotometría UV-Visible	23
Figura 7 Estructura química del propranolol	23
Figura 8 <i>Árbol de decisión para usar en la identificación de un producto farmacéutico de comparación frente al multifuente.</i>	35
Figura 9 <i>Lista de registro sanitario de medicamentos importados al país.</i>	37
Figura 10 <i>Libro Naranja: Medicamentos Aprobados con Evaluaciones de Equivalencia Terapéutica.</i>	37
Figura 11 <i>Lista de productos farmacéuticos de comparación internacional para evaluación de equivalencia de fuentes múltiples intercambiables (genéricas).</i>	38
Figura 12 <i>Listado de productos bioequivalentes del Instituto de Salud Pública – Ministerio de salud del gobierno de Chile.</i>	38
Figura 13 <i>Búsqueda de productos bioequivalentes, Clorhidrato de propranolol de 40 mg con registro F-3440.</i>	39
Figura 14 Elección del producto farmacéutico comparador	40
Figura 15 Propranolol en la Lista Nacional de Medicamentos Esenciales (LINAME)	40
Figura 16 Para calcular el valor de aceptación AV	49
Figura 17 Espectros de identificación de estándar y muestra de Clorhidrato de propranolol.	63
Figura 18 Comparación de perfiles de disolución del producto A.....	68
Figura 19 Comparación de perfiles de disolución del producto B	71
Figura 20 Porcentaje de fármaco disuelto de los productos.....	72
Figura 21 Porcentajes de disolución med. referencia y prueba, en medio pH 1.2.	77
Figura 22 Porcentajes de disolución med. referencia y prueba, en medio pH 4.5.	79
Figura 23 Porcentajes de disolución med. referencia y prueba, en medio pH 6.8.	81

ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo 1	Fotos de Equipos e Instrumentos.....	A1
Anexo 2	Certificados de estándares y patrones de trabajo.....	A2
Anexo 3	Calificación de desempeño – Test de Disolución.....	A3
Anexo 4	Calificación de desempeño – Espectrofotómetro UV/Visible.....	A4
Anexo 5	Verificación de envase primario, envase secundario y prospecto.....	A5
Anexo 6	Cálculo de diámetro y altura de las tabletas (Vernier).....	A5
Anexo 7	Peso promedio.....	A6
Anexo 8	Fuerza de ruptura de tabletas – Dureza.....	A7
Anexo 9	Desintegración.....	A8
Anexo 10	Friabilidad.....	A8
Anexo 11	Identificación del principio activo Clorhidrato de propranolol.....	A8
Anexo 12	Valoración del principio activo Clorhidrato de propranolol.....	A8
Anexo 13	Uniformidad de unidades de dosificación.....	A10
Anexo 14	Ensayo de disolución.....	A10
Anexo 15	Perfiles de disolución del producto A.....	A10
Anexo 16	Análisis estadístico de perfiles de disolución entre lotes del producto A.....	A10
Anexo 17	Perfiles de disolución del producto B.....	A10
Anexo 18	Análisis estadístico de perfiles de disolución entre lotes del producto B.....	A11
Anexo 19	Análisis estadístico de perfiles de disolución entre productos A y B.....	A11
Anexo 20	Área bajo la curva del porcentaje de fármaco disuelto de los productos en estudio.....	A12
Anexo 21	Estudios de bioequivalencia in vitro: Perfiles de disolución para estudio de Bioequivalencia in vitro pH 1,2.....	A14
Anexo 22	Estudios de bioequivalencia in vitro: Perfiles de disolución para estudio de Bioequivalencia in vitro pH 4,5.....	A14
Anexo 23	Estudios de bioequivalencia in vitro: Perfiles de disolución para estudio de Bioequivalencia in vitro pH 6,8.....	A14
Anexo 24	Cálculo del factor de diferencia (f1) y similitud (f2) en medio pH 1,2.....	A14
Anexo 25	Cálculo del factor de diferencia (f1) y similitud (f2) en medio pH 4,5.....	A14
Anexo 26	Cálculo del factor de diferencia (f1) y similitud (f2) en medio pH 6,8.....	A14

Anexo 27	Cálculo del factor de diferencia (f1) y similitud (f2) según monografía USP....	A14
Anexo 28	Resolución exenta 004092, estudios de Bioequivalencia para demostrar equivalencia terapéutica del producto farmacéutico PROPRANOLOL CLORHIDRATO COMPRIMIDO 40 mg, con registro sanitario N° F-3440, de Mintlab Co. S.A.....	A14

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

1. Introducción

En el momento actual, las enfermedades cardiovasculares constituyen la principal causa de mortalidad en el mundo y por consiguiente en nuestro país (OPS, 2007), por lo anterior, se considera importante el análisis del Clorhidrato de propranolol, un fármaco que se usa para tratar la presión arterial alta (hipertensión). Pertenece a la clase 1 en el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB), por lo tanto aplica para ensayos de bioexención, propuesto por Gordon Amidon y Col., en 1995 acogido y adaptado inicialmente por la FDA y difundido actualmente en todo el mundo, y que aparece en el anexo 7 del informe 40 de la OMS.

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. En diversos países, se están buscando alternativas para disminuir la carga financiera de los costos de las enfermedades y una alternativa ha sido la producción de medicamentos multifuentes. A fin de garantizar su eficacia y seguridad, el medicamento multifuente 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. (Juárez, 2004).

El presente trabajo, pretende realizar los ensayos de calidad exigidos por la farmacopea que comprenden hermeticidad, peso promedio, dureza, desintegración, friabilidad, identificación, valoración, uniformidad de unidades de dosificación y ensayos de disolución. Para los ensayos de bioequivalencia *in vitro* se elaboraron perfiles de disolución en tres medios de pH 1,2; pH 4,5 y pH 6,8, con puntos de muestreo de 5, 10, 15, 20, 25, 30, 45, 60 minutos, área bajo la curva, porcentajes de fármaco disuelto, eficiencia de la disolución, tiempo medio de disolución y finalmente se calculó el coeficientes de diferencia (f1) y el coeficientes de similitud (f2), para asegurar la equivalencia terapéutica.

En los últimos años, los ensayos de disolución se han convertido en una prueba sumamente importante para caracterizar la calidad de los productos farmacéuticos orales. Estos ensayos fueron al inicio exclusivamente una prueba de control de calidad pero

actualmente se consideran como una prueba de equivalencia para ciertas categorías de productos farmacéuticos administrados por vía oral. Así, en ciertas circunstancias, la bioequivalencia entre un producto multifuente y un producto innovador puede documentarse usando enfoques *in vitro*, tales como los perfiles de disolución. (ARANGO, 2009).

Se intentara demostrar la equivalencia terapéutica de las tabletas de Clorhidrato de propranolol 40 mg. comparando perfiles de disolución del medicamento de referencia y el medicamento multifuente, y así garantizar la intercambiabilidad.

2. Antecedentes

a) Antecedentes en Latinoamérica

En Latinoamérica se hicieron los siguientes trabajos de investigación relacionados con el Clorhidrato de propranolol.

Perú:

En 2010 se realizó un estudio de Equivalencia de los perfiles de disolución de propranolol en comprimidos de 40 mg, multifuente e innovador.

En 2007 se realizó un estudio de Bioequivalencia *in vitro* de tabletas de propranolol 40 mg de liberación inmediata multifuente.

Colombia:

En 1995 se realizó un estudio comparativo de la cinética de disolución de Clorhidrato de propranolol en forma de tabletas de 40mg para cuatro marcas comerciales del mercado nacional.

Guatemala

En 2014, se realizó la evaluación *in vitro* de Propranolol en preparaciones sólidas de administración oral de industrias nacionales contra el innovador.

b) Antecedentes a nivel nacional

Bolivia:

En Bolivia, hasta la fecha no se realizó estudios de Bioequivalencia *in vitro* de Clorhidrato de propranolol, pero se realizaron estudios de Bioequivalencia *in vitro* de: antihiper glucemiantes, antibióticos y analgésicos/antipiréticos.

3. Planteamiento del problema

América Latina está sufriendo una transición epidemiológica al adquirir estilos de vida no saludables que están típicamente asociados con un aumento de la frecuencia de enfermedades cardiovasculares. (CARMELA, 2008). Actualmente, las enfermedades cardiovasculares constituyen la principal causa de mortalidad en el mundo y por consiguiente en nuestro país (OPS, 2007) Por lo anterior, se considera importante el análisis del Clorhidrato de propranolol ya que está indicado principalmente para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares (Katzung, 2009). Debido a que el tratamiento de estas patologías es largo o crónico, significa un gasto significativo para el paciente, por lo que los medicamentos importados en caso de cumplir estudios de bioequivalencia brindan mayor opción para elegir el medicamento con la misma efectividad y a un precio menor.

Debido a que en nuestro país no se exigen ni se definen las normas que regulen los estudios de bioequivalencia que demuestren la intercambiabilidad terapéutica con el producto innovador tomando en cuenta que el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica, nos permite demostrar la equivalencia terapéutica de los medicamentos de la Clase 1 mediante estudios de disolución *In vitro*, siendo estos más factibles de ejecutar y considerando que el Clorhidrato de propranolol de 40 mg es de uso frecuente en nuestro medio, se decidió realizar el presente trabajo.

4. Justificación

Los estudios de Bioequivalencia *in vitro* nos permiten determinar si existe intercambiabilidad entre el producto farmacéutico de referencia y el multifuente. De esta manera estaríamos iniciando con los estudios de bioequivalencia en el país cumpliendo con las directrices de la Organización Mundial de la Salud; siendo que por el momento dos países en Latinoamérica no realizan estos estudios: Bolivia y Paraguay.

La bioequivalencia *in vitro* se aplica a productos farmacéuticos altamente solubles, altamente permeables, de disolución rápida, administrados oralmente. La documentación de bioequivalencia utilizando un enfoque *in vitro* (estudios de perfiles de disolución) es apropiada con base en el sistema de clasificación biofarmacéutica.

Este estudio garantizará la calidad de los medicamentos importados comercializados en nuestro país, la población se beneficia de esta investigación ya que al evaluar la calidad

Biofarmacéutica del Clorhidrato de propranolol de 40 mg, se brindará seguridad, eficacia y confiabilidad al paciente en la respuesta terapéutica en el tiempo establecido.

Las industrias farmacéuticas deben aplicar un marco para la ejecución de los requisitos de equivalencia para los productos farmacéuticos ya vigentes en otros países, para brindar a la población medicamentos eficaces, seguros y estables, además de definir la equivalencia o no con el medicamento innovador o de referencia.

5. Pregunta de investigación

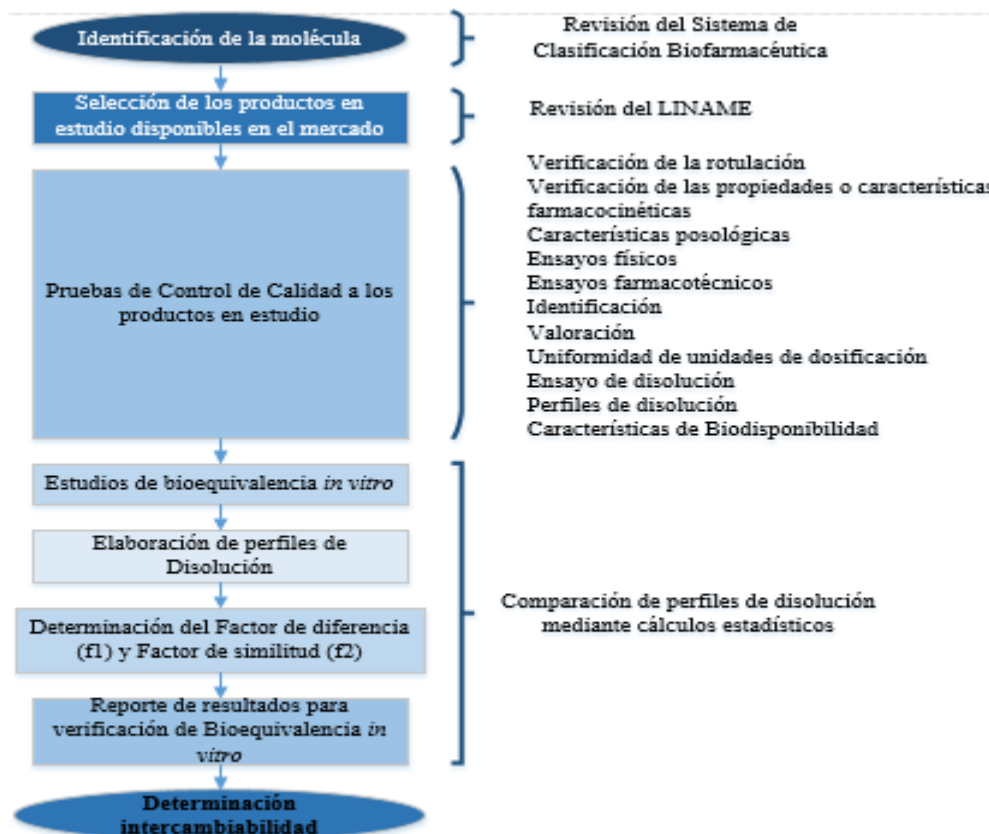
¿Existirá Bioequivalencia *in vitro* en las tabletas de Clorhidrato de propranolol de 40 mg para determinar intercambiabilidad entre el medicamento importado frente al de referencia?

6. Hipótesis

Las tabletas genéricas de Clorhidrato de propranolol 40 mg importadas al país son equivalentes terapéuticos del medicamento de referencia, con la misma dosis y forma farmacéutica.

7. Esquema de investigación

Figura 1
Esquema de Investigación



Nota: Esquema de Investigación para determinar equivalencia. Fuente:
Elaboración propia.

8. Objetivos

8.1. Objetivo general

- ✓ Determinar la bioequivalencia *in vitro* de tabletas de Propranolol de 40 mg importadas al país.

8.2. Objetivos específicos

- ✓ Verificar el cumplimiento de los ensayos de control de calidad de todos los lotes de los productos en estudio que fueron seleccionados para el estudio de bioequivalencia *in vitro*.

- ✓ Elaborar las pruebas de control de calidad para el estudio de bioequivalencia *in vitro*.
- ✓ Realizar los perfiles de disolución de tabletas importadas de Propranolol de 40 mg y el innovador comercializados en el mercado nacional.
- ✓ Determinar el cumplimiento del porcentaje de disolución de Clorhidrato de propranolol de las tabletas importadas al país.
- ✓ Determinar los factores de diferencia f_1 y similitud f_2 en el cotejo de los perfiles de disolución del medicamento multifuente frente al innovador mediante cálculos estadísticos.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

1. Producto referencia

Medicamento cuyo fabricante ha desarrollado un proceso de investigación que garantiza su eficacia, calidad y seguridad a través de estudios clínicos completos, en dosis y forma farmacéutica definida. Estos fármacos están protegidos por un tiempo y, por lo general, sirven de referencia para el desarrollo de multifuentes. (Gai H., 2022)

2. Producto multifuente

La OMS utiliza el término producto farmacéutico multifuente y lo define como un equivalente farmacéutico o alternativa farmacéutica que puede o no ser equivalente terapéutico. Los productos farmacéuticos multifuente que son equivalentes terapéuticos son considerados como intercambiables. (OMS., 2006).

En Bolivia según la Guía de Biodisponibilidad y Bioequivalencia de productos farmacéuticos de la AGEMED, la definición de medicamento multifuente es “Equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas que pueden o no ser terapéuticamente equivalentes” y según la LEY DEL MEDICAMENTO N° 1737 de 17 de diciembre de 1996, “Los medicamentos reconocidos por Ley son: a) Medicamentos multifuentes (Denominación Común Internacional DCI), b) Medicamentos de marca comercial, entre otros”

3. Biodisponibilidad

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define a la biodisponibilidad como la razón y extensión mediante la cual la porción activa, de una forma farmacéutica de dosificación, es absorbida y se encuentra disponible en el sitio de acción. La cuantificación del principio activo generalmente no es posible en el sitio de acción. El principio activo se encuentra en la circulación general y se considera que mantiene un equilibrio con la concentración en el sitio de acción. (WHO, 2006).

3.1. Clasificación de los estudios de biodisponibilidad

La biodisponibilidad de un fármaco está relacionada a la formulación farmacéutica y ésta se puede cuantificar de manera absoluta o relativa.

3.1.1. Estudios de biodisponibilidad absoluta

El término “biodisponibilidad absoluta” de una formulación farmacéutica se refiere a la fracción o porcentaje de la cantidad de fármaco (desde 0 al 100%) que ingresa a la circulación general tras la administración de una dosis por vía extravascular. Este concepto se basa en asumir que tras la administración de la misma dosis por vía intravascular, la totalidad o el 100% del fármaco ingresa a la circulación general. (M. Enrique, 2021)

3.1.2. Estudios de biodisponibilidad relativa

El término “biodisponibilidad relativa” entre dos formulaciones farmacéuticas una denominada test (T) y otra denominada de referencia (R), se refiere a la fracción o porcentaje de la cantidad de fármaco (desde 0 al 100%) que ingresa a la circulación general tras la administración extravascular de una dosis de la formulación T respecto de la misma dosis administrada por vía extravascular con la formulación R. En este caso, se dice que la fracción biodisponible es relativa porque es estimada sin hacer referencia a una administración intravascular. (M. Enrique, 2021)

3.2. Factores de influyen en la biodisponibilidad

Los factores que influyen en la biodisponibilidad de medicamentos administrados por vía oral, son factores que están relacionadas con el principio activo, forma de dosificación y el individuo. (Palma-Aguirre, 2018)

3.2.1. Factores relacionados con el principio activo:

- Peso molecular, Coeficiente de reparto, pKa, Solubilidad, Velocidad de disolución, Tamaño de partícula y Polimorfismo

3.2.2. Factores relacionados con la forma de dosificación

- Factores de formulación y Factores tecnológicos

3.2.3. Factores relacionados con el individuo

- Factores fisiológicos y Factores patológicos

3.3. Factores que afectan la velocidad de disolución

3.3.1. Factores fisicoquímicos

La disolución depende de factores propios del fármaco como lo es la solubilidad, naturaleza química, polimorfismo, tamaño de partícula, grado de porosidad, formación de complejos, grado de hidratación y presencia de solvatos. (Arismendy, 2020).

3.3.2. Factores farmacotécnicos

Existen diversos factores que afectan la disolución de los medicamentos, entre los que se cuentan: el origen de las materias primas, las características fisicoquímicas del principio activo, los excipientes empleados en la formulación, el tipo de proceso de fabricación y las variables del proceso inherentes a la tecnología empleada, el sistema envase-empaque, y finalmente, la estabilidad del producto; estos factores pueden influir en la absorción del medicamento y causar diferencias en la biodisponibilidad o provocar efectos en el tratamiento, diferentes al inicialmente previsto. (Arismendy, 2020).

3.3.3. Factores fisiológicos o patológicos

El principal factor está relacionado por la metabolización del fármaco que se produce en el tracto digestivo y el hígado, produciendo una absorción parcial o degradación del fármaco antes de alcanzar la circulación sistémica. Los mismos pueden abarcar el vaciamiento gástrico, variación en la absorción y pH en el tracto gastrointestinal, edad, género, peso, alguna enfermedad y factores genéticos. (Gai H., 2022).

3.3.4. Factores relacionados con la forma farmacéutica

El fármaco de liberación inmediata tiene una mejor absorción a comparación de los fármacos de liberación retardada, es por eso que es un requisito los ensayos de disolución *in vitro*, para evaluar el comportamiento del mismo después de la administración. Otros factores están relacionados con los componentes del mismo como diluyentes, disgregantes, aglutinantes, agentes granulantes, lubricantes, distribución, fuerza de compresión, humedad y aditivos inertes que en algunos casos afectan la absorción del fármaco. (Gai H., 2022)

4. Bioequivalencia

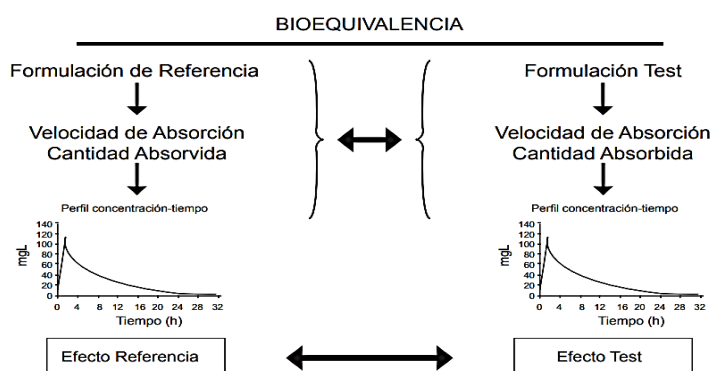
La OMS define dos productos farmacéuticos como bioequivalentes si ellos son equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas; y son biodisponibles en términos de Cmax (concentración máxima), Tmax (tiempo máximo de absorción) y ABC (área bajo la curva) término que refleja la cantidad total de fármaco que alcanza la circulación sistémica y relaciona las variaciones de la concentración plasmática en función del tiempo. De tal forma que después de la administración de la misma dosis molar bajo las mismas condiciones son similares, al grado que sus efectos pueden ser esencialmente los mismos. (WHO, 2006).

4.1. Objetivo de los estudios de bioequivalencia

Los ensayos clínicos de bioequivalencia farmacocinética, a los que a partir de ahora se denominará como ensayos o estudios de bioequivalencia, tienen por 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, es decir, son terapéuticamente equivalentes y, por lo tanto, intercambiables. Esta afirmación se basa en el principio de que a iguales concentraciones plasmáticas de una misma sustancia corresponden iguales efectos farmacodinámicos (Figura 1).

Figura 2

Principios para un estudio de bioequivalencia.



Nota. El producto referencia y multifuente deben tener el mismo comportamiento.

Fuente: (Laosa, 2009)

La demostración de la bioequivalencia farmacocinética es la condición necesaria, en la mayoría de los casos, para poder afirmar que dos medicamentos con la misma cantidad de un mismo principio activo producen el mismo efecto terapéutico (equivalencia terapéutica) y pueden ser responsables de la aparición de los mismos efectos adversos (seguridad); estos argumentos son imprescindibles para la autorización de la comercialización de los fármacos multifuentes por parte de las autoridades sanitarias europeas y norteamericanas. (FDA F. a., 2000).

4.2. Razones para realizar estudios de bioequivalencia

Los equivalentes farmacéuticos están definidos por la OMS como aquellos productos que contienen la misma cantidad de principio activo, en la misma forma farmacéutica, están destinados a ser administrados por la misma vía y cumplen con estándares de calidad idénticos o comparables. (ANMAT, 2002).

Para medir la biodisponibilidad y establecer la bioequivalencia, de las formas farmacéuticas sólidas de liberación inmediata, se pueden utilizar varios métodos *in vivo* e *in vitro*. En orden descendente de preferencia estos métodos incluyen: estudios farmacocinéticos, estudios farmacodinámicos, estudios clínicos y estudios *in vitro*. La biodisponibilidad depende de la calidad de producto y la bioequivalencia depende con frecuencia de medidas farmacocinéticas tales como ABC y Cmax que reflejan la exposición sistémica. (FDA U. F., 2000).

La Organización Mundial de la Salud -OMS- indica que para considerar que un producto farmacéutico multifuente (multifuentes) es intercambiable, será necesario demostrar de manera directa o indirecta, que es terapéuticamente equivalente al producto de comparación. Los métodos apropiados para evaluar la equivalencia son:

1. Los estudios farmacocinéticos comparativos en humanos.
2. Los estudios farmacodinámicos comparativos en humanos.
3. Los ensayos clínicos comparativos.
4. Las pruebas *in vitro* comparativas.

Las mediciones farmacocinéticas y métodos *in vitro*, son actualmente los métodos usados con mayor frecuencia para determinar la equivalencia de productos farmacéuticos administrados por vía oral para la exposición sistémica. (OPS, 2007).

4.3. Equivalentes farmacéuticos

Productos farmacéuticos que contienen idénticas cantidades de los mismos principios activos o sus mismas sales o ésteres, presentados en idéntica forma farmacéutica y vía de administración y que cumplen con las mismas o comparables especificaciones de calidad, pero que no necesariamente contienen los mismos excipientes. La equivalencia farmacéutica no implica necesariamente equivalencia terapéutica. (Gai H., 2022).

4.4. Equivalentes terapéuticos

Equivalentes o alternativas farmacéuticas que cumplen con las mismas o comparables especificaciones de calidad y que al ser administrados bajo las mismas condiciones para la misma indicación, sus efectos, con respecto a eficacia y seguridad, son esencialmente los mismos, todo ello determinado por estudios apropiados (estudio comparativo de biodisponibilidad, farmacodinámico, clínico o *in vitro*). Tales productos deben ser fabricados bajo buenas prácticas de manufactura y un control de proceso que permita su reproducibilidad en el tiempo. (Gai H., 2022).

4.5. Bioexención

Además de las pruebas de control de calidad rutinarias, se han utilizado las pruebas de disolución comparativa para la exención de los requisitos de bioequivalencia (bioexenciones).

La aprobación de productos similares empleando estudios comparativos demostrables mediante estudios *in vitro*, eximiendo la obligación de presentar estudios *in vivo*, deberían basarse en la generación de perfiles cinéticos de disolución, en lugar del clásico Test de Disolución de Farmacopea (generalmente de uno o dos puntos), salvo excepciones bien establecidas y apropiadamente documentadas. Medicamentos que pueden optar por la bioexención mediante estudios *in vitro* para establecer equivalencia terapéutica. (Placencia Medina, 2010).

4.5.1. Bioexención por la forma farmacéutica

1. Medicamentos sólidos orales de liberación inmediata y de disolución rápida (>85% liberados en 30 min) que contengan ingredientes farmacéuticos activos (IFAs) que pertenecen a la Clase I, siempre que no contengan excipientes que afecten la absorción del fármaco.

2. Medicamentos sólidos orales de liberación inmediata y disolución muy rápida (>85% liberados en 15 min) que contengan IFAs que pertenecen a la Clase III, siempre que contengan los mismos excipientes en cantidades muy similares.
3. Medicamentos sólidos orales de liberación inmediata que contengan IFAs de Clase II (ácidos débiles) siempre que el IFA tenga una relación dosis: solubilidad de 250 mL o menos a pH 6.8 y el producto multifuente se disuelve rápidamente (85% o más en pH 6.8 en 30 minutos o menos) y si el perfil de disolución es similar al producto de referencia a pH 1.2, 4.5 y 6.8.
4. Nuevas dosificaciones de medicamentos con IFA destinados a ser absorbidos para su distribución sistémica, siempre que sean elaborados por el mismo laboratorio fabricante, en las mismas instalaciones de manufactura, con los mismos procedimientos y además que cumplan con las siguientes condiciones:
 - a. Tener farmacocinética lineal en el rango de dosis terapéutica.
 - b. Tener similar composición cualitativa de las diferentes dosificaciones.
 - c. Tener similar proporción entre IFA y excipientes para las diferentes dosificaciones, o en el caso de contenidos muy bajos de IFA, la proporción entre los excipientes sea la misma.
 - d. Haber realizado un estudio para establecer equivalencia terapéutica para al menos una de las dosificaciones del producto (usualmente la dosificación mayor, a menos que se haya elegido la dosificación menor por razones de seguridad, en este caso se debe asegurar que con las dosis mayores no hay problemas de solubilidad).

Se exceptúan las formas farmacéuticas con recubrimiento entérico de liberación prolongada, las que deben ser evaluadas caso a caso. (Placencia Medina, 2010).

4.5.3. Bioexención basada en el Sistema de clasificación biofarmacéutica

Un estudio de bioexención es la alternativa al estudio de bioequivalencia in vivo por medio de la demostración de equivalencia terapéutica in vitro para un grupo de fármacos que cumplen los requisitos señalados por el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB). (Saavedra, 2011)

Al clasificar un fármaco en el SCB, se tiene la posibilidad de acceder a una bioexención, de acuerdo con su clasificación. Actualmente, según lo establecido en el anexo 7 del informe 40 de la OMS, se puede solicitar bioexención en los siguientes casos:

- Fármacos clasificados en la categoría 1.

- Fármacos clasificados en la categoría 2: para aquellos que son ácidos débiles, Que requieran 250 mL o menos para disolver la dosis a pH 6,8, el medicamento debe ser de disolución rápida y los perfiles de disolución entre el comparador y el comparado, muy similar en el rango de pH establecido.

- Fármacos clasificados en la categoría 3, siempre y cuando la velocidad de disolución del medicamento (tanto el comparado como el comparador) sea muy rápida. (Baena Y, 2008)

5. Sistema de clasificación biofarmacéutica (SCB)

El SCB está basado en la solubilidad acuosa y en la permeabilidad intestinal del ingrediente farmacéutico activo (API). Cuando las propiedades de los API se evalúan en conjunto con la disolución de la forma farmacéutica, el SCB tiene en cuenta tres factores importantes que rigen la velocidad y grado de absorción del fármaco a partir de formas farmacéuticas de liberación inmediata. De acuerdo a la solubilidad y permeabilidad de la forma farmacéutica, el fármaco se ubica en una de las cuatro clases siguientes:

Clase 1: alta solubilidad, alta permeabilidad

Clase 2: baja solubilidad, alta permeabilidad

Clase 3: alta solubilidad, baja permeabilidad

Clase 4: baja solubilidad, baja permeabilidad

El uso del SCB se ha convertido en un medio para documentar la BE sin efectuar un estudio in vivo. Al momento de realizar la clasificación se deben conocer los límites a los que se hace referencia en cada uno de los casos, tanto para la solubilidad como para la permeabilidad y que se encuentran establecidos en las guías de la FDA y en el anexo 7 del informe 40 de la OMS. (Campos, 2017).

Solubilidad: se considera de alta solubilidad, cuando el fármaco en su mayor dosis (recomendada por la OMS o disponible en el mercado como forma sólida oral) es soluble en 250 mL o menos de medio acuoso en un rango de pH de 1,2 - 7,5, según la FDA, y de 1,2 - 6,8, según la OMS.

Permeabilidad: se clasifica como altamente permeable, si la cantidad absorbida en humanos es mayor al 75%, según la OMS, y 90%, según la FDA. El objetivo principal del SCB es proveer una herramienta regulatoria para reemplazar, en algunos casos, los estudios de BE in vivo por ensayos de disolución in vitro. (Arismendy, 2020).

6. Prueba de disolución

La prueba de disolución in vitro de medicamentos, es la prueba que se realiza a los medicamentos sólidos orales (tabletas y cápsulas), por medio de condiciones creadas en el laboratorio. Esta prueba se realiza con el fin de verificar que el principio activo se disuelva a lo menos, el mínimo permisible según las especificaciones de la monografía individual de cada medicamento, que encontramos en la farmacopea oficial.

“La disolución es una práctica que consiste en dispersar una sustancia en el seno de un líquido hasta nivel molecular o iónico” o en términos más simples, “es el proceso mediante el cual un sólido se disuelve en un solvente y forma una solución”. La prueba, generalmente requiere de una sola medición y sus resultados se expresan en términos del tiempo requerido para que una fracción específica del medicamento presente se disuelva. (Álvarez, 2020.).

Según USP 42, como se muestra en la tabla 1, establece como especificaciones que el porcentaje de principio activo disuelto (Q) en cada dosis ensayada, debe ser mayor o igual a $Q + 5\%$, donde Q es indicado por la farmacopea y puede variar entre un producto y otro (normalmente es 80%). Con sólo que una dosis no cumpla con lo especificado, deberán ensayarse 6 dosis más y de las 12 ensayadas en total, el promedio debe ser mayor o igual a Q y ninguna dosis debe ser menor a $Q - 15\%$. Si aún el producto no cumple, se ensayan 12 dosis más y de las 24 dosis en total, el promedio debe ser mayor o igual a Q, no más de dos dosis menores a $Q - 15\%$ y ninguna menor a $Q - 25\%$.

Figura 3

Tabla de especificaciones para la prueba de disolución de tabletas

Etapa	N° de Unidades Analizadas	Criterios de Aceptación
S_1	6	Ninguna unidad es menor que $Q + 5\%$.
S_2	6	El promedio de 12 unidades ($S_1 + S_2$) es $\geq Q$, y ninguna unidad es $< Q - 15\%$.
S_3	12	El promedio de 24 unidades ($S_1 + S_2 + S_3$) es $\geq Q$, no más de 2 unidades son $< Q - 15\%$, y ninguna unidad es $< Q - 25\%$.

Fuente: Farmacopea americana.

6.1. Equipo para pruebas de disolución**6.1.1. Aparato con canastilla o Aparato 1**

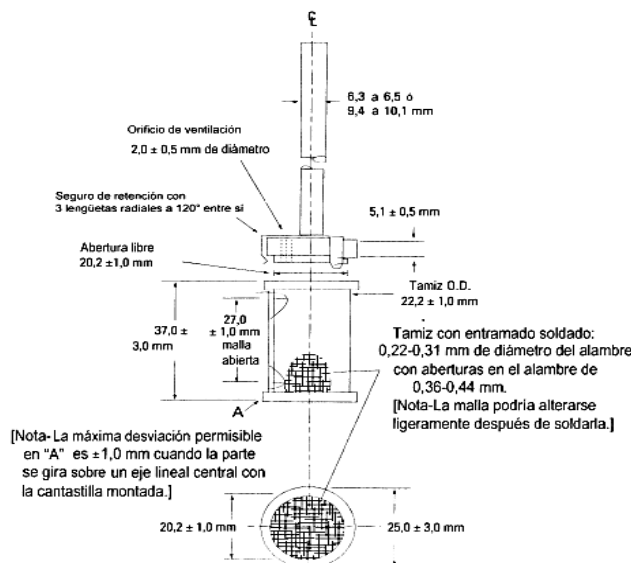
El equipo para pruebas de disolución *in vitro* para tabletas y cápsulas es:

Aparato con canastilla o Aparato 1

El aparato consta de: un vaso, con o sin tapa, de vidrio u otro material inerte y transparente; un motor; un eje propulsor metálico y una canastilla cilíndrica. El vaso está parcialmente sumergido en un baño de agua adecuado de cualquier dimensión conveniente o recibe calor de un dispositivo adecuado, como por ejemplo una camisa de calentamiento. Durante el transcurso de la prueba, el baño de agua o el dispositivo de calentamiento mantienen la temperatura en el interior del vaso a $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ y garantizan que el fluido del baño se mantenga en movimiento suave y constante. Ninguna parte del equipo, ni el entorno en el cual está colocado, aumenta significativamente el movimiento, agitación o vibración, por encima de los producidos por el elemento de agitación que gira con suavidad. Es preferible emplear un aparato que permita observar la muestra y el elemento de agitación durante la prueba. (USP 40, 2017).

Figura 4

Aparato 1, canastilla según la USP



Nota: Aparato 1 para disolución. Fuente: USP 42.

7. Estudios in vitro

En determinadas circunstancias, se puede documentar la bioequivalencia y la biodisponibilidad de calidad del producto utilizando enfoques *in vitro*. Para productos farmacéuticos altamente solubles, altamente permeables, de disolución rápida, administrados oralmente, la documentación de bioequivalencia utilizando un enfoque *in vitro* (estudios de perfiles de disolución) es apropiado con base en el sistema de clasificación biofarmacéutica (SCB).

También se utilizan las pruebas de disolución para evaluar la calidad de lote a lote, donde el enfoque puede convertir una de las pruebas, con procedimientos definidos, en una especificación del fármaco para permitir la liberación de los lotes. También se utilizan las pruebas de disolución para proveer control de procesos y seguridad cualitativa, y evaluar la necesidad de estudios de bioequivalencia adicionales relacionados con cambios menores posteriores a la aprobación de la FDA, donde la disolución puede funcionar como señal de bioinequivalencia.

La caracterización por disolución *in vitro* se recomienda para todas las formulaciones de productos investigados (incluso formulaciones prototipo), particularmente si se están definiendo las características de absorción in vivo para las

diversas formulaciones de los productos. Es posible que tales esfuerzos permitan establecer una correlación *in vitro* - *in vivo*. Cuando hay una correlación o asociación *in vitro* - *in vivo* disponible, la prueba *in vitro* puede servir no sólo de especificación de control de calidad para el proceso de fabricación, sino también de indicador del desempeño del producto *in vivo*. (Quiminet, 2011)

7.1. Correlación *in vivo* – *in vitro*

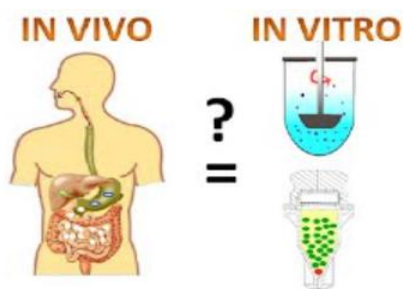
La USP y la FDA proponen cada una su definición de correlación *in vivo* - *in vitro*.

USP: El establecimiento de una relación entre una propiedad biológica o un parámetro derivado de una propiedad biológica producida por una forma dosificada, y una característica fisicoquímica de la misma forma dosificada. (Carrión, González, Olivera, & Correa, 1999)

FDA. Mostrar una relación entre 2 parámetros. Típicamente se obtiene una relación entre la velocidad de disolución *in vitro* y la velocidad de entrada *in vivo*. (Carrión, González, Olivera, & Correa, 1999)

Figura 5

Correlación In vitro / In vivo.



Fuente: (UNAM, 2012)

7.2. Perfiles de Disolución

Curva que caracteriza al proceso de disolución cuando se representa gráficamente el tiempo contra la cantidad o concentración del medicamento disuelto. Existen diversas maneras de caracterizar este proceso, incluyendo la determinación de la cinética de los procesos involucrados en la disolución del medicamento. (Arias, 2004).

7.2.1. Comparación de perfiles de disolución

Este método independiente del modelo es más conveniente para la comparación de los perfiles de disolución cuando hay tres a cuatro o más puntos temporales de disolución disponibles. También deberá considerarse las siguientes recomendaciones como sugerencias adicionales para el enfoque general:

- Las mediciones de disolución de las tandas de prueba y referencia deberán realizarse bajo exactamente las mismas condiciones. Los puntos temporales de disolución para ambos perfiles deberán ser los mismos (p.ej., 15, 30, 45, 60 minutos).
- Sólo se deberá considerar una medición después de la disolución del 85% de ambos productos.
- Para permitir el uso de datos medios, el coeficiente porcentual de variación en los puntos temporales más tempranos (p.ej., 15 minutos) no deberá ser más del 20%, y en otros puntos temporales no deberá ser más del 10%. (Food and Drug Administration, 1997).
- La comparación de perfiles de disolución se puede llevar a cabo empleando métodos modelo dependiente o modelo independiente. Según la FDA se adopta un enfoque independiente de modelo sencillo utiliza un factor de diferencia (f_1) y un factor de similitud (f_2) para comparar los perfiles de disolución (Moore 1996).

7.3. Factor de diferencia (f_1)

El factor de diferencia f_1 refleja la diferencia acumulativa entre ambas curvas y es una medida del error relativo entre las dos curvas obtenidas de la determinación experimental de la velocidad con la que el principio activo se disuelve, bajo condiciones controladas a partir de la forma farmacéutica. (Gonzales Alvarez I, 2018).

Por lo tanto, el Factor de Diferencia f_1 es la diferencia porcentual (%) entre las dos curvas en cada punto temporal y es una medida del error relativo entre las dos curvas.

El factor de diferencia (f_1) calcula el porcentaje (%) de diferencia entre dos curvas y se calcula a partir de la siguiente expresión:

$$f_1 = \left\{ \frac{[\sum_{t=1}^n |R_t - T_t|]}{\sum_{t=1}^n R_t} \right\} \times 100$$

En donde,

n = Número de puntos de muestreo

R_t = Valor de disolución (%) en cada punto de muestreo (cada 10 minutos) para el producto de referencia

T_t = Valor de disolución (%) en cada punto de muestreo para cada producto bajo estudio.

7.4. Factor de similitud (*f*2)

Es una medida de la similitud en el porcentaje (%) de disolución entre ambas curvas mediante la determinación experimental de la velocidad con la que el principio activo se disuelve, bajo condiciones controladas, a partir de la forma farmacéutica. (Gonzales Alvarez I, 2018).

Por lo tanto, el Factor de Similitud *f*2 es una transformación de raíz cuadrada recíproca logarítmica de la suma del error cuadrado y es una medición de la similitud en la disolución porcentual (%).

El factor de similitud (*f*2) se calcula a partir de la siguiente expresión:

$$f_2 = 50 \times \log \left\{ \left[1 + \left(\frac{1}{n} \right) \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2 \right]^{-0.5} \times 100 \right\}$$

En donde,

n = Número de puntos de muestreo

R_t = Valor de disolución (%) en cada punto de muestreo (cada 10 minutos) para el producto de referencia

T_t = Valor de disolución (%) en cada punto de muestreo para cada producto bajo estudio.

Para que las curvas se consideren similares, los valores de f_1 deberán estar cerca de 0, y los valores de f_2 deberán estar cerca de 100. Por lo general, los valores de f_1 de hasta 15 (0-15) y los valores de f_2 mayores de 50 (50-100) aseguran la igualdad o equivalencia de las dos curvas y, por lo tanto, del rendimiento de los productos de prueba y referencia.

8. Espectrofotometría de absorción UV/VIS

8.1. Definición de Espectrofotometría UV/VIS:

La espectrofotometría ultravioleta visible es una técnica analítica que permite determinar la concentración de un compuesto en solución. Se basa la medición de una interacción entre una radiación electromagnética y las moléculas o átomos de una sustancia química. Las técnicas que se emplean frecuentemente en el análisis farmacéutico incluyen la espectroscopia de absorción atómica, en el espectro UV, en el visible y en el IR. (USP42, 2019, pág. 7224)

Para hacer este tipo de medidas se emplea un espectrofotómetro, en el que se puede seleccionar la longitud de onda de la luz que pasa por una solución y medir la cantidad de luz absorbida por la misma. (Ruiz & Paizano, 2016).

8.2. Espectrofotómetro

La palabra espectrofotómetro se deriva de la palabra latina spectrum, que significa imagen, y de la palabra griega phos o photos, que significa luz. Utiliza las propiedades y su interacción con otras sustancias, para determinar la naturaleza de las mismas. En general, la luz de la lámpara de características especiales es guiada a través de un dispositivo que selecciona y separa la luz de una determinada longitud de onda y la hace pasar por una muestra. La intensidad de la luz que sale de la muestra es captada y comparada con la intensidad de la luz que incidió en la muestra y a partir de esto se calcula la transmitancia de la muestra, que depende de factores como la concentración de la sustancia. (López, 1999).

Los componentes del espectrofotómetro son:

Fuente de luz: lámpara con filamentos de tungsteno para luz visible, o una lámpara de arco de deuterio para luz ultravioleta. (López, 1999).

Rendija de entrada: Reduce al máximo la luz difusa y evitar que la luz dispersa entre en el sistema de selección de longitud de ondas.

Monocromadores: Dispone de una rendija o ranura de entrada que limita la radiación lumínica producida por la fuente y la confina en un área determinada, un conjunto de espejos para pasar la luz a través del sistema óptico.

Prismas: Fragmentos con forma de cuña que permite el paso de la luz, vidrio para trabajar en el espectro visible o cuarzo para trabajar en el ultravioleta lejano.

Redes de difracción: Líneas paralelas situadas a distancias iguales entre sí y son hendiduras sobre un vidrio o una superficie metálica.

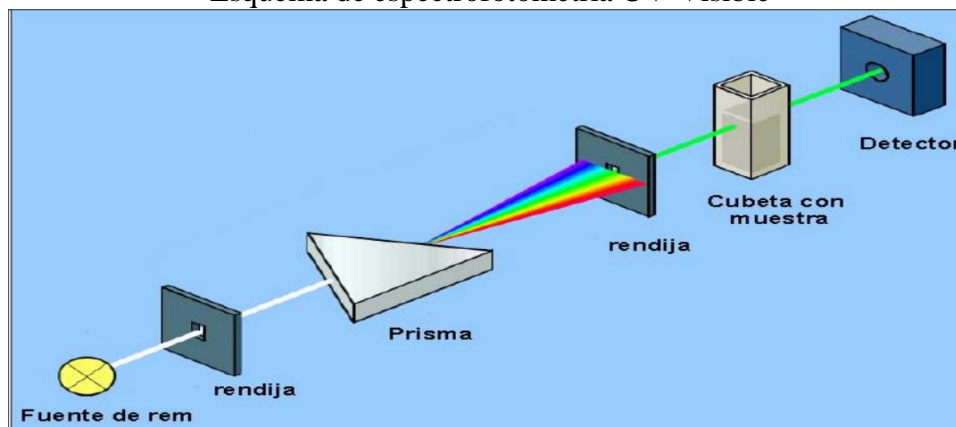
Rendija de salida: Impide que la luz difusa atraviese la cubeta de la muestra, que provocaría desviaciones a la Ley de Beer.

Cubeta: Permite el paso de la radiación en la región del espectro de interés. Suelen ser de vidrio, plástico o cuarzo de 1 cm. (Hernández, 2002).

Detector: Recibe la energía lumínica proveniente de la muestra y la convierte en una señal eléctrica proporcional a la energía recibida y puede ser de dos tipos: Fococélulas o células fotovoltaicas y Fototubos multiplicadores.

Medidor: La señal que sale del detector recibe diversas transformaciones. Se amplifica y se transforma para que su intensidad resulte proporcional al porcentaje de Transmitancia / Absorbancias.

Figura 6
Esquema de espectrofotometría UV-Visible



Fuente: (Ruiz & Paizano, 2016)

9. Descripción del Clorhidrato de propranolol

9.1. Antecedentes históricos del Clorhidrato de propranolol

El médico y farmacólogo escocés James W. Black y su equipo sintetizaron el propranolol en 1964, luego se sintetizaría el antiulceroso cimetidina. James recibió el premio Nobel de Medicina en 1988 "por el descubrimiento de importantes principios en el tratamiento con fármacos". (J. W. Black, 1994)

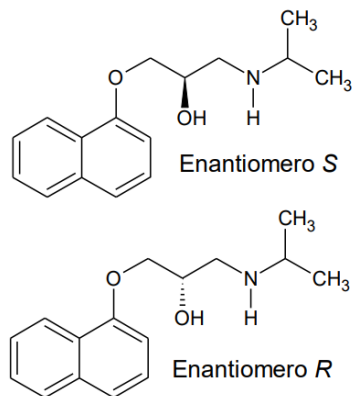
Actualmente para el tratamiento de la hipertensión se utilizan otros beta bloqueadores más selectivos como nebivolol, atenolol o metoprolol. Sin embargo, la OMS cita el propranolol como fármaco de elección en la profilaxis de migrañas en su Lista Modelo de Medicamentos esenciales. (Organización Mundial de la Salud, 2007).

La invención del propranolol aportó en la lucha contra las enfermedades cardíacas, en poco tiempo y durante una década, se convirtió en el fármaco más vendido del mundo. (James, 2010).

9.2. Estructura química

Figura 7

Estructura química del propranolol



Nota: Actividad farmacológica y potencia, el enantiómero D-Propranolol es inactivo. Fuente: (Rendón Tamayo, 2018).

9.3. Fórmula molecular

Fórmula molecular: $C_{16}H_{21}NO_2 \cdot HCl$ (USP 40, 2017)

9.4. Nombre químico

Clorhidrato de (\pm) 1-(isopropilamino)-3-(1-naftiloxi)-2- Propranolol (USP 40, 2017)

9.5. Nombre IUPAC

2-Propanot 1 - [(1-metiletil) amino] -3 (1-naftaleniloxi)-hidrocloruro (\pm) (USP 40, 2017)

9.6. Número CAS

[318-98-9] (USP 40, 2017)

9.7. Peso molecular

295,80 g/mol (USP 40, 2017)

9.8. Clasificación biofarmacéutica

En términos biofarmacéuticos el Clorhidrato de propranolol pertenece a la clase 1 en el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB), lo que indica que posee alta solubilidad y alta permeabilidad, por lo tanto, según los organismos regulatorios internacionales, la bioequivalencia de productos multifuentes con el innovador puede

realizarse únicamente por el método *in vitro*, ya que esta clase de medicamento posee exención de los estudios *in vivo*, debido a las características fisicoquímicas antes mencionadas. (FDA U. F., 2000).

9.9. Propiedades físicas y químicas

9.9.1. Descripción física

Polvo cristalino blanco a blanquecino. Es inodoro y tiene un sabor amargo. (USP42, 2019)

9.9.2. pKa

9,45 (Ruiz Caballero, R., Ávila González, R., & González Lavaut, J. A., 1998)

9.9.3. Solubilidad

Soluble en agua y en alcohol; poco soluble en cloroformo; prácticamente insoluble en éter. (USP42, 2019)

9.9.4. Punto de fusión

Funde aproximadamente a 164 °. (USP42, 2019)

9.10. Datos clínicos

9.10.1. Indicaciones terapéuticas

Beta-bloqueante no selectivo, para el tratamiento de la hipertensión y la angina de pecho, la dosis oral del propranolol suele ser de 40 a 80 mg al día. Luego se puede aumentar poco a poco la dosis hasta obtener la respuesta óptima. También se utiliza contra arritmias supraventriculares, arritmias ventriculares, contracciones ventriculares prematuras, taquiarritmias inducidas por digitálicos, infarto del miocardio, feocromocitoma, temblor esencial y para la profilaxia de la migraña.

- **Hipertensión Arterial:**

La Hipertensión Arterial (HTA) constituye uno de los principales factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares. Afecta a millones de personas en el mundo y 8.7 millones de personas fallecieron por cardiopatías isquémicas según el Informe de la OMS,

actualizado en enero de 2017. (OMS, Las 10 principales causas de muerte a nivel mundial según la OMS, 2017) y la reciente inclusión del Plan de Acción Mundial 2013-2020, presentado por la OMS, busca trazar la ruta que permita a los países prevenirla y controlarla mediante estrategias fundamentales como el acceso a medicamentos de buena calidad, eficaces y de bajo costo. (OMS, “Información general sobre la hipertensión en el mundo”, 2013).

9.10.2. Eficacia del Clorhidrato de propranolol

El propranolol es el fármaco prototipo de los antagonista beta-adrenérgicos. Es un bloqueante competitivo no específico de los receptores beta, sin actividad simpaticomimética intrínseca. Aunque el propranolol tiene propiedades estabilizadoras de la membrana, estos efectos son clínicamente irrelevantes a menos que se administren dosis muy elevadas. El propranolol es un compuesto racémico y sólo el enantiómero L es que tiene actividad farmacológica. (VADEMECUM, 2009).

9.10.3. Posología DOSIFICACIÓN

- **Tratamiento de la hipertensión:** Administración oral (formulación normal):

Adultos: Inicialmente, 40 mg dos veces al día, aumentando la dosis cada 3 a 7 días hasta llegar a 160-480 mg/día en 2 o 3 administraciones. Las dosis máximas recomendadas son de 640 mg/día

Ancianos: las mismas dosis que los adultos más jóvenes con un aumento de las dosis más conservador. Las dosis máximas son igualmente de 640 mg/día. En general los ancianos muestran un comportamiento poco predecible frente a los beta-bloqueantes

Niños: inicialmente de 0.5 a 1 mg/kg en 4 dosis. Las dosis usuales son de 1-5 mg/kg/día repartidas en 4 administraciones. Las dosis máximas recomendadas son de 8 mg/kg/día.

9.10.4. Efectos adversos

Fatiga y/o lasitud; bradicardia, extremidades frías, fenómeno de Raynaud; trastornos del sueño, pesadillas. (INFOMERC®, 2014-2020).

Sobre las precauciones del Propranolol se refiere el Bloqueo cardiaco de 1er grado; diabéticos; historial de reacciones anafilácticas, cirrosis descompensada, insuficiencia hepática o insuficiencia renal. Significativa (al inicio de tratamiento. y establecer dosis inicial), no se recomienda en lactantes con I.R. o I.H. En pacientes con hipertensión portal, la función hepática puede deteriorarse y desarrollar encefalopatía hepática. Puede potenciar la debilidad muscular en miasténicos. Enmascarar signos de tiroxicosis. En cardiopatía isquémica no debe interrumpirse bruscamente el tratamiento. En niños con hemangiomas, puede producir o empeorar bradicardia y alteraciones de presión arterial, después de la primera toma, y de cada incremento de dosis; realizar una exploración clínica, que incluya presión arterial y frecuencia cardíaca, al menos cada h, durante al menos 2 h. En caso de bradicardia sintomática o de bradicardia menor de 80 latidos por minuto, solicitar consejo de un especialista. En caso de bradicardia o de hipotensión grave y/o sintomática que se produzca en cualquier momento durante el tratamiento., suspenderlo. Enmascara los signos de alerta adrenérgicos de la hipoglucemia. Puede agravar la hipoglucemia en niños, especialmente en caso de ayunas, vómitos o sobredosis. En infección respiratoria inferior asociada a disnea y sibilancias, suspender temporalmente el tratamiento. En caso de broncoespasmo aislado, suspender permanentemente. Con hemangioma ulcerado hay riesgo de hiperpotasemia. En niños con malformaciones cerebrovasculares graves puede aumentar el riesgo de accidente cerebrovascular, realizar angiografía por resonancia magnética de cabeza y cuello y un estudio de imagen cardíaca que incluya el cayado aórtico, antes de considerar tratamiento. con propranolol. Psoriasis. Cirugía, los betabloqueantes producen una atenuación de la taquicardia refleja y un aumento del riesgo de hipotensión. Se debe suspender el tratamiento con betabloqueantes al menos 48 h antes de la intervención.

Puede producir Insuficiencia hepática e Insuficiencia renal, no se recomienda el uso en niños, debido a la ausencia de datos. (INFOMERC®, 2014-2020).

9.10.5. Interacciones

- Potencia el efecto de: insulina.
- Aumenta tiempo de conducción auriculoventricular con: glucósidos digitálicos.
- Potenciación de efectos inotrópicos – sobre corazón con: disopiramida y amiodarona.
- Potenciación de toxicidad con: verapamilo, diltiazem y bepridil.
- Aumenta riesgo de hipotensión con: nifedipino.
- Efecto antagonizado por: adrenalina.
- Aumenta concentración plasmática de: lidocaína, posiblemente de teofilina, warfarina, tioridazina y rizatriptán.
- Concentración plasmática aumentada por: cimetidina, alcohol, hidralazina; posiblemente por quinidina, propafenona, nicardipino, isradipino, nefodipino, nisoldipino y lacidipino.
- Concentración plasmática disminuida por: posiblemente por rifampicina.
- Aumenta acción vasoconstrictora de: ergotamina, dihidroergotamina o compuestos relacionados.
- Efecto hipotensor disminuido por: ibuprofeno, indometacina.
- Efecto sinérgico con: clorpromazina.
- Potencia hipertensión de rebote de: clonidina.

(INFOMERC®, 2014-2020)

9.10.6. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al propranolol o a otros β -bloqueantes, shock cardiogénico, bloqueo auriculoventricular de segundo y tercer grado, insuficiencia cardiaca no controlada, trastornos graves de circulación arterial periférica, síndrome del seno enfermo, feocromocitoma no tratado, angina de Prinzmetal, tras un ayuno prolongado, historial previo de asma bronquial o broncoespasmo, pacientes con predisposición a hipoglucemia. Además, para las formas sólidas: hipotensión, acidosis metabólica, bradicardia. Para las formas líquidas además: lactantes prematuros, en los que no se haya alcanzado la edad corregida de 5 semanas (se calcula restando el número de semanas de prematuridad de la edad real); lactantes alimentados con lactancia materna, si la madre está recibiendo fármacos contraindicados con propranolol, bradicardia por debajo de los siguientes límites:

0-3 meses: frecuencia cardiaca (latidos /min) 100; presión arterial (mmHg): 65/45

3-6 meses: frecuencia cardiaca (latidos /min) 90; presión arterial (mmHg): 70/50

6-12 meses: frecuencia cardiaca (latidos /min) 80; presión arterial (mmHg): 80/55.

(INFOMERC®, 2014-2020)

9.11. Propiedades farmacológicas

9.11.1. Clasificación del Sistema de Clasificación Anatómica, Terapéutica,

Química (A.T.Q.)

C 07 02 Propranolol Comprimido 40 mg C07AA05 (AGEMED A. E., 2022)

C: SISTEMA CARDIOVASCULAR
07: AGENTES BETA-BLOQUEANTES
02: PROPRANOLOL

9.11.2. Acción terapéutica

Antihipertensivo, bloqueador B-adrenérgico no selectivo.

9.11.3. Mecanismo de acción

Antagonista competitivo de receptores β_1 y β_2 - adrenérgicos, sin actividad simpaticomimética intrínseca. (INFOMERC®, 2014-2020)

9.11.4. Farmacocinética

El propranolol es muy lipófilo y se absorbe casi por completo después de la administración oral. Sin embargo, gran parte del fármaco es metabolizado en el hígado durante su primer paso por la circulación porta; sólo alrededor del 25% llega a la circulación general. Además, se advierte una variación considerable de una persona a otra en la depuración presistémica del propranolol por parte del hígado, lo que contribuye a la enorme variabilidad en su concentración plasmática (unas 20 veces) después de la administración oral del fármaco, y es uno de los factores por los que la dosis para obtener eficacia clínica varía tanto. Una desventaja clínica del medicamento es que con el paso del tiempo es necesario incrementar muchas veces sus dosis. El grado de extracción hepática del propranolol disminuye conforme se aumenta su dosis. La biodisponibilidad de dicho

fármaco puede aumentar con la ingestión simultánea de alimentos y durante la administración del fármaco por largo tiempo.

El propranolol tiene un gran volumen de distribución (4L/Kg) y penetra con facilidad en el sistema nervioso central (SNC). Cerca del 90% del fármaco en la circulación está unido a proteínas plasmáticas. Se metaboliza de manera extensa y muchos de sus metabolitos aparecen en la orina. Un producto del metabolismo por el hígado es el 4-hidroxiopropranolol, que posee actividad antagonista adrenérgica β moderada.

La depuración del propranolol puede variar con la corriente sanguínea hepática y la presencia de hepatopatías, y también cambia a veces durante la administración de otros medicamentos que alteran el metabolismo del hígado. (Goodman, 2011).

9.11.5. Farmacodinámica

Debido a su liposolubilidad, el propranolol se absorbe en forma completa en el tracto gastrointestinal, luego de su administración oral. Sufre un efecto inactivador de primer paso hepático. Debido a este efecto, su biodisponibilidad por vía oral es del 25%. Existe una importante variación interindividual en la eliminación hepática presistémica, motivo por el cual, las concentraciones plasmáticas muestran una gran variabilidad luego de su administración por vía oral y también contribuye al amplio rango de dosis utilizadas para alcanzar su efectividad. Las concentraciones pico plasmáticas se alcanzan en 1 a 4 horas. A medida que la dosis aumenta, el grado de extracción hepática se reduce. Su biodisponibilidad aumenta un 50% con la administración concomitante de alimentos ricos en proteínas y durante el tratamiento prolongado. Posee un gran volumen de distribución (4 litros/kg) y una distribución generalizada.

Su unión a proteínas plasmáticas es del 90%. Atraviesa la barrera hemato-encefálica y la placenta, y se encuentra en la leche materna. Se metaboliza por biotransformación hepática y sus metabolitos son excretados por orina. Uno de sus metabolitos más importantes y con cierta actividad antagonista beta-adrenérgica es el 4-hidroxiopropranolol. La eliminación del propranolol puede modificarse en las enfermedades hepáticas, en las modificaciones del flujo sanguíneo hepático y con la administración de drogas que afecten el metabolismo hepático. La vida media plasmática de propranolol es de 3 a 6 horas. No

existe una correlación entre las concentraciones plasmáticas y la duración del efecto terapéutico. El propranolol no es dializable.

CAPÍTULO III: DISEÑO METODOLÓGICO

1. Tipo o diseño del estudio

El presente trabajo es un estudio hipotético deductivo y experimental.

2. Sitio o contexto del estudio

Los estudios de Bioequivalencia se realizaron en el Laboratorio de Control de Calidad de Medicamentos y Biodisponibilidad, que es una unidad de investigación y enseñanza dependiente del Instituto de Servicios de Laboratorio de Diagnóstico e Investigación en Salud (SELADIS), que a su vez depende de la Facultad de Ciencias Farmacéuticas y Bioquímicas de la Universidad Mayor de San Andrés. Ubicado en la Av. Saavedra N°2224, Zona Miraflores.

El laboratorio está Acreditado a Nivel Nacional y cuenta con un Sistema de gestión de calidad implementado donde se encuentran detallados el cumplimiento de los requisitos de las normas NB ISO/IEC 17025:2018, NB/ISO 15189:2016 y las Buenas Prácticas de la OMS para Laboratorios de Control de Calidad de Productos Farmacéuticos (2010).

3. Equipos e instrumentos (fotografías ver Anexo 1)

- ✓ Balanza analítica Estándar Quintix Sartorius **Marca:** Sartorius Quintix **Modelo:** 224-1S **N° de serie:** 000316101012014-04
- ✓ Destilador de agua **Marca:** JP Selecta SRL **Modelo:** DESTILATION 31 **N° de serie:** 610176
- ✓ Ultrapurificador de agua **Marca:** Thermo SCIENTIFIC **Modelo:** 7138 **N° de serie:** 277296-39
- ✓ Conductivímetro **Marca:** OAKTON **Modelo:** CON2700 **N° de serie:** 2261624
- ✓ pHmetro **Marca:** JENWAY **Modelo:** 3520 **N° de serie:** 54650
- ✓ Ultrasonido **Marca:** GT-SONIC **Modelo:** VGT-1860QT **N° de serie:** 040717800031
- ✓ Campana de extracción de gases **Marca:** BIOBASE **Modelo:** FH1000 **N° de serie:** FH10X1609056

- ✓ Desintegrador **Marca:** PHARMA TEST **Modelo:** PTZ.S **N° de serie:** 23259
- ✓ Aparato de disolución **Marca:** ANGILENT TECHNOLOGIES **Modelo:** 708-DS
N° de serie: 67910-64023/MY17468351
- ✓ Durómetro, **Marca:** BIOBASE, **Modelo:** THT-2, **N° de serie:** 03693
- ✓ Friabilómetro, **Marca:** BIOBASE, **Modelo:** TFT-1, **N° de serie:** 02448
- ✓ Espectrofotómetro UV-Visible, **Marca:** JASCO, **Modelo:** V-630, **N° de serie:** C290361148
- ✓ Termómetro Varilla de -10°C a 60°C relleno de mercurio, **Marca:** SLW, **Código:** N 16 B Glas.
- ✓ Vernier digital, **Marca:** Ultratech® **lectura:** Min. 0.01mm y Máx. 150mm. **N° de serie:** 147 UPC-01470

4. Materiales

- ✓ Cubeta de Cuarzo para espectrofotómetro con tapa PTFE
- ✓ Embudo de vidrio
- ✓ Espátula
- ✓ Gradilla
- ✓ Jeringas descartables de 20ml y 5ml, **Marca:** SAMED
- ✓ Matraces aforados de: 10 mL +/- 0.025 mL a 20°C, 25 mL +/- 0.04 mL a 20°C, 50 mL +/- 0.060 mL a 20°C, 100 mL +/- 0.10 mL a 20°C, 1000 mL +/- 0.4 mL a 20°C y 2000 mL +/- 0.6 mL a 20°C de **Clase:** A, **Marca:** LMS® NS.
- ✓ Mortero y pilón
- ✓ Nave de pesada
- ✓ Papel Absorbente
- ✓ Papel de aluminio
- ✓ Papel filtro Whatman 42, diámetro 125 mm, **Marca:** Whatman TM **Lote:** 16827553
- ✓ Pipetas aforadas de 5 ml, 2 ml y 1 ml, **Clase:** A, **Marca:** ISOLAB Germany
- ✓ Pipetas graduadas de 5 y 10 ml, **Clase:** B +/- 0.1 ml, **Marca:** Suprema Continental

- ✓ Pizeta
- ✓ Probetas de: 50 mL **Marca:** Normax Portugal, **Clase:** A +/- 0.5 mL a 20°C, 100 mL **Marca:** Normax Portugal, **Clase:** A +/- 0.5 mL a 20°C y 1000 mL **Marca:** SIMAX KAVALIER STABIL **Clase:** A CSN mL a 20°C.
- ✓ Propipetas (auxiliar de pipeteado)
- ✓ Tubos de ensayo con tapa rosca de 20 cm
- ✓ Varilla de vidrio
- ✓ Vasos de precipitado de 1000 ml, 250ml, 100ml y 50 mL, **Marca:** BOECO GERMANY, PIREXENGLAND
- ✓ Vidrio de Reloj

5. Reactivos

- ✓ Agua destilada
- ✓ Agua ultrapura Tipo I
- ✓ Ácido clorhídrico p.a., **Potencia:** 37 %, **Marca:** Sigma Aldrich ®, **Lote:** 81650
- ✓ Metanol p.a., **Potencia:** 99.98%, **Marca:** Biopack, **Lote:** 233/01
- ✓ Soluciones Calibradoras para Potenciómetro de pH 4, 7 y 10, **Marca:** Water Mark®, **Lote:** AD-16012-5.
- ✓ Soluciones Calibradoras para Conductivímetro de 1413 μ S, **Marca:** Water Mark®, **Lote:** AD-15351-6

Solución amortiguadora estándar de ácido clorhídrico para pH: 1,2

- ✓ Cloruro de potasio p.a., **Potencia** \geq 99,5 %, **Marca:** Merck®, **Lote:** K48659536738
- ✓ Ácido clorhídrico p.a., **Potencia:** 37 %, **Marca:** Sigma Aldrich ®, **Lote:** 81650

Solución amortiguadora estándar de acetato para pH: 4,5

- ✓ Acetato de sodio * 3H₂O, p.a., **Potencia:** 99,3%, **Marca:** J.T.Baker®, **Lote:** C04J0345
- ✓ Ácido acético, p.a., **Potencia:** \geq 99,7%, **Marca:** Biopack, **Lote:** 6932015

Solución amortiguadora estándar de fosfato para pH: 6,8

- ✓ Fosfato monobásico de potasio, p.a., **Potencia:** 99,5 %, **Marca:** Merck®, **Lote:**A215573-015

- ✓ Hidróxido de sodio, p.a., **Potencia:** 99%, **Marca:** Sigma Aldrich®, **Lote:** 90560

6. Estándares y patrones (Certificados de análisis, ver Anexo 2).

- ✓ Estándar Primario de Propranolol Clorhidrato, Marca: USP, lote: R031H0, potencia: 99.9%
- ✓ Estándar de trabajo de Propranolol Clorhidrato, Marca: Sigma Aldrich, lote: LRAA9104, potencia: 99.8%
- ✓ Tabletas de Prednisona de 30 mg, para (Calificación del Equipo de Disolución), Marca: Sigma Aldrich, lote: R05991.

Todos los equipos y materiales utilizados se encuentran debidamente calibrados y/o calificados y los materiales de referencia cuentan con certificado de análisis.

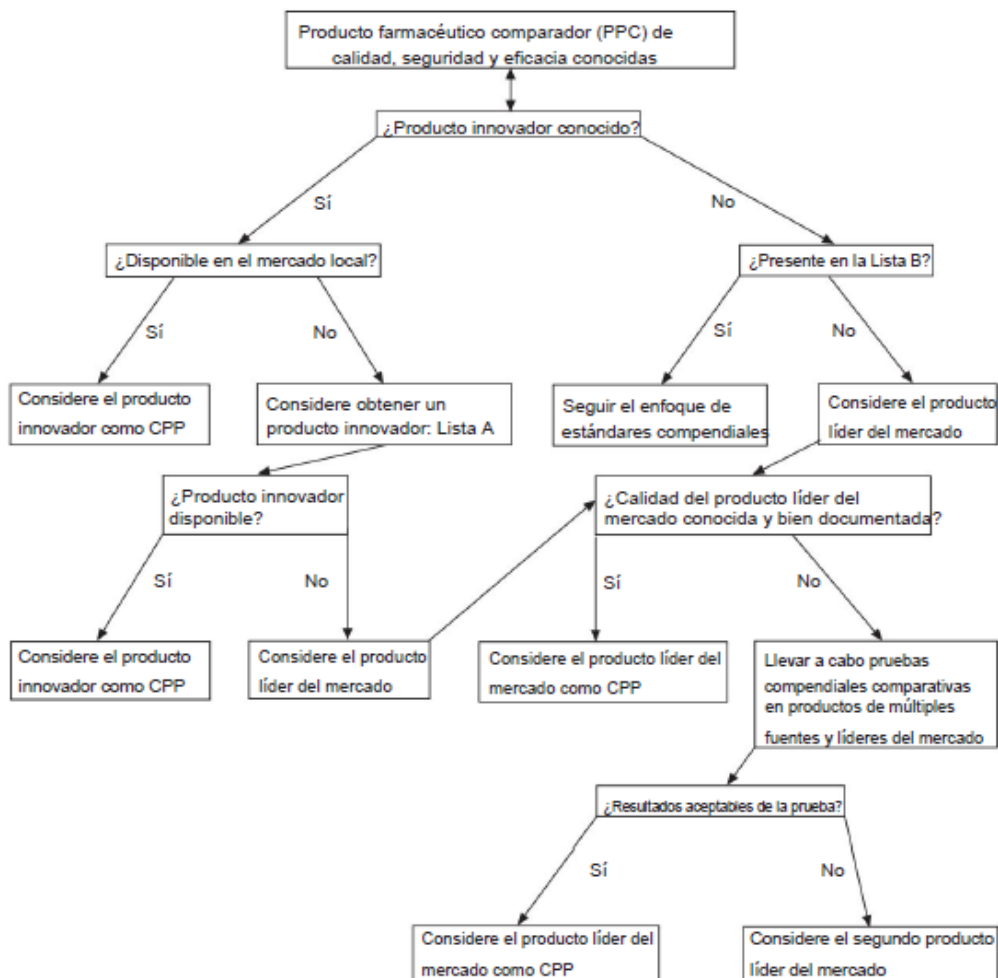
7. Elección del producto referencia y el producto multifuente

Para el presente estudio se aplicaron las directrices de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el Informe Técnico, No. 902, 2002 Informe 36, Anexo 11, Orientación en la selección de un producto farmacéutico comparador para la evaluación de equivalencia de productos farmacéuticos multifuente (productos multifuentes).

Este anexo proporciona dos listas de productos de comparación para la evaluación de equivalencia de los productos farmacéuticos multifuente (multifuentes), la listas se han elaborado para ayudar a las autoridades reguladoras y las compañías farmacéuticas a decidir sobre los productos de comparación adecuados en el contexto de la autorización de comercialización de los multifuentes, la información también podría ser utilizada para la adquisición de medicamentos. Cuando el producto farmacéutico de comparación no sea claramente definido, se sugieren criterios que se proporcionan en un formato de árbol de decisión. Esto permite la selección de un producto farmacéutico de comparador.

Figura 8

Árbol de decisión para usar en la identificación de un producto farmacéutico de comparación frente al multifuente.



Fuente: OMS, 2002

La OMS establece que los productos multifuente deben satisfacer los mismos estándares de calidad, seguridad y eficacia que los aplicables al producto innovador correspondiente. Recomiendan que los atributos de calidad de un producto multifuente deben probarse con el producto innovador para el que se pretende el intercambio.

El producto de comparación elegido es el producto "líder" más utilizado en el mercado o el producto que se introdujo por primera vez en ese mercado.

La lista se divide en 2 partes:

Lista A, proporciona información sobre los productos farmacéuticos de comparación (marca comercial y mercado primario) proporcionada por los fabricantes de productos innovadores.

Lista B contiene productos para los cuales no se ha proporcionado información por los fabricantes de productos innovadores o líderes del mercado o se encontraron dificultades para proporcionar la información porque los productos farmacéuticos se han comercializado durante mucho tiempo. (World Health Organization, 2002)

En Bolivia según la Agencia Estatal de Medicamentos y Tecnologías en Salud – AGEMED, solo se importan dos productos de Clorhidrato de propranolol de 40 mg, los laboratorios fabricantes son MINTLAB CO S.A. de Chile y VARDHMAN EXPORTS de India. (AGEMED., 2021)

Figura 9

Lista de registro sanitario de medicamentos importados al país.

REGISTRO		NOMBRE COMERCIAL		NOMBRE GENERICO®		FORMA FARMACÉUTICA	CONCENTRACIÓN	LABORATORIO FABRICANTE
1	II	19810	2020-06-18	PROPRANOLOL CLORHIDRATO	PROPRANOLOL CLORHIDRATO	COMPRIMIDO	40MG	MINTLAB CO S.A.
2	II	30833	2021-01-06	VARPRANOL 40	PROPRANOLOL	COMPRIMIDO	40MG	VARDHMAN EXPORTS
BAJO LICENCIA	PARA TERCEROS	PAIS DE ORIGEN	EMPRESA	PRESENTACION/ENVASE		DIRECCION	TELEFONO	
1	/	/	CHILE	ESPECIALIDADES FARMACEUTICAS LTDA.	ESTUCHE CARTULINA IMPRESA, BLISTER PVC O PVDC TRANSPARENTE E INCOLORO Y ALUMINIO IMPRESO E INSERTO. CAJA X BLISTER X 20 COMPRIMIDOS MAS INSERTO	CALLE RAFAEL PEÑA N° 138 ENTRE LIBERTAD Y 21 DE M.	3341199 - 33412	
2	/	/	INDIA	LAQFAGAL FARMA INDUSTRIA S.R.L.	CAJA DE CARTON IMPRESA X 1,10,100 BLISTER ALU-PVC X 10 COMPRIMIDOS C/U E INSERTO	AV. HUGO ESTRADA EDIF TORRE GALENO PISO N°3 LOCAL	2225511-2244491	

Fuente: AGEMED

Como podemos observar en el territorio boliviano, no se comercializa producto de Referencia Inderal® de Clorhidrato de propranolol de 40 mg fabricado por AstraZeneca, con patente y exclusividad de N016418, el mismo se encuentra registrado en el Libro Naranja: Medicamentos Aprobados con Evaluaciones de Equivalencia Terapéutica (FDA., 2021) y se encuentra en la Lista de productos farmacéuticos de comparación internacional para evaluación de equivalencia de fuentes múltiples que paralelamente pertenece a la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales. (OMS, 2020).

Figura 10

Libro Naranja: Medicamentos Aprobados con Evaluaciones de Equivalencia Terapéutica

U.S. FOOD & DRUG ADMINISTRATION

Home > Drug Databases > Orange Book Home

Orange Book: Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations

Search Results for Proprietary Name, Active Ingredient or Application Number: *propranolol*

Display 50 records per page

Showing 101 to 150 of 204 entries

Mkt. Status	Active Ingredient	Proprietary Name	Appl. No.	Dosage Form	Route	Strength	TE Code	RLD	RS	Applicant Holder
DISCN	PROPRANOLOL HYDROCHLORIDE	INDERAL	N016418	TABLET	ORAL	40MG **Federal Register determination that product was not discontinued or withdrawn for safety or effectiveness reasons**		RLD		WYETH PHARMACEUTICALS LLC

Determinación del Registro Federal de que el producto no fue descontinuado o retirado por razones de seguridad o efectividad

Fuente: (FDA., 2021)

Figura 11

Lista de productos farmacéuticos de comparación internacional para evaluación de equivalencia de fuentes múltiples intercambiables (genéricas)

Pharmaceutical name	Section no.	Dosage forms and strengths	Comparator pharmaceutical products		
			Trademark	Primary market	Manufacturer
propranolol, hydrochloride	7.2	tab, 20 mg, 40 mg tab, 10 mg, 40 mg	Inderal	Japan United Kingdom	Zeneca

Nota. Clorhidrato de propranolol presente en la lista A del Anexo 11. Fuente: OMS, 2002.

A) Producto referencia


Se determinó como producto farmacéutico de referencia a las tabletas de Propranolol de 40 mg, del laboratorio MINTLAB CO S.A. de Chile, porque se realizó el estudio respectivo de Bioequivalencia con el producto de Referencia Inderal® fabricado por Astrazeneca, además se verificó que la calidad del producto sea conocida y documentada.

Figura 12

Listado de productos bioequivalentes del Instituto de Salud Pública – Ministerio de salud del gobierno de Chile.



Listado de productos Bioequivalentes,
actualizado al 31 de Mayo de 2016



N°	Uso / Tratamiento	Principio Activo	Producto de referencia	Titular	Producto	Registro	Titular
896	Hipertensión arterial	PROPRANOLOL	Indersl	Atrazeneca	PROPRANOLOL CLORHIDRATO COMPRIMIDOS 40 mg	F-3440	MINTLAB Co S.A.
897	Hipertensión arterial	PROPRANOLOL	Indersl	Atrazeneca	PROPRANOLOL CLORHIDRATO COMPRIMIDOS 10 mg	F-13795	MINTLAB Co. S.A.

Fuente: (Instituto de Salud Pública, 2022)

Figura 13

Búsqueda de productos bioequivalentes, Clorhidrato de propranolol de 40 mg con registro F-3440.



Búsqueda de bioequivalentes

Principio Activo:

Nombre Producto:

Uso/Tratamiento:

Total Registros: 2

Registro	Nombre Producto	Vigencia Producto	Estado Bioequivalencia	Principio Activo	Uso/Tratamiento	Razón Social Titular
F-2279/14	PROPRANOLOL CLORHIDRATO COMPRIMIDOS 40 mg	Sí	EQUIVALENTE TERAPÉUTICO	PROPRANOLOL	Hipertensión arterial	LABORATORIO CHILE S.A.
F-3440/15	PROPRANOLOL CLORHIDRATO COMPRIMIDOS 40 mg	Sí	EQUIVALENTE TERAPÉUTICO	PROPRANOLOL	Hipertensión arterial	MINTLAB Co. S.A.

Fuente: (Instituto de Salud Pública, 2022)

Adicionalmente el producto de MINTLAB CO S.A. de Chile, cuenta con una resolución exenta N° 004092, que se autoriza el estudio *in vitro* para optar a bioexención de los estudios de bioequivalencia para demostrar equivalencia terapéutica del producto farmacéutico Clorhidrato de propranolol comprimidos de 40 mg, con registro sanitario N° **F-3440**, de Mintlab Co. S.A. (Resolución ver Anexo 28).

Para el producto referencia se realizó la elección teniendo en cuenta al Árbol de decisión del Informe 36, Anexo 11, por lo tanto se aprecia el siguiente proceso.

Figura 14

Elección del producto farmacéutico comparador



Nota: El producto elegido es bioequivalente con el innovador.

Fuente: Elaboración propia

B) Producto Multifuente

Se determinó como producto farmacéutico multifuente a las tabletas de Propranolol de 40 mg, del laboratorio VARDHMAN EXPORTS de India.

8. Método experimental

8.1. Selección de los productos farmacéuticos de estudio

Para el presente trabajo se tomaron en cuenta todos los productos farmacéuticos de Propranolol clorhidrato de 40 mg inscritos en el Listado Nacional de Medicamentos (LINAME) ver Figura 15, disponibles en las farmacias a nivel nacional y que cuenten con Registro sanitario vigente, estos fueron adquiridos en las diferentes farmacias de la ciudad de La Paz, Bolivia.

Figura 15

Propranolol en la Lista Nacional de Medicamentos Esenciales (LINAME)

LISTA NACIONAL DE MEDICAMENTOS ESENCIALES LINAME 2018 - 2020
SEGÚN CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL ANATOMO TERAPÉUTICA QUÍMICA (A.T.Q.)

Co	di	go	Medicamento	Forma Farmacéutica	Concentración	Classific. A.T.Q.	Uso Restringido
C	07	02	Propranolol	Comprimido	40 mg	C07AA05	

Nota. Adaptado de “Lista Nacional de Medicamentos”. Fuente: (Ministerio de Salud y Deportes de Bolivia, 2020).

A cada producto farmacéutico se le asignó una letra, incluido el producto de referencia, ver Tabla 1, esto fue para la identificación de los mismos para el presente estudio.

Tabla 1.
Productos farmacéuticos de estudio

Productos farmacéuticos	Laboratorio fabricante	Laboratorio Distribuidor	Nombre del producto	Principio activo y dosis	Nº de Lote	Cantidad	Identificación del fármaco
Producto de referencia (A)	MINTLAB Co. S.A.	Especialidades farmacéuticas	Propranolol clorhidrato	Propranolol clorhidrato 40 mg	90242	150 comprimidos por lote	A1
					80890		A2
					80815		A3
Producto Prueba (B)	VARDHMAN EXPORTS®	Laqfagal	Varpranol-40	Propranolol clorhidrato 40 mg	T25035	150 comprimidos por lote	B1
					T25026		B2
					T25019		B3

Nota. Tabla de productos que se someten al estudio. Fuente: Elaboración propia.

8.1.1. Tamaño de muestra

Tabletas de Clorhidrato de propranolol importadas al país. El tamaño de muestra es de 200 Tabletas por lote.

8.1.2. Criterios de inclusión

Tabletas de Clorhidrato de propranolol de 40mg importadas al país.

Tabletas Clorhidrato de propranolol que cumplen todos los requisitos de calidad.

8.1.3. Criterios de exclusión

Tabletas de Clorhidrato de propranolol con empaque primario abierto, dañado o roto.

Tabletas de Clorhidrato de propranolol dañadas (agrietadas, laminadas, desportilladas, moteadas, rajadas o rotas)

8.1.4. Criterios de eliminación

Tabletas de Clorhidrato de propranolol con fecha de vencimiento expirada

8.2. Protocolo de Control de Calidad

Para el protocolo de control de calidad se empleó las monografías oficiales de la Farmacopea USP 42/NF 37, Farmacopea Británica 2020 y documentos oficiales Nacionales e Internacionales OMS, OPS, FDA.

8.2.1. Verificación de la rotulación

Previo al inicio de los ensayos de control de calidad, se verificaron los rótulos del envase primario y secundario, según requisitos de AGEMED, donde se debe considerar la siguiente información. (AGEMED, 2005)

a) Información declarada en el envase primario

Requisitos declarados en el envase primario: Los envases primarios (inmediatos) tales como tiras de celofán, aluminio, ampollas o viales, deberán llevar impresa la siguiente información (AGEMED, 2005)

- Nombre comercial del producto, Nombre multifuente (D.C.I.), Concentración, Forma farmacéutica, Número de lote, Fecha de vencimiento, Contenido según corresponda, Nombre o logotipo del fabricante o licenciante, Vía de administración para soluciones parenterales (ampollas o viales), Instrucciones de preparación, para medicamentos de venta libre (OTC) según corresponda, Instrucciones de empleo (forma de administración), para medicamentos de venta libre (OTC) según corresponda.

b) Información declarada en el envase secundario

Requisitos declarados en el envase secundario: Los envases secundarios, tales como cajas o estuches, deberán contener la siguiente información. (AGEMED, 2005)

- Nombre comercial del producto, Nombre multifuente (D.C.I.), Forma farmacéutica, Concentración del producto por unidad posológica, Vía de administración, Número de Registro Sanitario en Bolivia. Ej. R.S.: II-30020/05, Fecha de expiración o vencimiento, Número de lote, Condición de prescripción o dispensación - Tipo de venta,

Condiciones de almacenamiento o conservación del producto, Contenido (número de comprimidos, peso o volumen), Acción terapéutica, Posología o señalar ver prospecto adjunto, Advertencias según corresponda, Instrucciones de preparación, cuando corresponda, Nombre y/o logotipo del laboratorio fabricante o licenciante, País de origen del fabricante, Etiqueta para productos importados o leyenda para productos nacionales, de identificación de la empresa o laboratorio representante en Bolivia.

c) Verificación de la hoja de datos del prospecto

Requisitos que deben incluir los Insertos o Prospectos: Cuando el producto de acuerdo a su presentación o características lleve inserto, este deberá contener la información de acuerdo a Normas Éticas para la Promoción de Medicamentos, contemplando la siguiente información. (AGEMED, 2005).

- Nombre comercial del producto, Nombre multifuente (D.C.I.), Contenido (Presentaciones comerciales), Concentración(es), Vía de administración, Forma farmacéutica, Duración del tratamiento, Uso durante el embarazo y lactancia, cuando corresponda, Modo de empleo, Indicaciones terapéuticas, Posología/Dosis, Información de “recurrir al médico si los síntomas persisten o empeoran”, Advertencias, Precauciones. Reacciones Adversas. Interacciones, Sobredosis, Contraindicaciones, Conservación del producto/condiciones de almacenamiento, Nombre y dirección del Fabricante o licenciante. Para aquellos productos que no llevaran inserto, la información deberá incluirse en el envase secundario o en el primario, según corresponda.

8.2.2. Descripción y características de la muestra

8.2.2.1. Características organolépticas y genéricas

Se detallan las características de las muestras en estudio como: Aspecto, color, olor, textura, forma y dimensiones de los comprimidos.

8.2.3. Ensayos farmacotécnicos

8.2.3.1. Cálculo de diámetro y altura de las tabletas

Las dimensiones diámetro y altura se acostumbra a medir con un vernier o un pie de rey que da lecturas en décimas de milímetro. Los **criterios de aceptación** refieren que

las medidas deben tener máximo una variación del 5% del valor estandarizado. Variaciones altas pueden producir dificultades al empaquetar las unidades tanto en el listado como en el llenado de recipientes de dosis múltiple, si se mantiene la presión de la tableteadora constante el grosor cambiará según las variaciones durante el llenado de matrices reflejándose en el peso del comprimido.

8.2.3.2. *Prueba de Hermeticidad*

Se sometió a la Prueba de Hermeticidad o Prueba de fuga en la integridad de envases con azul de metileno (colorante), a tres blíster por lote de cada producto. Los **criterios de aceptación** según la USP 42, se cumplen si ninguna de las unidades/dosis resulta con penetración de colorante en el alveolo o bolsa contenedora del producto.

8.2.3.3. *Peso promedio*

Se pesó individualmente 20 tabletas enteras y se procedió a calcular el peso promedio. El **criterio de aceptación indica lo siguiente:** cumple si el peso de no más de 2 de las tabletas difieren del peso promedio en más del porcentaje especificado en la tabla adjunta y ninguna tableta difiere en peso en más del doble de ese porcentaje.

Tabla 2

Tolerancias para la Variación de Peso de Tabletado sin Cubierta, Tabletado Recubierto con Película y Tabletado Recubierto (A Excepción de las Tabletado Recubierto con Película).

Peso Promedio de las Tabletado, mg	Diferencia Porcentual
130 o menos	10
De 130 a 324	7,5
Más de 324	5

Fuente: (USP42, 2019, pág. 8971).

8.2.3.4. *Dureza*

El ensayo de dureza se aplicó en 10 tabletas por cada uno de los lotes en estudio utilizando un durómetro digital Marca BIOBASE y el **criterio de aceptación** no refiere valores específicos, pero se puede considerar que 6Kg/F es un buen indicativo de dureza para una tableta que tenga una adecuada friabilidad y disolución, según (Nuñez, 2003).

8.2.3.5. *Desintegración*

La prueba se llevó a cabo con 6 tabletas de cada lote en un desintegrador de Marca PHARMA TEST con agua purificada a $37^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ y se registró el tiempo en el que las 6 tabletas se desintegraron por completo, sin quedar residuos sobre el tamiz del canastillo. El **criterio de aceptación:** Al final del tiempo especificado en la monografía, levantar la canastilla del líquido y observar las tabletas: todas las tabletas se han desintegrado completamente en un tiempo menor a 30 min. Si 1 o 2 tabletas no se desintegran completamente, repetir la prueba con 12 tabletas adicionales. El requisito se cumple si se desintegran no menos de 16 tabletas del total de 18 tabletas analizadas.

8.2.3.6. *Friabilidad*

El procedimiento de prueba se aplicó a la mayoría de las tabletas comprimidas sin cubierta y se evaluó el desgaste por rozamiento de las tabletas durante el acondicionamiento, manipulación y/o transporte, según (USP42, 2019, pág. 8355) para el estudio se tomó en cuenta tabletas con un peso unitario igual o menor a 650 mg, por lo tanto se utilizó una muestra de tabletas con un peso lo más cercano posible a 6,5 g.

Se pesaron las tabletas y se colocaron en el tambor, se programó el equipo de friabilidad para girar el tambor 100 veces, posteriormente se retiraron las tabletas, se limpió el polvo suelto después del proceso y pesó con exactitud. El **criterio de aceptación:** Si la pérdida de peso es mayor al 1,0% la prueba debe realizarse dos veces más y la media de las tres pruebas no debe tener una pérdida de peso mayor al 1,0%.

8.2.4. **Ensayos posológicos y de biodisponibilidad**

8.2.4.1. *Identificación del principio activo Clorhidrato de propranolol*

Se realizó un barrido espectral en el espectrofotómetro UV-Visible de 200 nm a 400 nm, tanto de la solución estándar como de la solución muestra. El **criterio de aceptación:** Según la Farmacopea Británica para la identificación del principio activo indica que la molécula presenta dos máximos de absorción a 290 nm, 319 nm y un hombro a 306 nm.

8.2.4.2. *Valoración del principio activo Clorhidrato de propranolol*

Para la cuantificación de Clorhidrato de propranolol se procedió según la metodología analítica en la monografía de “Clorhidrato de propranolol, Tabletas” de la Farmacopea Británica (Volumen III, Pág. 1182-1183) descrita a continuación:

Estándar:

Se transfirió 10 mg de estándar de propranolol clorhidrato pesados con exactitud a un matraz aforado de 25 ml se disolvió y se llevó a volumen con agua ultrapura. Se transfirió cuantitativamente una alícuota de 5 ml de la solución a un matraz aforado de 50 ml y se llevó a volumen con metanol y se homogenizó. (Concentración de propranolol clorhidrato de 0,04 mg/ml).

Muestra:

Se pesó y pulverizó 20 comprimidos. Pesando exactamente una cantidad del polvo que contenga 20 mg de Clorhidrato de propranolol con 20 ml de agua y agitar durante 10 minutos. Se agregó 50 ml de metanol, agitar durante 10 minutos más, llevar a volumen de 100ml con metanol y filtrar. Se diluyó 10 ml del filtrado y se llevó a 50 ml con metanol y se procedió a medir la absorbancia de la solución resultante a 290 nm. (Concentración de propranolol clorhidrato de 0,04 mg/ml). Se calculó la cantidad de contenido tomando 206 como el valor del coeficiente de absorción E (1%, 1 cm).

- Condiciones instrumentales:

Modo: UV

Longitud de onda analítica: Absorción máxima a 290 nm.

Celda: 1cm

Blanco: Metanol

Muestra: Solución estándar y solución muestra

- Lectura en el Espectrofotómetro UV-VIS:

- Se realizó el barrido espectral entre 200 nm a 400 nm de la solución estándar y la solución muestra, determinando la longitud de onda de máxima absorción alrededor de 290 nm, empleando metanol como blanco.
- Se establecieron las absorbancias de las soluciones estándar y muestras a la longitud de onda definida de 290 nm, empleando metanol como blanco.

Cálculos:

- Se calculó el porcentaje de la cantidad declarada de propranolol clorhidrato ($C_{16}H_{21}NO_2 \cdot HCl$) en la porción de tableta tomada, con las siguientes fórmulas:

Ecuación 1.

Fórmula para calcular el porcentaje de Propranolol clorhidrato en la forma farmacéutica

$$E_{cm}^{1\%} = \frac{A}{c * h}$$

Nota. Coeficiente de Absortividad

$$c = g/100ml$$

$$h = cm$$

Donde:

$E_{cm}^{1\%}$ = Coeficiente de absortividad

C = Concentración

A = Absorbancia

h = Ancho de cubeta en cm

Ecuación 2.

Fórmula para calcular el porcentaje de propranolol clorhidrato

$$\% \text{ Propranolol Clorhidrato} = \frac{C. \text{ muestra } \left(\frac{mg}{ml} \right) * 100}{C. \text{ estándar } \left(\frac{mg}{ml} \right)}$$

C = Concentración

Criterio de aceptación: Según (Farmacopea Británica, 2020 pág. 1182,1183) las tabletas de propranolol clorhidrato contienen no menos de 92,5% y no más de 107,5% de la cantidad declarada de propranolol clorhidrato $C_{16}H_{21}NO_2 \cdot HCl$.

8.2.4.3. *Uniformidad de unidades de dosificación*

Se procedió según la (USP42, 2019, pág. 7239) para tabletas sin cubierta de dosis <25 mg o <25% se aplica la prueba de “Uniformidad de contenido”, se pesó con exactitud 10 tabletas individualmente, se transfirió 1 tableta a un matraz volumétrico de 100 ml, se agregó 5 ml de ácido clorhídrico diluido (1 en 100), y se dejó reposar, se agitó por rotación moderada ocasionalmente, hasta que se desintegre. Se agregó aproximadamente 70 ml de metanol y se sometió a ultrasonido durante aproximadamente 1 minuto. Se diluyó a volumen con metanol, mezcló y centrifugó una porción de la solución. Se procedió a diluir cuantitativamente con metanol una alícuota de la solución transparente para obtener una solución que contenga aproximadamente 40 µg de Clorhidrato de propranolol por ml. Se determinó concomitantemente las absorbancias de esta solución y de una solución de estándar de referencia (ER) de Clorhidrato de propranolol USP en metanol, a una concentración conocida de aproximadamente 40 µg por ml, en celdas de 1 cm, a la longitud de onda de máxima absorbancia, aproximadamente a 290 nm, con un espectrofotómetro adecuado usando metanol como blanco. Se calculó la cantidad, en mg, de $C_{16}H_{21}NO_2 \cdot HCl$ en la Tableta, por la fórmula:

Ecuación 3.

Fórmula para calcular los mg en la tableta

$$\%R = \left(\frac{T}{D}\right) C \left(\frac{A_U}{A_S}\right)$$

Donde:

T = cantidad declarada, en mg, de Clorhidrato de propranolol en la Tableta

D = concentración, en µg por ml, de la solución obtenida de la Tableta, basada en la cantidad declarada por Tableta y en el grado de dilución

C = concentración, en µg por ml, del estándar de referencia (ER) Clorhidrato de propranolol USP en la Solución estándar

Au y As = absorbancias de la solución obtenida a partir de la Tableta y de la Solución estándar, respectivamente.

Figura 16
Para calcular el valor de aceptación AV

Variable	Definición	Condiciones	Valor
k	Constante de aceptabilidad	Si n = 10, entonces k =	2,4
		Si n = 30, entonces k =	2,0
s	Desviación estándar de la muestra		$\left[\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{X})^2}{n-1} \right]^{1/2}$
RSD	Desviación estándar relativa (la desviación estándar de la muestra expresada como porcentaje de la media)		$100s/\bar{X}$
M (caso 1) a aplicar cuando T ≤ 101,5	Valor de referencia	Si $98,5\% \leq \bar{X} \leq 101,5\%$, entonces	M = \bar{X} (AV = ks)
		Si $\bar{X} < 98,5\%$, entonces	M = 98,5% (AV = $98,5 - \bar{X} + ks$)
		Si $\bar{X} > 101,5\%$, entonces	M = 101,5% (AV = $\bar{X} - 101,5 + ks$)

Fuente: (USP42, 2019, pág. 7241).

Criterio de aceptación: Según (USP42, 2019, pág. 7241) Para cumplir con el valor de referencia de las primeras 10 unidades de dosificación éste debe ser menor o igual a L1%. Si el valor de referencia es mayor que L1%, analizar las siguientes 20 unidades y calcular el valor de referencia. Se cumple con los requisitos si el valor de aceptación final de las 30 unidades de dosificación es menor o igual a L1%, y si el contenido individual de ninguna unidad de dosificación es menor de $[1-(0,01)$ (L2)] M ni mayor de $[1+(0,01)$ (L2)] M. A menos que se especifique algo diferente los valores superiores para L1 es 15,0 y L2 es 25,0.

Las Tabletas de Clorhidrato de propranolol contienen no menos de 90,0% y no más de 110,0% de la cantidad declarada de $C_{16}H_{21}NO_2 \cdot HCl$.

8.2.4.4. Ensayo de disolución

Se realizó según la monografía “Clorhidrato de propranolol, Tabletas” de la USP 42/NF 37 (USP42, 2019, pág. 3831) y se describe a continuación.

Medio: Ácido clorhídrico diluido (1 en 100), 1000 mL.

Aparato 1: 100 rpm

Tiempo: 30 minutos

Lectura: λ de máxima absorbancia a 289 nm.

Estándar y muestra:

- Estándar: Se pesó una cantidad de estándar de Clorhidrato de propranolol y se diluyó con medio para obtener una solución de concentración 0,04 mg/ml.

- Muestra: Se pasó una porción de solución en análisis a través de un filtro adecuado.

Tolerancias: No menos de 75% (Q) de la cantidad declarada de $C_{16}H_{21}NO_2 \cdot HCl$ se disuelve en 30 min.

8.2.4.5. Elaboración de perfiles de disolución

Se seleccionó los lotes que aprobaron el protocolo de calidad, por lo tanto, se tomaron 6 tabletas y se realizaron perfiles de disolución según monografía oficial, con puntos de muestreo a 5, 10, 15, 20, 25, 30, 45, 60 min. y una cantidad de muestra de 10 ml sin reposición de medio. Se aplicó en 3 lotes del producto referencia y producto prueba.

8.2.4.5.1. Análisis estadístico de los perfiles de disolución

Con los datos obtenidos de los perfiles de disolución se procedió de la siguiente manera:

Análisis estadístico ANOVA para verificar diferencias significativas del comportamiento de disolución entre lotes del producto referencia y el producto prueba. Donde no debe existir una diferencia significativa del comportamiento de disolución entre lotes del mismo producto.

8.2.4.5.2. Verificación del porcentaje de fármaco disuelto (PDA) y tiempo de disolución

Se verificó el porcentaje de fármaco disuelto en los diferentes tiempos de la disolución, se verificó que la solución o medio se va enriqueciendo con el soluto o medicamento, donde la velocidad de disolución está en función de la concentración.

8.2.4.5.3. Área bajo la curva del porcentaje de fármaco disuelto

Después de realizar la prueba de disolución a 3 lotes por producto se calculó el área bajo la curva ABC (valor adimensional), el cálculo se realizó según la regla trapezoidal. Las

curvas de disolución construidas de forma idéntica para cada producto de análisis, permitió hacer inferencia de su comportamiento durante la disolución y la comparación entre productos Referencia y Prueba.

8.2.4.5.4. Eficiencia de la disolución (ED) de cada producto.

Después de calcular el área bajo la curva ABC de los dos productos tanto referencia como prueba, se calculó la Eficiencia de la Disolución que caracteriza la liberación del fármaco. Es la razón entre el área bajo la curva de disolución hasta un tiempo t (minutos) y el área total de un rectángulo que describe el 100% de disolución a ese tiempo, y se expresó como porcentaje.

8.2.4.5.5. Cálculo del tiempo medio de disolución (TMD)

Se calculó el Tiempo medio de disolución que corresponde al tiempo medio para que el fármaco se disuelva en condiciones de disolución *in vitro*, este valor permite caracterizar la velocidad de disolución del fármaco. Por lo tanto cuanto mayor sea el TMD, más lenta será la velocidad de liberación. Este parámetro es fundamental para formulaciones de liberación modificada donde indica la eficacia de un polímero en el retardo de la liberación del fármaco.

8.2.4.5.6. Cálculo de la determinación del factor de diferencia y similitud

Luego se aplicó el método independiente del factor de diferencia (f_1) y el factor de similitud (f_2) entre el producto de referencia y multifuente para verificar el comportamiento de ambos en relación a la monografía oficial de la USP 42/NF 37 (USP42, 2019, pág. 3831).

9. Estudios de bioequivalencia *in vitro*

Los estudios de bioequivalencia *in vitro* se realizaron en base a la Guía de Bioexención de los estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia *in vivo* para formas farmacéuticas sólidas de dosificación oral de liberación inmediata basadas en un Sistema de Clasificación Biofarmacéutica de la FDA (2017) ya que clasifica los principios activos en base a su solubilidad acuosa y permeabilidad intestinal, la Guía para la Industria: Pruebas de disolución de formas de dosificación oral sólidas de liberación inmediata. (Food and Drug Administration, 1997) y las directrices de la Farmacopea americana USP42/NF37 en

el Capítulo general <1090> Evaluación del desempeño e intercambiabilidad de medicamentos sólidos orales, Biodisponibilidad, bioequivalencia y disolución.

9.1. Esquema experimental

Los perfiles de disolución para la bioequivalencia *in vitro* se realizaron de la siguiente manera:

- Aparato: 1 (canastilla) de la USP
- Rpm: 100
- Volumen del medio: 900 mL o menos
- Medios de disolución:
 - Sol. Amortiguadora de ácido clorhídrico pH 1,2
 - Sol. Amortiguadora de acetato pH 4,5
 - Sol. Amortiguadora de fosfato pH 6,8
- Temperatura: 37°C
- Número de muestra: 12
- Tiempos de muestreo: 10, 15, 20, 30, 45, 60 min.
- Cantidad de muestra: 10 mL (sin reposición)

La comparación de los perfiles de disolución entre productos se determinó mediante el Factor de similitud (f_2).

9.1.1. Preparación de los medios de disolución

Tabla 3

Composición de soluciones Amortiguadoras estándar, según la USP

Soluciones Amortiguadoras estándar, según la USP		
Solución amortiguadora de ácido clorhídrico	Solución Amortiguadora de Acetato	Solución Amortiguadora de Fosfato
Colocar 50 ml de la solución de cloruro de potasio en un matraz volumétrico de 200 ml, agregar el volumen especificado de la solución de ácido clorhídrico	Colocar la cantidad especificada de acetato de sodio ($\text{NaC}_2\text{H}_3\text{O}_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$) en un matraz volumétrico de 1000 ml, agregar el volumen especificado de la solución de	Colocar 50 ml de la solución de fosfato monobásico de potasio en un matraz volumétrico de 200 ml, agregar el volumen especificado de la Solución de

después agregar agua a volumen.	ácido acético después agregar agua a volumen y mezclar.	hidróxido de sodio después agregar agua a volumen.
pH: 1,2	pH: 4,5	pH: 6,8
HCl 0.2 M, 85 mL	NaC ₂ H ₃ O ₂ · 3H ₂ O, 2.99 g. CH ₃ COOH 2N, 14 mL.	NaOH 0,2 M, 22.4 mL

Fuente: (USP42, 2019)

9.1.2. Preparación del estándar de propranolol

Se pesó una cantidad de estándar de Propranolol y se diluyó con medio (respectivo) para obtener una solución de concentración 0,04 mg/ml.

9.2. Variables

Se manejan dos variables, dependiente e independiente las cuales son: El porcentaje disuelto acumulado y el tiempo respectivamente, siendo que el coeficiente de variación para los primeros tiempos de muestreo debe ser menor al 20% y para los demás tiempos debe ser menor al 10%, según las especificaciones de FDA y la OMS.

9.3. Unidades experimentales

Para el estudio de Bioequivalencia in vitro se seleccionaron 12 tabletas de Clorhidrato de propranolol de 40 mg. de cada lote en estudio.

9.4. Muestreo y diseño de observación

Se realizaron muestreos a diferentes tiempos desde los 0, 10, 15, 20, 30, 45 y 60 min. y una cantidad de muestra de 10 ml sin reposición de cada vaso de disolución para las lecturas correspondientes en el espectrofotómetro.

9.5. Determinación del factor de diferencia y factor de similitud

Se realizaron perfiles de disolución a diferentes pH, los cuales fueron 1,2; 4,5 y 6,8, tanto para el medicamento multifuente como para el medicamento de referencia, analizando 12 tabletas por producto. Se tomaron alícuotas de 10 mL sin reposición a los 10 min, 15 min, 20 min, 30 min, 45 min y 60 min, se procedió a la lectura en el espectrofotómetro UV – VIS, para calcular el porcentaje disuelto en cada intervalo de tiempo y seguidamente se calcularon los factores de diferencia “f1” y factor de similitud “f2” .

El criterio de aceptación para el factor de diferencia (f_1) se establece en un rango de 0 – 15 en donde valores de f_1 debajo de 15 aseguran la similitud o equivalencia de las curvas comparadas.

El factor de similitud (f_2) se establece en un rango de 50% – 100%, en donde los valores obtenidos para f_2 mayores a 50% aseguran igualdad entre las dos curvas y, por lo tanto, del rendimiento de los productos de prueba y referencia.

CAPÍTULO IV: PRESENTACIÓN Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

1. Selección y obtención de los productos de estudio

Se seleccionaron tabletas de Clorhidrato de propranolol de los laboratorios Mintlab Co. S.A. y Vardhman Exports®, únicos en el mercado nacional.

Para la identificación de los productos de estudio se asignaron las letras A y B, además se estudiaron 3 lotes de cada producto, asignando los números 1, 2 y 3. Los mismos se detallan a continuación.

Tabla 4
Selección de productos para el estudio

Producto	Nombre y dosis	Laboratorio fabricante	Lote	Cantidad	Identificación
Producto de referencia	Propranolol clorhidrato 40 mg	MINTLAB Co. S.A.	90242	180	A1
			80890	tabletas	A2
			80815	por lote	A3
Producto de Prueba	Propranolol clorhidrato BP 40 mg	Vardhman Exports®	T25035	180	B1
			T25026	tabletas	B2
			T25019	por lote	B3

Nota. Productos importados al país. Fuente: Elaboración propia.

2. Control de calidad de los productos (Ver Anexo 5).

Tabla 5
Descripción detallada del envase primario, envase secundario y prospecto

Producto	Envase primario	Envase secundario	Prospecto	Características
A1: 90242	Blíster PVC/PVDC	Caja de cartulina	Prospecto	Tabletas de
A2: 80890	transparente e	blanca impresa con	blanco	color rosado
A3: 80815	incoloro con aluminio impreso con letras negras por 20 tabletas	letras azules y detalles en color verde por 1 blíster, por 20 tabletas	con letras negras.	tenue, biconvexa con ranura
B1: T25035	Blíster ALU-PVC	Caja de cartulina	Prospecto	Tabletas de
B2: T25026	impreso con letras azules por 10 tabletas	plomo y amarillo	blanco	color rosado,
B3: T25019		impresa con letras		plana con ranura

negras por 10 blíster, por 10 tabletas	con letras negras.	e impresión de nombre y dosis.
---	-----------------------	-----------------------------------

Nota. Todas las características cumplen con los requisitos de AGEMED.

Fuente: Elaboración propia.

Producto: A1, A2, A3, B1, B2 y B3, envases primarios, envases secundarios y prospectos se encontraban en buen estado y con toda la información legible y cumplen con los requisitos de AGEMED, según anexo N°5 del Manual de registro sanitario boliviano.

Envase primario y secundario: Los lotes A1, A2, A3 y B1, B2, B3 son de PVC/PVDC cristal y ALU-PVC respectivamente, no se encuentra diferencias físicas entre lotes de los productos referencia y prueba. Los envases están bien cerrado (B) y resistente a la luz (RL)

Prospecto: Lotes A1, A2, A3, B1, B2, y B3 son blancos con letras negras, ambos prospectos legibles.

Características: Lotes A1, A2 y A3 son tabletas biconvexas de color rosado tenue, ranuradas y lotes B1, B2 y B3 son tabletas planas de color rosado, ranuradas y tienen impresa en su superficie el nombre y dosis.

El Registro, Nombre comercial, Nombre multifuente, Forma farmacéutica, concentración, Laboratorio fabricante, País de origen, Empresa, Presentación y envase cumplen con los datos de autorización de comercialización de la AGEMED (2022).

2.1. Verificación de la rotulación (Ver Anexo 5)

2.1.1. Información declarada en el envase primario

Tabla 6

Cumplimiento de los requisitos del MANUAL PARA REGISTRO SANITARIO BOLIVIANO, Anexo N°5 Etiquetas y Rótulos: Requisitos declarados en el envase primario.

Producto	Cumplimiento de requisitos
A1	Cumple
A2	Cumple
A2	Cumple
B1	Cumple
B2	Cumple
B3	Cumple

Nota. Los rótulos del envase primario cumplen con los requisitos de la AGEMED.

Fuente: Elaboración propia.

2.1.2. Información declarada en el envase secundario

Tabla 7

Cumplimiento de los requisitos del MANUAL PARA REGISTRO SANITARIO, Anexo N°5 Etiquetas y Rótulos: Requisitos declarados en el envase secundario.

Producto	Cumplimiento de requisitos
A1	Cumple
A2	Cumple
A2	Cumple
B1	Cumple
B2	Cumple
B3	Cumple

Nota. Los rótulos del envase secundario cumplen con los requisitos de la AGEMED. Fuente: Elaboración propia.

2.1.3. Verificación de la hoja de datos del prospecto

Tabla 8

Cumplimiento de los requisitos del MANUAL PARA REGISTRO SANITARIO, Anexo N°5 HOJA DE DATOS DEL INSERTO O PROSPECTO: Requisitos que deben incluir los Insertos o Prospectos.

Producto	Cumplimiento de requisitos
A1	Cumple
A2	Cumple
A2	Cumple
B1	Cumple
B2	Cumple
B3	Cumple

Nota. Los prospectos cumplen con los requisitos de la AGEMED. Fuente: Elaboración propia.


3. Descripción y características de la muestra

En la tabla describe las características de la muestra

3.1. Características organolépticas y genéricas

Tabla 9

En la tabla describe las características organolépticas

Lote	Forma Farmacéutica	Aspecto	Recubrimiento	Color Superficial e interno	Olor
A1 A2 A3	Tableta	Redondo Biconvexo ranurado	Sin recubrimiento y libre de partículas extrañas	Rosado tenue	Característico
					
B1 B2 B3	Tableta	Redondo plano ranurado, con impresión de nombre y dosis.	Sin recubrimiento y libre de partículas extrañas	Rosado	Característico
					

Nota. Las muestras cumplen con los requerimientos. Fuente: Elaboración propia.

4. Ensayos farmacotécnicos

4.1. Cálculo de diámetro y altura de las tabletas (Ver Anexo 6).

Se observa que los diferentes lotes de los productos en estudio cumplen con los criterios de aceptación que refiere que las medidas deben tener máximo una variación del 5% del valor estandarizado.

Tabla 10

En la tabla se aprecia los resultados de diámetro y espesor de las muestras en estudio.

Lot e	Promedio diámetro (mm)	Promedio espesor (mm)	CV (%) diámetro	CV (%) espesor	Conclusión
A1	6.53	3.50	0.0645	0.3075	Cumple
A2	6.54	3.49	0.0806	0.4005	Cumple
A3	6.53	3.49	0.0790	0.2001	Cumple
B1	8.09	2.89	0.1883	1.0051	Cumple
B2	8.08	2.89	0.1174	0.4941	Cumple
B3	8.10	2.90	0.1164	0.5257	Cumple

Nota. Las muestras cumplen con los requerimientos. Fuente: Elaboración propia.

4.2. Prueba de Hermeticidad.

En la prueba de hermeticidad se observa que los diferentes lotes de los productos en estudio cumplen con los criterios de aceptación de la USP 42/NF 37, donde refiere que ninguna de las unidades/dosis resulta con penetración de colorante en el alveolo del producto.

Tabla 11

En la tabla describe la prueba de hermeticidad del envase primario y se observa que cumplen con los requerimientos.

LOTE	ENVASE PRIMARIO	TABLETAS POR BLISTER	DEFECTUOSOS	CONDICIÓN
A1	Blíster PVC/PVDC	20	0	Cumple
A2	Blíster PVC/PVDC	20	0	Cumple
A3	Blíster PVC/PVDC	20	0	Cumple
B1	Blíster ALU-PVC	10	0	Cumple
B2	Blíster ALU-PVC	10	0	Cumple
B3	Blíster ALU-PVC	10	0	Cumple

Nota. Las muestras cumplen con los requerimientos. Fuente: Elaboración propia.

4.3. Peso promedio (Datos primarios y cálculos en Anexo 7).

Tabla 12

Peso Promedio de las muestras en estudio, lotes A y B.

Lote	PESO PROMEDIO				Conclusión
	Promedio (g)	Min. (%)	Máx. (%)	CV (%)	
A1	0,1204	98,62	101,28	0.7226	Cumple
A2	0,1201	98,20	101.53	0.8722	Cumple
A3	0,1199	98,28	101,20	0.8409	Cumple
B1	0.1877	96.64	103.73	1.7510	Cumple
B2	0.1873	96.58	102.61	1.9807	Cumple
B3	0.1872	96.42	103.20	1.8918	Cumple

Nota. Todos los lotes cumplen con las especificaciones de la USP. Fuente: Elaboración propia.

En el ensayo de Peso promedio se observa que los diferentes lotes de los productos en estudio cumplen con los criterios de aceptación de la USP 42/NF 37.

Por lo tanto el lote B tiene un 56.04% más de peso que el lote A. Por lo mencionado se define que los excipientes para la elaboración de los mismos no son iguales, ya que el Producto A declara todos los excipientes en su folleto, mientras que el Producto B solo refiere un excipiente de declaración obligatoria. Al ser un medicamento de Clase I en la

clasificación biofarmacéutica se conoce que el activo es altamente soluble y permeable, siendo que los excipientes no deberían interferir en el proceso de Absorción del mismo.

4.4. Dureza (Datos primarios y cálculos en Anexo 8).

Tabla 13

Fuerza de ruptura de las tabletas (Dureza) de las muestras en estudio, lotes A y B.

DUREZA					
Lote	Promedio (kp)	Mín. (kp)	Máx. (kp)	CV (%)	Promedio diámetro (mm)
A1	5.95	5.51	6.34	4.46	6.69
A2	6.05	5.61	6.84	6.42	6.31
A3	5.97	5.73	6.32	3.13	6.39
B1	2.66	2.41	3.08	8.43	8.36
B2	2.92	2.31	3.45	12.08	8.62
B3	2.99	2.65	3.46	8.94	8.43

Fuente: Elaboración propia.

En el ensayo de Dureza se observa que los diferentes productos en estudio tienen resultados similares entre lotes.

4.5. Desintegración (Ver Anexo 9).

Tabla 14

Desintegración de las muestras en estudio, lotes A y B.

DESINTEGRACIÓN		
Lote	Tiempo de Desintegración (min, seg)	Nº tabletas
A1	6'26''	6
A2	6'04''	6
A3	6'07''	6
B1	5'57''	6
B2	6'01''	6
B3	6'05''	6

Fuente: Elaboración propia.

En el ensayo de Desintegración se observa que los diferentes lotes de los productos en estudio tienen tiempos similares de desintegración, cabe mencionar que nuestro principio activo es altamente soluble y permeable, según su clasificación biofarmacéutica.

4.6. Friabilidad (Ver Anexo 10).

Tabla 15

Friabilidad de las muestras en estudio, lotes A y B.

FRIABILIDAD				
Lote	Peso Inicial	Peso Final	Pérdida de peso %	Conclusión <1%
A1	6.5094	6.4914	0.28%	Cumple
A2	6.5001	6.4939	0.10%	Cumple
A3	6.4984	6.4888	0.15%	Cumple
B1	6.5656	6.5456	0.30%	Cumple
B2	6.5765	6.5585	0.27%	Cumple
B3	6.5851	6.5699	0.23%	Cumple

Fuente: Elaboración propia.

En el ensayo de Friabilidad se observa que los diferentes lotes de los productos en estudio tienen una pérdida de peso menor al 1% como indica la Farmacopea, se verificó que no había tabletas agrietadas, segmentadas o rotas en ninguno de los lotes de ambos productos en estudio.

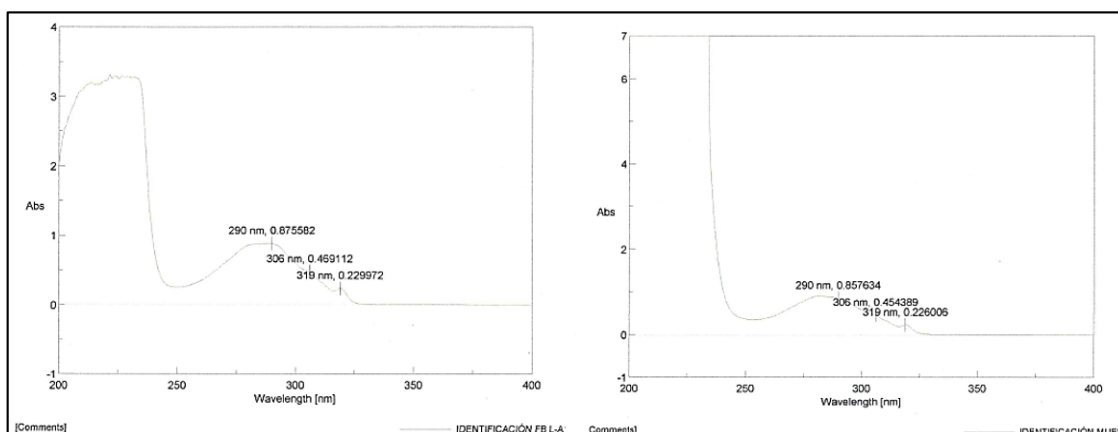
5. Ensayos posológicos y de biodisponibilidad

5.1. Identificación del principio activo Clorhidrato de propranolol (Datos

primarios ver Anexo 11).

Figura 17

Espectros de identificación de estándar y muestra de Clorhidrato de propranolol.



Fuente: Resultados primarios del Espectrofotómetro UV/VIS

Tabla 16

Prueba de Identificación del principio activo Clorhidrato de propranolol.

IDENTIFICACIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO			
LOTE	Máximo de absorción (290 nm)	Máximo de absorción (319 nm)	Máximo de absorción (306 nm)
Estándar 1			
Estándar 2			
Estándar 3	Cumple	Cumple	Cumple
Estándar 4			
Estándar 5			
Estándar 6			
A1	Cumple	Cumple	Cumple
A2	Cumple	Cumple	Cumple
A3	Cumple	Cumple	Cumple
B1	Cumple	Cumple	Cumple
B2	Cumple	Cumple	Cumple
B3	Cumple	Cumple	Cumple

Fuente: Elaboración propia.

Las soluciones a una concentración de 0.04mg/ml tanto del estándar y las muestras de los lotes A1, A2, A3, B1, B2 y B3 cumplen el criterio de aceptación ya que la molécula

de Clorhidrato de propranolol presenta las siguientes características dos máximos de absorción a 290 nm y 319 nm, además de un hombro a 306 nm.

5.2. Valoración del principio activo Clorhidrato de propranolol (Datos

primarios y cálculos en Anexo 12).

Tabla 17

Valoración del Clorhidrato de propranolol

DATOS	LOTES	ABSORBANCIA	C= g/100 ml	C= mg/ml	%Rendimiento
$E_{1cm}^{1\%}$	LOTE	0.8694	0.004220	0.0422	105.5
	A1	0.8694	0.004220	0.0422	105.5
206		0.8690	0.004218	0.0422	105.5
λ Máx. Abs.	LOTE	0.8684	0.004216	0.0422	105.4
	A2	0.8674	0.004211	0.0421	105.3
290 nm		0.8668	0.004208	0.0421	105.2
h 1 cm	LOTE	0.8761	0.004253	0.0425	106.3
	A3	0.8751	0.004248	0.0425	106.2
Fórmula Declarada 40 mg/tableta		0.8742	0.004244	0.0424	106.1
Especificaciones 92,5 - 107,5%	LOTE	0.8614	0.004182	0.0418	104.5
	B1	0.8603	0.004176	0.0418	104.4
Conc. STD (mg/ml) 0.04		0.8602	0.004176	0.0418	104.4
	LOTE	0.8744	0.004245	0.0424	106.1
Peso STD (mg) 20.04		0.8734	0.004240	0.0424	106.0
	B2	0.8734	0.004240	0.0424	106.0
	LOTE	0.8623	0.004186	0.0419	104.6
	B3	0.8629	0.004189	0.0419	104.7
$E_{cm}^{1\%} = \frac{A}{c * h}$		0.8623	0.004186	0.0419	104.6
	STD	0.8756	0.004250	0.0425	106.3
		0.8815	0.004279	0.0428	107.0
Fórmula		0.8849	0.004296	0.0430	107.4
Cuantificación		0.8852	0.004297	0.0430	107.4
Farmacopea		0.8851	0.004297	0.0430	107.4
Británica		0.8854	0.004298	0.0430	107.5

Nota: Ambos productos en estudio cumplen con las especificaciones de la Farmacopea Británica 2020. Fuente: Elaboración propia.

5.3. Uniformidad de unidades de dosificación (Datos y cálculos en Anexo

13).

Tabla 18*Uniformidad de unidades de dosificación*

FÓRMULA		$\%R = \left(\frac{T}{D}\right) C \left(\frac{AU}{AS}\right)$		
Producto	%R	DSR (%)	AV	Veredicto
A1	99.2	1.11	2.7	Cumple L1%
A2	99.0	0.66	1.1	Cumple L1%
A3	100.4	1.21	1.0	Cumple L1%
B1	102.5	1.44	4.5	Cumple L1%
B2	102.4	1.80	5.2	Cumple L1%
B3	102.7	1.97	0.5	Cumple L1%

Fuente: Elaboración propia.

Como se observa en la tabla, todos los lotes en estudio cumplen con las especificaciones de Uniformidad de Contenido de Clorhidrato de propranolol de la Farmacopea USP 42/NF 37, donde refiere que los valores de (AV) de 10 unidades de dosificación por lote, son menores a L1%, es decir menor a 15.

5.4. Ensayo de disolución (Datos primarios y cálculos en Anexo 14).

Tabla 19*Ensayo de disolución*

FÓRMULA			Resultado = $(r_U/r_S) \times C_S \times V \times (1/L) \times 100$			
Producto	Q%	DS	CV%	Lim. Sup. %	Lim. Inf %	Veredicto
A1	93	0.95	1.02	94	92	Cumple Q%
A2	93	0.66	0.71	94	92	Cumple Q%
A3	94	0.41	0.44	94	93	Cumple Q%
B1	95	0.43	0.45	95	94	Cumple Q%
B2	96	0.74	0.77	97	95	Cumple Q%
B3	94	0.46	0.49	94	93	Cumple Q%

Fuente: Elaboración propia.

Como se observa en la tabla, todos los lotes en estudio superan el 90% por lo tanto cumplen con las especificación de la monografía de Disolución de Clorhidrato de propranolol de la Farmacopea USP 42/NF 37.

5.5. Elaboración de perfiles de disolución

5.5.1. Perfiles de disolución del producto A (Datos primarios y cálculos en

Anexo 15).

Tabla 20

Perfiles de disolución del producto A

	Tiempo (min.)	0	5	10	15	20	25	30	45	60
Lote A1	M1	0.00	49.69	79.51	93.46	94.44	95.17	95.96	96.44	96.64
	M2	0.00	52.65	78.84	92.64	93.95	94.77	96.3	96.73	96.4
	M3	0.00	49.2	79.24	92.09	94.21	95.54	95.82	96.26	97.08
	M4	0.00	50.21	79.42	92.7	94.34	94.86	96.11	96.23	96.85
	M5	0.00	49.09	78.03	92.84	95.93	95.16	96.54	97.15	97.34
	M6	0.00	52.46	80.32	93.25	95.86	95.65	96.15	97.21	97.91
Lote A2	M1	0.00	53.33	82.93	93.49	95.83	96.93	97.62	96.86	97.33
	M2	0.00	54.26	82.00	93.42	95.77	95.90	96.75	97.46	98.50
	M3	0.00	53.26	82.32	93.12	95.59	97.42	96.91	97.74	97.28
	M4	0.00	52.38	82.71	94.53	94.90	96.81	97.47	97.35	97.93
	M5	0.00	54.05	81.69	95.47	95.53	96.89	97.23	97.58	97.07
	M6	0.00	52.45	82.03	95.51	96.07	97.72	96.77	98.25	98.43
Lote A3	M1	0.00	46.83	78.11	91.79	94.27	95.59	96.18	94.56	96.59
	M2	0.00	47.53	77.68	91.08	94.49	95.76	96.10	95.40	96.82
	M3	0.00	47.32	77.12	90.63	93.65	94.96	96.26	96.25	98.04
	M4	0.00	47.13	78.16	91.81	93.69	95.86	94.42	95.91	98.39
	M5	0.00	47.19	78.39	90.13	95.09	95.90	96.70	97.60	97.18
	M6	0.00	47.89	77.21	90.41	94.70	96.00	96.09	97.60	97.21

Fuente: Elaboración propia.

Tabla 21
Perfiles de disolución lote A1

LOTE	Tiempo (min.)	Prom.	LC. Sup	LC. Inf.	DS	CV
A1	0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	5	50.55	52.65	49.09	1.60	0.81
	10	79.23	80.32	78.03	0.76	0.60
	15	92.83	93.46	92.09	0.48	0.45
	20	94.79	95.93	93.95	0.87	0.83
	25	95.19	95.65	94.77	0.35	0.34
	30	96.15	96.54	95.82	0.25	0.24
	45	96.67	97.21	96.23	0.43	0.42
	60	97.04	97.91	96.4	0.54	0.52

Fuente: Elaboración propia.

Perfil de Disolución promedio - Lote A1

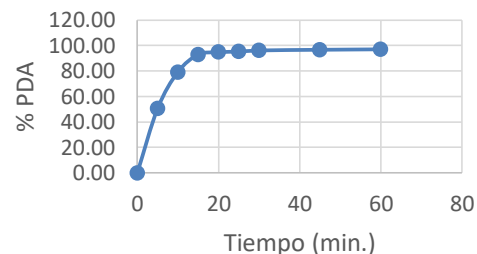


Tabla 22
Perfiles de disolución lote A2

LOTE	Tiempo (min.)	Prom.	LC. Sup	LC. Inf.	DS	CV
A2	0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	5	53.29	54.26	52.38	0.78	0.42
	10	82.28	82.93	81.69	0.47	0.39
	15	94.26	95.51	93.12	1.07	1.01
	20	95.61	96.07	95.90	0.40	0.38
	25	96.94	97.72	95.90	0.62	0.60
	30	97.13	97.47	96.75	0.37	0.36
	45	97.54	98.25	96.86	0.46	0.45
	60	97.76	98.50	97.07	0.62	0.61

Fuente: Elaboración propia.

Perfil de Disolución promedio - Lote A2

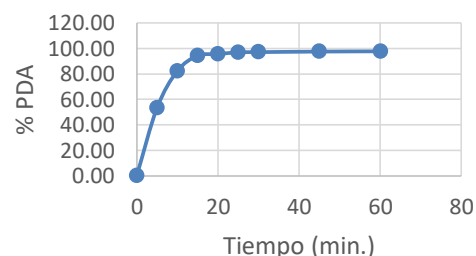


Tabla 23
Perfiles de disolución lote A3

LOTE	Tiempo (min.)	Prom.	LC. Sup	LC. Inf.	DS	CV
A3	0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	5	47.32	47.89	46.83	0.36	0.17
	10	77.78	78.39	77.12	0.53	0.41
	15	90.97	91.81	90.13	0.71	0.65
	20	94.31	95.09	93.65	0.57	0.53
	25	95.68	96.00	94.96	0.38	0.36
	30	95.96	96.70	94.42	0.79	0.75
	45	96.22	97.60	94.56	1.21	1.17
	60	97.37	98.39	96.59	0.70	0.69

Fuente: Elaboración propia.

Perfil de Disolución promedio - Lote A3

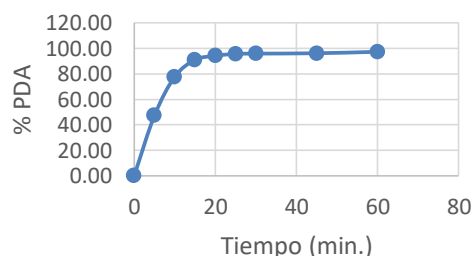


Figura 18
Comparación de perfiles de disolución del producto A



Fuente: Elaboración propia.

Podemos observar que los perfiles de disolución de los lotes A1, A2 y A3 son muy similares gráficamente y se aplicaron las condiciones de la USP con el aparato 1, tomando en cuenta 8 puntos de muestreo que son necesarios para obtener perfiles de disolución significativos.

5.5.1.1. Análisis estadístico de perfiles de disolución entre lotes del producto A (Datos primarios y cálculos en Anexo 16).

Tabla 24
Análisis estadístico ANOVA de los perfiles de disolución entre lotes del producto A

Producto	F exp.	F crítico (F tab.)	Conclusión	Veredicto
Referencia Lote A1 , A2 y A3	0.04462241	3.466800112	No existe diferencia estadísticamente significativa entre los lotes A1, A2 y A3.	Cumple

Fuente: Elaboración propia.

Los perfiles de disolución A1, A2 y A3 son similares gráficamente y con el análisis estadístico ANOVA, demuestran que no existe diferencia estadísticamente significativa entre lotes del producto Referencia (LOTE A).

5.5.2. Perfiles de disolución del producto B (Datos primarios y cálculos en

Anexo 17).

Tabla 25

Perfiles de disolución del producto B

	Tiempo (min.)	0	5	10	15	20	25	30	45	60
Lote B1	M1	0.00	77.68	87.13	91.17	92.29	94.85	95.79	94.00	93.79
	M2	0.00	77.28	87.06	91.60	94.20	94.68	95.32	94.05	94.30
	M3	0.00	74.47	86.70	92.55	94.91	94.64	94.98	93.89	94.67
	M4	0.00	72.30	88.11	93.94	95.28	94.67	94.71	94.60	94.05
	M5	0.00	79.32	88.96	91.13	93.18	93.15	93.23	94.51	94.33
	M6	0.00	75.29	89.22	91.35	93.09	93.75	93.95	94.75	93.27
Lote B2	M1	0.00	75.56	80.19	90.95	93.28	94.22	94.90	93.72	95.52
	M2	0.00	75.68	86.88	91.87	93.87	94.65	95.50	93.95	95.31
	M3	0.00	74.62	85.49	91.40	94.30	94.89	95.09	95.49	93.81
	M4	0.00	75.49	85.20	89.39	92.27	94.83	95.16	94.41	95.77
	M5	0.00	75.47	87.05	91.47	94.16	95.04	95.45	94.56	94.39
	M6	0.00	75.39	83.20	89.51	94.11	95.20	95.67	96.00	93.81
Lote B3	M1	0.00	73.95	88.84	93.65	97.16	97.97	99.02	99.05	99.50
	M2	0.00	76.50	86.23	95.44	97.71	98.77	98.84	98.95	99.46
	M3	0.00	76.25	89.23	95.45	95.97	98.87	99.02	99.10	99.27
	M4	0.00	77.99	90.58	95.86	96.79	97.78	97.96	98.31	99.47
	M5	0.00	77.33	89.60	94.46	97.65	97.03	98.39	98.63	98.85
	M6	0.00	77.73	88.49	93.85	96.46	96.93	99.15	99.28	99.48

Fuente: Elaboración propia.

Tabla 26

Perfiles de disolución lote B1

LOTE	Tiempo (min.)	Prom.	LC. Sup	LC. Inf.	DS	CV
B1	0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	5	76.06	79.32	72.30	2.53	1.92
	10	87.86	89.22	86.70	1.06	0.93
	15	91.96	93.94	91.13	1.10	1.01
	20	93.83	95.28	92.29	1.16	1.09
	25	94.29	94.85	93.15	0.68	0.64
	30	94.66	95.79	93.23	0.93	0.88
	45	94.30	94.75	93.89	0.36	0.34
60	94.07	94.67	93.27	0.49	0.46	

Fuente: Elaboración propia.



Tabla 27
Perfiles de disolución lote B2

LOTE	Tiempo (min.)	Prom.	LC. Sup	LC. Inf.	DS	CV
B2	0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	5	75.37	75.68	74.62	0.38	0.29
	10	85.50	87.05	83.20	1.40	1.20
	15	90.76	91.87	89.39	1.06	0.96
	20	93.66	94.30	94.22	0.77	0.72
	25	94.80	95.20	94.22	0.34	0.33
	30	95.29	99.02	94.90	0.29	0.28
	45	94.69	96.00	93.72	0.89	0.84
	60	94.77	95.77	93.81	0.87	0.83

Fuente: Elaboración propia.

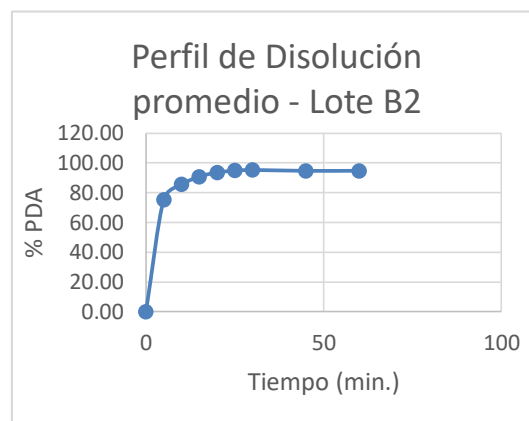


Tabla 28
Perfiles de disolución lote B3

LOTE	Tiempo (min.)	Prom.	LC. Sup	LC. Inf.	DS	CV
B3	0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	5	76.63	77.99	73.95	1.48	1.13
	10	88.83	90.58	86.23	1.46	1.30
	15	94.78	95.86	93.65	0.93	0.88
	20	96.96	97.71	95.97	0.68	0.66
	25	97.89	98.87	96.93	0.83	0.81
	30	98.73	99.15	97.96	0.46	0.45
	45	98.89	99.28	98.31	0.36	0.35
	60	99.34	99.50	98.85	0.25	0.25

Fuente: Elaboración propia.

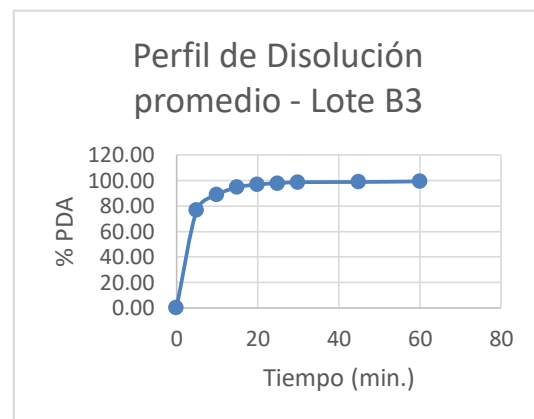
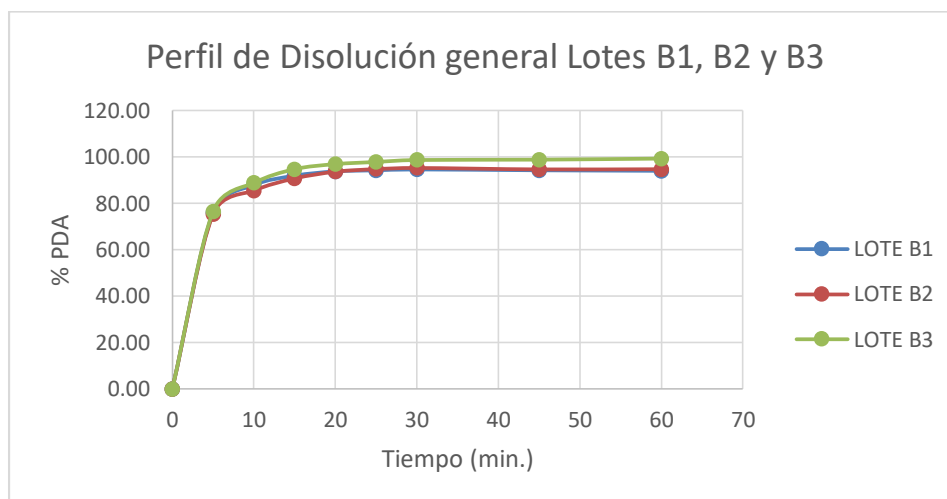


Figura 19
Comparación de perfiles de disolución del producto B



Fuente: Elaboración propia.

Podemos observar que los perfiles de disolución de los lotes B1, B2 y B3 son muy similares gráficamente y se aplicaron las condiciones de la USP con el aparato 1, tomando en cuenta 8 puntos de muestreo que son necesarios para obtener perfiles de disolución significativos.

5.5.2.1. Análisis estadístico de perfiles de disolución entre lotes del

producto B (Datos primarios y cálculos en Anexo 18).

Tabla 29

Análisis estadístico ANOVA de los perfiles de disolución entre lotes del producto B

Producto	F exp.	F crítico (F tab.)	Conclusión	Veredicto
Prueba Lote B1 , B2 y B3	0.5677642	3.466800112	No existe diferencia estadísticamente significativa entre los lotes B1, B2 y B3.	Cumple

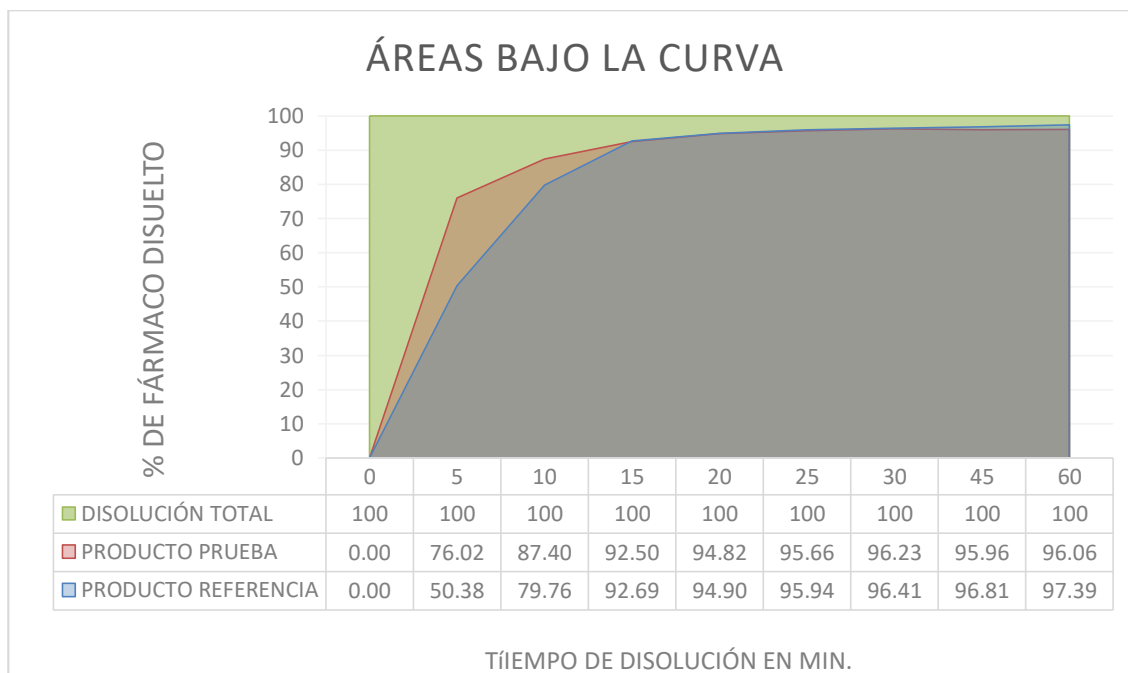
Fuente: Elaboración propia.

Tanto los perfiles de disolución B1, B2 y B3 son similares gráficamente y con el análisis estadístico ANOVA, demuestran que no existe diferencia estadísticamente significativa entre lotes del producto Prueba (LOTE B).

5.6. Área bajo la curva del porcentaje de fármaco disuelto de los productos en estudio. (Datos primarios y cálculos en Anexo 20).

Figura 20

Porcentaje de fármaco disuelto de los productos



Fuente: Elaboración propia.

Tabla 30
Área bajo la curva del Producto A

Producto A		
Tiempo (min.)	% Disuelto	Área
0	0.00	125.96
5	50.38	325.37
10	79.76	431.12
15	92.69	468.98
20	94.90	477.11
25	95.94	480.87
30	96.41	1449.16
45	96.81	1456.49
60	97.39	
Área		5215

Fuente: Elaboración propia.

Tabla 31
Área bajo la curva del Producto B

Producto B		
Tiempo (min.)	% Disuelto	Área
0	0.00	190.05
5	76.02	408.54
10	87.40	449.75
15	92.50	468.29
20	94.82	476.19
25	95.66	479.73
30	96.23	1441.41
45	95.96	1440.14
60	96.06	
Área		5354

Fuente: Elaboración propia.

$$ED = \frac{ABC_0^t}{ABC_{()100\%}^t}$$

Como se observa en las tablas ambos productos tienen perfiles de disolución similares, por lo tanto, se hace inferencia de que ambos tienen un comportamiento parecido durante su disolución y se calculó el área bajo la curva según la regla trapezoidal para ambos productos, observando similar el rendimiento del producto multifuente con el producto de referencia, con áreas de 5354 y 5215 respectivamente.

5.7. Eficiencia de la disolución de cada producto. (Datos primarios y cálculos en Anexo 20).

$$ED = \frac{\int_0^t Q_t * dt}{Q_\infty t_{final}} = \frac{ABC_0^t}{Q_\infty t_{final}}$$

Tabla 32
Eficiencia de la disolución de los productos A y B

EFICIENCIA DE LA DISOLUCIÓN			
PRODUCTO A	0.87	0.87	87%
PRODUCTO B	0.89	0.89	89%

Fuente: Elaboración propia.

La eficiencia de la disolución (ED) se calculó a partir de los valores obtenidos del área bajo la curva (ABC) de los perfiles de disolución para cada intervalo de tiempo, este parámetro expresa la disolución del fármaco. Los valores de ED son muy similares, de 89% para el producto prueba y 87% para el producto de referencia.

5.8. Cálculo del tiempo medio de disolución de los productos (Datos

primarios y cálculos en Anexo 20).

$$MDT = \frac{\sum t_i \Delta Q_i}{Q_\infty}$$

Tabla 33

Tiempo medio de disolución producto A

PRODUCTO A	ΔQ_i	$t_i \Delta Q_i$
2.5	50.4	126.0
7.5	29.4	220.3
12.5	12.9	161.6
17.5	2.2	38.8
22.5	1.0	23.3
27.5	0.5	13.0
37.5	0.4	15.0
53	0.6	30.3
TMD (Min.)		6.3

Fuente: Elaboración propia.

Tabla 34

Tiempo medio de disolución producto B

PRODUCTO B	ΔQ_i	$t_i \Delta Q_i$
2.5	76.0	190.0
7.5	11.4	85.3
12.5	5.1	63.8
17.5	2.3	40.5
22.5	0.8	19.0
27.5	0.6	15.6
37.5	-0.3	-10.2
53	0.1	5.3
TMD (Min.)		4.1

Fuente: Elaboración propia.

El tiempo medio de disolución (TMD) se calculó a partir de las curvas acumulativas de las cantidades disueltas de fármaco en función al tiempo mediante la ecuación, y es el tiempo promedio de residencia del principio activo en la forma farmacéutica.

Se evidenció que no existe diferencia significativa entre las formulaciones, respecto al tiempo medio de disolución. Las tabletas de Clorhidrato de propranolol 40 mg de referencia y prueba comercializados en Bolivia son similares, con base en pruebas de perfiles de disolución in vitro.

Los resultados de área bajo la curva, Eficiencia de la disolución y el tiempo medio de disolución evidencian que los excipientes no estarían afectando la velocidad y la

extensión de la absorción, aspecto considerado por la Food and Drug administration en el momento que se desea obtener la exención de estudios de bioequivalencia.

6. Selección de lotes para el estudio de bioequivalencia in vitro

Se emplearon 3 lotes del producto prueba frente a 3 lotes del producto referencia ya que no muestran diferencia significativa en los perfiles de disolución, constantes de disolución, área bajo la curva, eficiencia de disolución y tiempo medio de disolución.

7. Estudios de bioequivalencia in vitro

7.1. Perfiles de disolución para estudio de Bioequivalencia in vitro pH 1,2 (Datos primarios y cálculos en Anexo 21).

Tabla 35

Concentraciones obtenidas por el perfil de disolución del medicamento de referencia y el medicamento prueba en el medio 1.2.

MEDICAMENTO REFERENCIA (MEDIO 1.2)												
PUNTO DE MUESTREO	10 MINUTOS		15 MINUTOS		20 MINUTOS		30 MINUTOS		45 MINUTOS		60 MINUTOS	
LOTES	CONC. (%)	CONC. (mg)	CONC. (%)	CONC. (mg)	CONC. (%)	CONC. (mg)	CONC. (%)	CONC. (mg)	CONC. (%)	CONC. (mg)	CONC. (%)	CONC. (mg)
A1	81.62	32.65	86.43	34.57	91.40	36.56	92.07	36.83	92.22	36.89	92.35	36.94
A2	86.25	34.50	94.05	37.62	94.34	37.73	94.72	37.89	94.78	37.91	94.83	37.93
A3	84.99	33.99	91.49	36.60	91.88	36.75	92.68	37.07	93.03	37.21	93.20	37.28
PROMEDIO	84.29		90.66		92.54		93.15		93.34		93.46	
DS	2.40		3.88		1.58		1.39		1.30		1.26	
CV	2.84		4.28		1.70		1.49		1.40		1.35	
MEDICAMENTO PRUEBA (MEDIO 1.2)												
PUNTO DE MUESTREO	10 MINUTOS		15 MINUTOS		20 MINUTOS		30 MINUTOS		45 MINUTOS		60 MINUTOS	
LOTES	CONC. (%)	CONC. (mg)	CONC. (%)	CONC. (mg)	CONC. (%)	CONC. (mg)	CONC. (%)	CONC. (mg)	CONC. (%)	CONC. (mg)	CONC. (%)	CONC. (mg)
B1	91.25	36.50	91.72	36.69	92.65	37.06	94.01	37.60	94.15	37.66	94.36	37.74
B2	90.70	36.28	91.64	36.66	92.48	36.99	93.58	37.43	93.94	37.57	94.22	37.69
B3	91.37	36.55	92.37	36.95	93.02	37.21	94.18	37.67	94.48	37.79	94.58	37.83
PROMEDIO	91.11		91.91		92.71		93.92		94.19		94.39	
DS	0.36		0.40		0.28		0.31		0.27		0.18	
CV	0.39		0.43		0.30		0.33		0.29		0.19	

Fuente: Elaboración propia.

7.1.1. Comparación de Perfiles de disolución para estudio de Bioequivalencia in vitro pH 1,2

Tabla 36

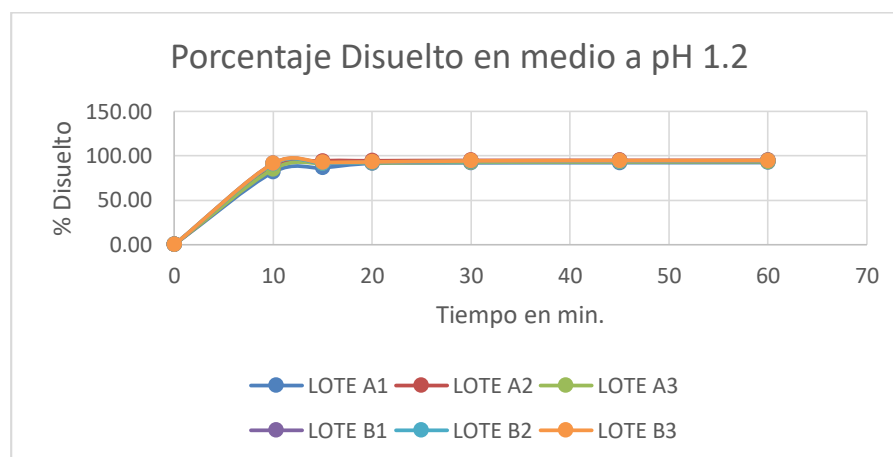
Comparación de los porcentajes de disolución de los porcentajes del medicamento referencia y el medicamento prueba, en medio pH 1.2.

PORCENTAJE (%) DISUELTO (MEDIO 1.2)						
TIEMPO (Minutos)	MEDICAMENTO REFERENCIA			MEDICAMENTO PRUEBA		
	LOTE A1	LOTE A2	LOTE A3	LOTE B1	LOTE B2	LOTE B3
0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
10	81.62	86.25	84.99	91.25	90.70	91.37
15	86.43	94.05	91.49	91.72	91.64	92.37
20	91.40	94.34	91.88	92.65	92.48	93.02
30	92.07	94.72	92.68	94.01	93.58	94.18
45	92.22	94.78	93.03	94.15	93.94	94.48
60	92.35	94.83	93.20	94.36	94.22	94.58

Fuente: Elaboración propia.

Figura 21

Porcentajes de disolución del medicamento referencia y prueba, en medio pH 1.2.



Fuente: Elaboración propia.

Como se observa en la figura los perfiles de disolución en medio pH 1.2, el medicamento de referencia A y el medicamento prueba B, muestran un comportamiento similar en el porcentaje de disolución, lo que indica que la liberación del fármaco es homogénea.

7.2. Perfiles de disolución para estudio de Bioequivalencia in vitro pH 4,5 (Datos primarios y cálculos en Anexo 22).

Tabla 37

Concentraciones obtenidas por el perfil de disolución del medicamento de referencia y el medicamento prueba en el medio 4.5.

MEDICAMENTO REFERENCIA (MEDIO 4.5)												
PUNTO DE MUESTREO	10 MINUTOS		15 MINUTOS		20 MINUTOS		30 MINUTOS		45 MINUTOS		60 MINUTOS	
LOTES	CONC. (%)	CONC. (mg)	CONC. (%)	CONC. (mg)	CONC. (%)	CONC. (mg)	CONC. (%)	CONC. (mg)	CONC. (%)	CONC. (mg)	CONC. (%)	CONC. (mg)
A1	87.51	35.00	88.52	35.41	89.24	35.70	90.19	36.07	90.45	36.18	90.47	36.19
A2	88.33	35.33	89.45	35.78	89.83	35.93	91.23	36.49	91.22	36.49	91.23	36.49
A3	87.83	35.13	88.93	35.57	89.50	35.80	90.26	36.10	90.33	36.13	90.37	36.15
PROMEDIO	87.89		88.97		89.53		90.56		90.67		90.69	
DS	0.41		0.46		0.30		0.58		0.48		0.47	
CV	0.47		0.52		0.33		0.65		0.53		0.52	
MEDICAMENTO PRUEBA (MEDIO 4.5)												
PUNTO DE MUESTREO	10 MINUTOS		15 MINUTOS		20 MINUTOS		30 MINUTOS		45 MINUTOS		60 MINUTOS	
LOTES	CONC. (%)	CONC. (mg)	CONC. (%)	CONC. (mg)	CONC. (%)	CONC. (mg)	CONC. (%)	CONC. (mg)	CONC. (%)	CONC. (mg)	CONC. (%)	CONC. (mg)
B1	94.33	37.73	95.47	38.19	95.71	38.28	96.35	38.54	96.45	38.58	96.47	38.59
B2	89.96	35.98	90.73	36.29	91.47	36.59	92.34	36.94	92.39	36.96	92.43	36.97
B3	90.23	36.09	91.24	36.50	91.85	36.74	92.92	37.17	92.93	37.17	92.97	37.19
PROMEDIO	91.51		92.48		93.01		93.87		93.93		93.95	
DS	2.45		2.60		2.34		2.17		2.20		2.19	
CV	2.68		2.81		2.52		2.31		2.35		2.33	

Fuente: Elaboración propia.

7.2.1. Comparación de Perfiles de disolución para estudio de Bioequivalencia in vitro pH 4,5

Tabla 38

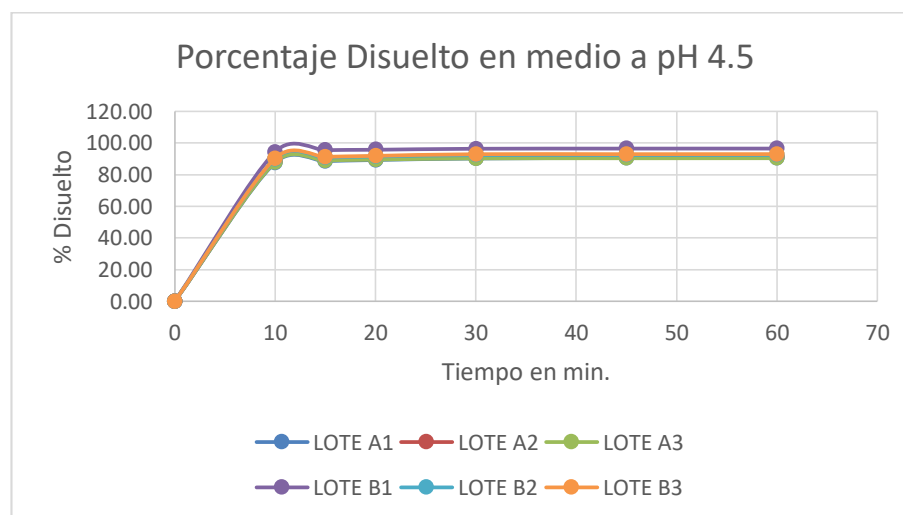
Comparación de los porcentajes de disolución de los porcentajes del medicamento referencia y el medicamento prueba, en medio pH 4.5.

PORCENTAJE (%) DISUELTO (MEDIO 4.5)						
TIEMPO (Minutos)	MEDICAMENTO REFERENCIA			MEDICAMENTO PRUEBA		
	LOTE A1	LOTE A2	LOTE A3	LOTE B1	LOTE B2	LOTE B3
0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
10	87.51	88.33	87.83	94.33	89.96	90.23
15	88.52	89.45	88.93	95.47	90.73	91.24
20	89.24	89.83	89.50	95.71	91.47	91.85
30	90.19	91.23	90.26	96.35	92.34	92.92
45	90.45	91.22	90.33	96.45	92.39	92.93
60	90.47	91.23	90.37	96.47	92.43	92.97

Fuente: Elaboración propia.

Figura 22

Porcentajes de disolución del medicamento referencia y prueba, en medio pH 4.5.



Fuente: Elaboración propia.

Como se observa en la figura los perfiles de disolución en medio pH 4.5, el medicamento de referencia A y el medicamento prueba B, muestran un comportamiento similar en el porcentaje de disolución, lo que indica que la liberación del fármaco es homogénea.

7.3. Perfiles de disolución para estudio de Bioequivalencia in vitro pH 6,8 (Datos primarios y cálculos en Anexo 23).

Tabla 39

Concentraciones obtenidas por el perfil de disolución del medicamento de referencia y el medicamento prueba en el medio 6.8.

MEDICAMENTO REFERENCIA (MEDIO 6.8)												
PUNTO DE MUESTREO	10 MINUTOS		15 MINUTOS		20 MINUTOS		30 MINUTOS		45 MINUTOS		60 MINUTOS	
LOTES	CONC. (%)	CONC. (mg)	CONC. (%)	CONC. (mg)	CONC. (%)	CONC. (mg)	CONC. (%)	CONC. (mg)	CONC. (%)	CONC. (mg)	CONC. (%)	CONC. (mg)
A1	89.87	35.95	90.85	36.34	91.57	36.63	92.29	36.91	92.63	37.05	92.75	37.10
A2	90.21	36.08	91.52	36.61	92.20	36.88	92.86	37.14	92.92	37.17	92.97	37.19
A3	89.63	35.85	90.64	36.26	91.06	36.42	91.89	36.76	91.97	36.79	92.08	36.83
PROMEDIO	89.90		91.00		91.61		92.34		92.51		92.60	
DS	0.29		0.46		0.57		0.49		0.48		0.46	
CV	0.32		0.50		0.63		0.53		0.52		0.50	
MEDICAMENTO PRUEBA (MEDIO 6.8)												
PUNTO DE MUESTREO	10 MINUTOS		15 MINUTOS		20 MINUTOS		30 MINUTOS		45 MINUTOS		60 MINUTOS	
LOTES	CONC. (%)	CONC. (mg)	CONC. (%)	CONC. (mg)	CONC. (%)	CONC. (mg)	CONC. (%)	CONC. (mg)	CONC. (%)	CONC. (mg)	CONC. (%)	CONC. (mg)
B1	91.18	36.47	92.67	37.07	93.58	37.43	94.59	37.84	94.91	37.97	95.21	38.08
B2	89.53	35.81	90.36	36.15	91.30	36.52	92.71	37.09	93.31	37.32	93.40	37.36
B3	92.02	36.81	93.18	37.27	94.34	37.74	96.21	38.48	96.45	38.58	96.52	38.61
PROMEDIO	90.91		92.07		93.07		94.50		94.89		95.04	
DS	1.27		1.50		1.58		1.75		1.57		1.56	
CV	1.40		1.63		1.70		1.85		1.66		1.64	

Fuente: Elaboración propia.

7.3.1. Comparación de Perfiles de disolución para estudio de Bioequivalencia in vitro pH 6,8.

Tabla 40

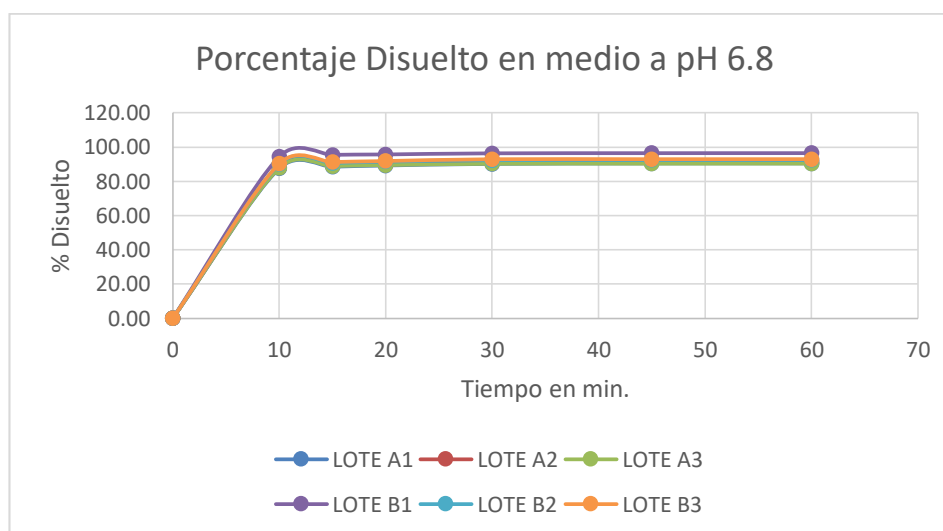
Comparación de los porcentajes de disolución de los porcentajes del medicamento referencia y el medicamento prueba, en medio pH 6.8.

PORCENTAJE (%) DISUELTO (MEDIO 6.8)						
TIEMPO (Minutos)	MEDICAMENTO REFERENCIA			MEDICAMENTO PRUEBA		
	LOTE A1	LOTE A2	LOTE A3	LOTE B1	LOTE B2	LOTE B3
0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
10	87.51	88.33	87.83	94.33	89.96	90.23
15	88.52	89.45	88.93	95.47	90.73	91.24
20	89.24	89.83	89.50	95.71	91.47	91.85
30	90.19	91.23	90.26	96.35	92.34	92.92
45	90.45	91.22	90.33	96.45	92.39	92.93
60	90.47	91.23	90.37	96.47	92.43	92.97

Fuente: Elaboración propia.

Figura 23

Porcentajes de disolución del medicamento referencia y prueba, en medio pH 6.8.



Fuente: Elaboración propia.

Como se observa en la figura los perfiles de disolución en medio pH 6.8, el medicamento de referencia A y el medicamento prueba B, muestran un comportamiento similar en el porcentaje de disolución, lo que indica que la liberación del fármaco es homogénea.

8. Cálculo del factor de diferencia (f_1) y similitud (f_2) en medio pH 1,2

(Datos primarios y cálculos en Anexo 24).

Tabla 41

Factor de Diferencia (f_1) y Factor de Similitud (f_2) del medicamento prueba en medio pH 1.2.

Factor de Diferencia (f_1) y Factor de Similitud (f_2) en medio a pH 1.2						
Medicamentos	f_1 (Factor de Diferencia)	Criterio de Aceptación para f_1	Resultado	f_2 (Factor de Similitud)	Criterio de Aceptación para f_2	Resultado
Producto prueba Lote B1	4.11	0 a 15 Indica que prácticamente no hay diferencia entre las formulaciones.	Cumple	65.8	50 a 100 Indica que prácticamente las formulaciones son iguales, o muy parecidas.	Cumple
Producto prueba Lote B2	2.02		Cumple	80.1		Cumple
Producto prueba Lote B3	2.42		Cumple	75.7		Cumple

Fuente: Elaboración propia.

Como se observa en la tabla los resultados obtenidos para el factor de diferencia y factor de similitud en medio pH 1,2 están dentro de los criterios de aceptación, por lo tanto refiere que no hay diferencia entre las formulaciones y éstas son iguales o muy parecidas.

9. Cálculo del factor de diferencia (f_1) y similitud (f_2) en medio pH 4,5

(Datos primarios y cálculos en Anexo 25).

Tabla 42

Factor de Diferencia (f_1) y Factor de Similitud (f_2) del medicamento prueba en medio pH 4.5.

Factor de Diferencia (f_1) y Factor de Similitud (f_2) en medio a pH 4.5						
Medicamentos	f_1 (Factor de Diferencia)	Criterio de Aceptación para f_1	Resultado	f_2 (Factor de Similitud)	Criterio de Aceptación para f_2	Resultado
Producto prueba Lote B1	7.16	0 a 15 Indica que prácticamente no hay diferencia entre las formulaciones.	Cumple	59.4	50 a 100 Indica que prácticamente las formulaciones son iguales, o muy parecidas.	Cumple
Producto prueba Lote B2	1.50		Cumple	88.5		Cumple
Producto prueba Lote B3	2.78		Cumple	78.6		Cumple

Fuente: Elaboración propia.

Como se observa en la tabla los resultados obtenidos para el factor de diferencia y factor de similitud en medio pH 4.5 están dentro de los criterios de aceptación, por lo tanto refiere que no hay diferencia entre las formulaciones y éstas son iguales o muy parecidas.

10. Cálculo del factor de diferencia (f_1) y similitud (f_2) en medio pH 6,8
(Datos primarios y cálculos en Anexo 26).

Tabla 43

Factor de Diferencia (f_1) y Factor de Similitud (f_2) del medicamento prueba en medio pH 6.8.

Factor de Diferencia (f_1) y Factor de Similitud (f_2) en medio a pH 6.8						
Medicamentos	f_1 (Factor de Diferencia)	Criterio de Aceptación para f_1	Resultado	f_2 (Factor de Similitud)	Criterio de Aceptación para f_2	Resultado
Producto prueba Lote B1	2.21	0 a 15 Indica que prácticamente no hay diferencia entre las formulaciones.	Cumple	82.0	50 a 100 Indica que prácticamente las formulaciones son iguales, o muy parecidas.	Cumple
Producto prueba Lote B2	0.69		Cumple	95.5		Cumple
Producto prueba Lote B3	3.92		Cumple	70.9		Cumple

Fuente: Elaboración propia.

Como se observa en la tabla los resultados obtenidos para el factor de diferencia y factor de similitud en medio pH 6.8 están dentro de los criterios de aceptación, por lo tanto refiere que no hay diferencia entre las formulaciones y éstas son iguales o muy parecidas.

11. Cálculo del factor de diferencia (f_1) y similitud (f_2) según monografía USP (Datos primarios y cálculos en Anexo 27).

Tabla 44

Factor de Diferencia (f_1) y Factor de Similitud (f_2) del medicamento prueba, Monografía USP 42

Factor de Diferencia (f_1) y Factor de Similitud (f_2), Monografía Clorhidrato de propranolol USP 42						
Medicamentos	f_1 (Factor de Diferencia)	Criterio de Aceptación para f_1	Resultado	f_2 (Factor de Similitud)	Criterio de Aceptación para f_2	Resultado
Producto prueba Lote B1	1.54	0 a 15 Indica que prácticamente no hay diferencia entre las formulaciones.	Cumple	85.9	50 a 100 Indica que prácticamente las formulaciones son iguales, o muy parecidas.	Cumple
Producto prueba Lote B2	2.69		Cumple	77.6		Cumple
Producto prueba Lote B3	3.35		Cumple	73.8		Cumple

Fuente: Elaboración propia.

Como se observa en la tabla los resultados obtenidos para el factor de diferencia y factor de similitud según la monografía de la USP 42, están dentro de los criterios de aceptación, se refiere que no hay diferencia entre las formulaciones y éstas son iguales o muy parecidas.

CAPÍTULO V: CONCLUSIONES

En el presente trabajo se demostró la Bioequivalencia in vitro de las tabletas de Clorhidrato de propranolol importadas al país. De acuerdo a los resultados obtenidos, se determina que las curvas de disolución del medicamento multifuente son similares a las del producto innovador, por lo que se pueden considerar intercambiables terapéuticamente. Tomando como medicamento innovador o referencia el producto A y como medicamento multifuente o de prueba el producto B. Se determinó que no hay diferencia entre las formulaciones por lo tanto estas son iguales desde el punto de vista terapéutico y son intercambiables.

Se verificó que los productos en estudio cumplen los ensayos de control de calidad, los cuales son determinados por las características físicas, organolépticas, ensayos farmacocinéticos y ensayos de biodisponibilidad, los mismos son pruebas requeridas para formas farmacéuticas sólidas de liberación inmediata, se contemplaron las verificaciones de envase primario, secundario y folleto, hermeticidad, promedio, dureza, desintegración, friabilidad, identificación, valoración, uniformidad de unidades de dosificación y ensayo de disolución concluyendo que todos los resultados obtenidos fueron satisfactorios y se encontraron dentro de las especificaciones.

Se realizó la determinación de parámetros farmacocinéticos para el estudio de bioequivalencia in vitro, mediante la elaboración y análisis estadístico de perfiles de disolución, área bajo la curva, porcentaje de fármaco disuelto, eficiencia de la disolución, tiempo medio de disolución y cálculo de la determinación del factor de diferencia f_1 y similitud f_2 , donde todas las pruebas resultaron satisfactorias y se determinó que no hay diferencia entre los productos en estudio.

Se determinó mediante los perfiles de disolución de los productos en estudio, que la eficiencia y velocidad de la disolución son rápidas alcanzando valores superiores al 85% de disolución en un tiempo estimado de 15 minutos, característico para medicamentos de Clase 1 del Sistema de clasificación biofarmacéutica. Se recopilaron los resultados obtenidos durante el proceso de disolución del medicamento innovador y del medicamento multifuente, con sus diferentes medios de disolución (pH 1.2, pH 4.5, pH 6.8) respectivamente.

Los medicamentos de Clorhidrato de propranolol 40 mg en estudio cumplen las especificaciones de disolución con sus respectivos medios y con las especificaciones de la

monografía oficial de la USP, obteniendo resultados satisfactorios, además la comparación de los perfiles de disolución de los productos estudiados no muestra una diferencia significativa al ser evaluados a través de un sistema estadístico ANOVA.

Se determinaron los factores de diferencia f_1 y similitud f_2 de los perfiles de disolución a (pH 1,2), (pH 4,5) y (pH 6,8) cumpliendo todos los lotes en estudio con los criterios de aceptación y se demostró que tanto el medicamento multifuente como el medicamento de referencia poseen una curva de disolución similar, por lo que se evidencia su intercambiabilidad terapéutica y se garantiza que el principio activo alcanzará la absorción en el organismo. Así pues, queda demostrada la intercambiabilidad del medicamento multifuente con el innovador.

CAPÍTULO VI: DISCUSIONES

El estudio de la bioequivalencia entre dos formulaciones farmacéuticas alude al concepto de la intercambiabilidad entre ellas. Los productos multifuentes son, de acuerdo a la Organización Mundial de la Salud, "productos farmacéuticos de múltiples orígenes intercambiables". Por ello, para fines de intercambiabilidad, una prueba de bioequivalencia con el producto innovador es indispensable. El desarrollo de esta investigación se basó en determinar la bioequivalencia in vitro de las tabletas de Clorhidrato de propranolol 40 mg importados y comercializados en Bolivia, por medio de perfiles de disolución. El medicamento innovador se utiliza como referencia, ya que su comportamiento es considerado ideal, pudiendo así evaluarse y comprobar su eficacia y seguridad.

Los productos en estudio fueron sometidos a pruebas de control de calidad, para verificar que cumplen con los parámetros y se consideran aptos para los estudios de bioequivalencia in vitro.

Los parámetros farmacocinéticos aplicados a los productos en estudio fueron ensayo de disolución, elaboración y análisis estadístico de perfiles de disolución, área bajo la curva, porcentaje de fármaco disuelto, eficiencia de la disolución, tiempo medio de disolución y cálculo de la determinación del factor de diferencia f_1 y similitud f_2 . Donde todas las pruebas resultaron satisfactorias tanto para el producto innovador o de referencia y el producto multifuente o de prueba.

Se realizaron los perfiles de disolución y se utilizó 3 lotes para el medicamento de referencia y tres lotes para en medicamento multifuente. Las curvas de disolución se realizaron por medio de seis tiempos de muestreo (10, 15, 20, 30, 45 y 60 minutos), además se realizaron en tres diferentes medios, los cuales pretenden imitar los líquidos gastrointestinales presentes en nuestro organismo: pH 1,2 Solución amortiguadora de ácido clorhídrico, pH 4,5 solución Amortiguadora de Acetato y pH 6,8 solución Amortiguadora de Fosfato, estas condiciones simulan las condiciones de pH que se espera encontrar desde el estómago hasta la parte media del yeyuno, de forma de asegurar que la dosis se encuentra disuelta en una región del tracto gastrointestinal donde todavía tiene grandes oportunidades de ser absorbida a una temperatura de disolución de 37°C, simulando nuestra temperatura corporal. Los medicamentos en estudio cumplen las especificaciones del porcentaje de disolución ya que al pertenecer a la Clase 1 del SCB, son

altamente solubles y altamente permeables, por lo que se evidenció el cumplimiento con los requisitos de la Farmacopea Americana.

Para el cálculo del factor de diferencia (f_1) es más importante, porque debido a la elevada solubilidad del principio activo todos los medicamentos tienden a iniciar la curva de forma muy similar. Donde se define que las curvas se consideren similares, los resultados de f_1 deberán estar cerca de 0 (entre 0-15), y los resultados de f_2 deberán estar cerca de 100 (entre 50-100). Ambos factores son de mucha utilidad para determinar la equivalencia de los medicamentos multifuente con el medicamento innovador; en principios activos que se disuelven rápidamente (por lo menos 85% en 15 minutos), como el caso del Clorhidrato de propranolol.

Finalmente, es necesario insistir en la necesidad de evaluar la bioequivalencia de muchos productos existentes en nuestro país, a fin de optimizar la terapia farmacológica e intercambiabilidad de medicamentos.

CAPÍTULO VII: RECOMENDACIONES

Se recomienda que el Ministerio de Salud y Deportes establezca normativas para exigir la implementación de pruebas de bioequivalencia de medicamentos y así garantizar de manera eficaz la intercambiabilidad de los medicamentos.

Es recomendable que los laboratorios farmacéuticos que fabriquen y comercialicen medicamentos multifuente realicen estudios de perfiles de disolución de forma farmacéutica en tabletas y cápsulas, para asegurar la calidad de absorción de los mismos.

Es importante realizar nuevas investigaciones de biodisponibilidad *in vitro* ampliando el rango de fármacos multifuente más comercializados en territorio nacional que pertenezcan al SCB 1 y 3 progresivamente.

Se recomienda en una siguiente fase, implementar estudios de bioequivalencia *in vivo* con datos de disolución y absorción, *in vivo* (biodisponibilidad) e *in vitro* (pruebas de permeabilidad) que permitan realizar las correlaciones pertinentes de nuevos medicamentos.

CAPÍTULO VIII: BIBLIOGRAFÍA

- AGEMED. (2005). *MANUAL PARA REGISTRO SANITARIO*. Recuperado el 02 de 06 de 2020, de https://www.agemed.gob.bo/reg-far/doc_reg_far/T-N-11-RM-0909-RSANITARIO.pdf
- AGEMED, A. e. (07 de 12 de 2005). *MANUAL PARA REGISTRO SANITARIO*. Obtenido de https://www.agemed.gob.bo/reg-far/doc_reg_far/T-N-11-RM-0909-RSANITARIO.pdf
- AGEMED, A. e. (27 de 05 de 2022). *Autorización de comercialización*. Obtenido de <http://www.agemed.gob.bo/autorizacioncomercializacion/contenido>
- AGEMED, A. E. (20 de 06 de 2022). *LINAME - LISTA NACIONAL DE MEDICAMENTOS ESENCIALES 2018-2020*. Obtenido de <http://agemed.minsalud.gob.bo/>
- AGEMED., A. E. (2021). *Lista de registro sanitario de medicamentos importados a Bolivia*. Obtenido de <https://www.agemed.gob.bo/#autorizacioncomercializacion/contenido>
- Álvarez, I. G. (18 de 10 de 2020.). *Metodologías biofarmacéuticas en el desarrollo de medicamentos, Universidad Miguel Hernández*. Obtenido de https://play.google.com/store/books/details/Metodolog%C3%ADas_Biofarmac%C3%A9uticas_en_el_Desarrollo_de_?id=Y4DXCQAAQBAJ&hl=es_BO&gl=US
- ANMAT. (2002). *Boletín para profesionales - Vol. X*.
- ARANGO, M. (2009). *Bioexenciones y Estudios de Bioequivalencia in vitro*. Centro de la Ciencia y la Investigación Farmacéutica.
- Arenas, S. I. (Junio de 2004). *Instituto de Biotecnología-UNAM*. Obtenido de http://www.ibt.unam.mx/computo/pdfs/met/epectrometria_de_absorcion.pdf.
- Arenas, S. L. (s.f.).
- Arias, T. (2004). *Glosario de medicamentos: desarrollo, evaluación y uso. Organización Panamericana de la Salud*. Washington, D.C.:
- Arismendy, K. (2020). *ESTUDIO DEL PERFIL DE DISOLUCIÓN DE VERAPAMILO 80mg TABLETAS DE LIBERACIÓN INMEDIATA UTILIZANDO LOS APARATOS II Y IV USP, COMO APROXIMACIÓN A LA BIOEQUIVALENCIA IN VIVO*. Obtenido de <https://repository.udca.edu.co/bitstream/handle/11158/2877/Kimberly-Formato-proyecto-de-grado%209.pdf>

- Baena Y, P. D. (2008). Importancia y fundamentación del sistema de clasificación biofarmacéutico, como base de la exención de estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia in vivo. *Rev Colomb Ciencias Químico - Farm.* 2008;37(1), 18–32. .
- BP. (2020). Pharmacopoeia British. Reino unido. Obtenido de <http://www.pharmacopoeia.com>
- Brunner, H. R. (2007). The New Angiotensin II Receptor Antagonist, Losartan: Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Considerations. *American Journal of Hypertension.*
- Campos, 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.
- CARMELA. (2008). *Assessment of Cardiovascular Risk in Seven Latin American Cities.* The American Journal of Medicine.
- Carrión Recio, D. G. (2000). Bioequivalencia: Introducción a la correlación in vivo-in vitro. . *Revista Cubana de farmacia, Parte I*, 137-142.
- Carrión, R. D., González, D. C., Olivera, R. L., & Correa, F. A. (1999). Bioequivalencia: Introducción a la correlación in vivo-in vitro. Parte I. *Revista cubana de farmacia*, 33(2), 137–142. Obtenido de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_
- Cook. (1998). E. Farmacia Práctica de Remington. México D.F.: Hispano Americana, UTEHA. V.1 P. 996-1000.
- FDA, F. a. (2000). *Center for Drug Evaluation and Research. Guidance for industry: bioavailability and bioequivalence studies for orally administered drug products-general considerations.* . Maryland.
- FDA, F. a. (2009). *Guidance for industry Statistical Approaches to Establishing Bioequivalence.*
- FDA, F. a. (2010). *Guidance for Industry. Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products – General Considerations.*
- FDA, U. F. (13 de 12 de 2000). *Estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia para productos farmacéuticos administrados oralmente - consideraciones generales.* Recuperado el 2017, de Silver Spring: U.S. Department of Health & Human Services, CDER:
<http://www.fda.gov/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm201469.htm>

FDA., F. a. (2021). *Orange book: Approved drug products with therapeutic equivalence evaluations*. Obtenido de https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/results_product.cfm?Appl_Type=N&Appl_No=016418

Food and Drug Administration, F. (1997). *Guía para la Industria: Pruebas de disolución de formas de dosificación oral sólidas de liberación inmediata*. Obtenido de Center for Drug Evaluation, & Research.: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/guia-para-la-industria-pruebas-de-disolucion-de-formas-de-dosificacion-oral-solidas-de-liberacion>

Gai H., M. N. (22 de abril, al 14 de mayo de 2022). Curso de Actualización de Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia. *Modalidad Streaming*. Santiago de Chile, Chile. Obtenido de <https://www.postgradoquimica.cl/curso-postgr>

Gonzales Alvarez I, C. P. (2018). Metodologías biofarmacéuticas en el desarrollo de medicamentos. Obtenido de https://books.google.com.pe/books/about/Metodolog%C3%ADas_Biofarmac%C3%A9uticas_en_el_De.html?id=Y4DXCQAAQBAJ&redir_esc=y

Goodman, & G. (2011). *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. México D.F.: McGrawHill.

Hernández, I. (2002). *Introducción al Análisis Instrumental*.

Homedes N, U. A. (2005). Multisource drug policies in Latin America: survey of 10 countries. *Bull World Health Organ* 83(1), 64-70.

Inalbon, M. A., Muñoz, R. d., & Sallietti, V. M. (2016). *Estudio de bioequivalencia farmacéutica in vitro de comprimidos de paracetamol 500mg. comercializados en Córdoba, Argentina*. Obtenido de http://pa.bibdigital.uccor.edu.ar/1337/1/TF_Inalbon_Sallieti_Mu%C3%B1oz.pdf

INFOMERC®, V. f. (02 de 02 de 2014-2020). *Vademécum farmacéutico*. Obtenido de <https://www.medicamentos.bo>

Instituto de Salud Pública, M. d. (2022). *Búsqueda de bioequivalentes*. Obtenido de <https://bioequivalentes.ispch.gob.cl/>

Instituto de Salud Pública, M. d. (2022). *Tratamiento, N. Listado de productos Bioequivalentes*. Obtenido de https://www.ispch.cl/sites/default/files/uso_tratamiento.pdf

J. W. Black, A. F. (1994). A NEW ADRENERGIC BETA-RECEPTOR ANTAGONIST.

James, W. B. (25 de 03 de 2010). *Led the way in heart drug find*.

- Juárez, J. (2004). Biodisponibilidad y Bioequivalencia: Una cualidad o exigencia de registro de medicamentos. *Rev. Diagnostico Volumen 43*.
- Katzung, B. (2009). *Farmacología básica y clínica*. China: Editorial McGraw Hill.
- Laosa, O. G.-D. (2009). Estudios de bioequivalencia: la necesidad de establecer la fiabilidad de los medicamentos genéricos . *Revista peruana de medicina experimental y salud publica*, 26(4). Obtenido de http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342009000400019
- López, H. G., Sierra, N., Gómez, M. G., & Prieto, N. R. (1995). (1995). ESTUDIO COMPARATIVO DE LA CINÉTICA DE DISOLUCIÓN DEL CLORHIDRATO DE PROPRANOLOL EN FORMA DE TABLETAS DE 40 MG PARA CUATRO MARCAS DEL MERCADO NACIONAL. . *Revista Colombiana de Ciencias Químico-Farmacéuticas*, 24(1), 45-50.
- López, I. (1999). *Spectrophotometer, Instrument Manual. Hach Company*, 32-41.
- M. Enrique, A. &. (2021). CONCEPTOS BÁSICOS Y ALCANCES DE LOS ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD Y BIOEQUIVALENCIA. *Vet, M., Enrique, A., & Formentini, P. (s/f). CONCEPTOS BÁSICOS Y ALCANCES DE LOS ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD Y BIOEQUIVALENCIA. Grupomontevideo.org. Recuperado el 5 de junio de 2022, de <http://grupomontevideo.org/ndca/casaludanimal/wp-content/uploads/2>. (Grupomontevideo.org, Ed.) Recuperado el 05 de 06 de 2022, de <http://grupomontevideo.org/ndca/casaludanimal/wp-content/uploads/2019/05/Formentini-EA-2018-Conceptos-b%C3%A1sicos-y-alcances-de-los-estudios-de-bioequivalencia-1.pdf>*
- Marival, B. &. (20 de 08 de 2022). *Estudios Liberación Correlaciones IVIV*. Obtenido de <https://www.uv.es/~mbermejo/LiberacionTema26-05.pdf>
- Ministerio de Salud y Deportes. (07 de 12 de 2005). MANUAL PARA REGISTRO SANITARIO. *Pág. 55, 56, 57 y 58*. La Paz, La Paz, Bolivia. Obtenido de https://www.agemed.gob.bo/reg-far/doc_reg_far/T-N-11-RM-0909-RSANITARIO.pdf
- Ministerio de Salud y Deportes de Bolivia. (20 de 06 de 2020). *Ministerio de Salud y Deportes de Bolivia - Lista Nacional de Medicamentos Esenciales LINAME 2018-2020*. Obtenido de <https://www.minsalud.gob.bo/contactos/8-institucional/3670-lista-nacional-de-medicamentos-esencial>
- Molina, M. (2011). *Guía para la implementación de estrategias de medicamentos genéricos en los países de América Latina y el Caribe como mecanismo para mejorar el acceso a medicamentos*. . Organización Panamericana de la salud.

Nuñez. (2003). (S/f). *Edu.gt.* . Obtenido de <https://biblioteca-farmacia.usac.edu.gt/Tesis/QF1164.pdf>

Ochaeta Palma, E. C. (2014). *Determinación de la intercambiabilidad terapéutica de Clorhidrato de propranolol genérico 40 mg tabletas, producido por laboratorios nacionales, por medio de la comparación de perfiles de disolución*. Doctoral dissertation, Universidad de San Carlos de Guatemala.

OMS. (2020). *La OMS publica la versión digital de su Lista Modelo de Medicamentos Esenciales*. Obtenido de <https://www.who.int/es/news/item/27-02-2020-who-launch-e-eml>

OMS, O. M. (2013). “*Información general sobre la hipertensión en el mundo*”. Ginebra (Suiza):.

OMS, O. M. (Enero de 2017). *Las 10 principales causas de muerte a nivel mundial según la OMS*. Obtenido de <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/es/>

OMS., O. M. (2006). *Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas, cuadragésimo informe. Anexo 7: Productos farmacéuticos de múltiples fuentes (genéricos): directrices sobre los requisitos de registro para intercambiabilidad*. Ginebra: OMS: Serie de Informes Técnicos N° 937.

OPS, O. P. (2007). *Salud en las Américas*.

Organización Mundial de la Salud, O. (2007). *Lista Modelo de Medicamentos esenciales de la OMS*.

Palma-Aguirre, J. A. (2018). *Medicamentos genéricos, biodisponibilidad y bioequivalencia*. (Org.mx, Ed.) México. Recuperado el 04 de 06 de 2022, de https://www.anmm.org.mx/bgmm/1864_2007/1998-134-4-491-494.pdf

Placencia Medina, M. D. (2010). *La Bioequivalencia como requisito de calidad de los medicamentos genéricos/multifuentes : estudio. Tesis Doctoral en Farmacia y*. Obtenido de UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS.

Pulido, H. G. (2010). *Calidad Total y Productividad*. Barcelona: Mc Graw Hill.

Quijano Jara, A. E. (2010). *Equivalencia de los perfiles de disolución de propranolol en comprimidos 40mg, multifuente e innovador*”.

Quiliche Chávez, J. D. (2007). *Bioequivalencia in vitro de tabletas de propranolol 40 mg de liberación inmediata genérico-Lab. Instituto Quimioterápico SA-e Inderal®*”. Trujillo.

Quiminet. (31 de 08 de 2011). *Estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia para productos farmacéuticos administrados oralmente: Estudios farmacodinámicos*. Obtenido

de <https://www.quiminet.com/articulos/estudios-de-biodisponibilidad-y-bioequivalencia-para-productos-farmaceuticos-administrados-oralmente-estudios-farmacodinamicos-2571748.htm>

Ramos, N. J., & Choque, C. C. (2014). *Informe de Autoevaluacion*. La Paz: FCFB.

Rendón Tamayo, N. J. (2018). Perfil de disolución en tabletas de Clorhidrato de propranolol 40 miligramos de 1 marca genérica que se comercializa en Ecuador, comparado con la marca innovadora. Universidad de Guayaquil. Ecuador.

Rosich, I., Allepuz, A., Alba, G., Benages, N., & Arranz, T. . (2012). Eficiencia en la prescripción de medicamentos: impacto de un programa de intercambio terapéutico. *Gaceta Sanitaria*, 26(1), , 58-64.

Rudiger Dornbusch, S. F. (2009). *Macroeconomía*. México: McGraw Hill.

Ruiz Caballero, R., Ávila González, R., & González Lavaut, J. A. (1998). Propranolol y sus ésteres: detección y resolución enantiomérica. . *Revista Cubana de Farmacia*, 32(2), 130-139.

Ruiz, B., & Paizano, M. (2016). *UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA, MANAGUA RECINTO UNIVERSITARIO RUBÉN DARÍO*. Obtenido de <https://repositorio.unan.edu.ni/2542/1/47721.pdf>

Saavedra, S. I. (2011). *Estudios de bioexención (in vitro) para establecer equivalencia de.*

Salud., O. M. (2005). *Uso racional de los medicamentos por prescriptores y pacientes: informe de la Secretaría (No. EB115/40)*. . (Ejecutivo, Editor)

Saravia Gutiérrez, G. X. (2018). *Estudio de bioequivalencia in vitro de comprimidos de liberación inmediata de metformina de 850 mg comercializados en Bolivia (Doctoral dissertation)*.

Saravia, G. G. (2018). *Estudio de bioequivalencia in vitro de comprimidos de liberación inmediata de metformina de 850 mg comercializados en Bolivia*. Obtenido de <http://repositorio.umsa.bo/xmlui/handle/123456789/18253>

TALEVI, A. (2018). *PROCESOS BIOFARMACEUTICOS Su relación con el diseño de formas*. BUENOS AIRES : EDITORIAL DE LA: UNIVERSIDAD DE LA PLATA.

Tobar, F. (2008). Economía de los medicamentos genéricos en América Latina. *Rev Panam Salud Publica* 23, 59-67.

Torres, B. E. (2009). *Habilidades Directivas*. México: McGraw Hill.

UNAM, U. N. (2012). *Curso de disolución y correlación IV - IV*. Obtenido de <https://sites.google.com/site/ledefareventos2012/curso-de-disolucion-y-correlacion-iv---iv>

USP 40, C. d. (2017). Farmacopea de los Estados Unidos de América. En *Formulario Nacional 41* (Vols. USP42-ESP VOL 4 - PAG. 6253, pág. 2673). Estados Unidos: United Book Press. Recuperado el 24 de 07 de 2019

USP42. (2019). Farmacopea de los estados unidos de América. En *Formulario Nacional 37* (Vol. 5). Estados Unidos: United Book Press.

USP42, C. d. (2019). Farmacopea de los estados unidos de América. En *Formulario Nacional 37* (Vol. 5). Estados Unidos: United Book Press.

VADEMECUM. (20 de 09 de 2009). *Monografía de Propranolol en Vademecum*. Obtenido de <https://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/p057.htm>

Vila Jato, J. (1990). *TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA* (Vol. Volumen I). España: Editorial Síntesis.

WHO, W. H. (2006). *Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability*. *WHO Technical Report Series 937*, 347- 390.

World Health Organization, W. (2002). *Annex 11 Guidance on the selection of comparator pharmaceutical products for equivalence assessment of interchangeable multisource (generic) products*. Obtenido de <https://gmpua.com/World/WHO/Annex11/trs902ann11.p>

CAPÍTULO IX: ANEXOS

Anexo 1: Fotos de Equipos e Instrumentos



**Balanza analítica Estándar
Quintix Sartorius** Marca:
Sartorius Quintix



Destilador de agua Marca: JP
Selecta SRL



Ultrapurificador de agua
Marca: Thermo SCIENTIFIC



Conductímetro Marca:
OAKTON



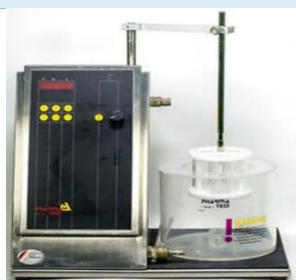
pHmetro Marca: JENWAY



Ultrasonido Marca: GT-
SONIC



**Campana de extracción de
gases** Marca: BIOBASE



Desintegrador Marca:
PHARMA TEST



Aparato de disolución Marca:
ANGILENT
TECHNOLOGIES



Durómetro, Marca:
BIOBASE,



Friabilómetro, Marca:
BIOBASE,


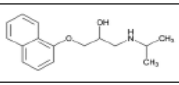



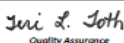
**Espectrofotómetro UV-
Visible,** Marca: JASCO,


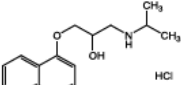



Vernier digital, Marca:
Ultratech®

Anexo 2: Certificados de estándares y patrones de trabajo

 Certificate PROPRANOLOL HYDROCHLORIDE ((±)-1-(isopropylamino)-3-(1-naphthylisopropyl)-2-propanol hydrochloride)	
USP Catalog No.: 1576005 USP Lot No.: R031H0	
	CAS No.: 318-98-9 Molecular Formula: $C_{18}H_{21}NO_2 \cdot HCl$ Molecular Weight: 295.80
	HCl
<small>Copyright 2015 The United States Pharmacopel Convention. All rights reserved. USP Certificate Page 1 of 2</small>	
<small>Certificate Date: 10Sep2015 USP Template No. CERT1_4-03 Effective 28Jan2015</small>	

 Certificate PROPRANOLOL HYDROCHLORIDE 200 mg	
USP Reference Standard (1) (2) (3) (4) (5) (6) (7) (8) (9) (10) (11) (12) (13) (14) (15) (16) (17) (18) (19) (20) (21) (22) (23) (24) (25) (26) (27) (28) (29) (30) (31) (32) (33) (34) (35) (36) (37) (38) (39) (40) (41) (42) (43) (44) (45) (46) (47) (48) (49) (50) (51) (52) (53) (54) (55) (56) (57) (58) (59) (60) (61) (62) (63) (64) (65) (66) (67) (68) (69) (70) (71) (72) (73) (74) (75) (76) (77) (78) (79) (80) (81) (82) (83) (84) (85) (86) (87) (88) (89) (90) (91) (92) (93) (94) (95) (96) (97) (98) (99) (100)	
USP Catalog No.: 1576005 USP Lot No.: R031H0	
CAS No.: 318-98-9 Molecular Formula: $C_{18}H_{21}NO_2 \cdot HCl$ Molecular Weight: 295.80	
HCl	
 Quality Assurance	
<small>Copyright 2015 The United States Pharmacopel Convention. All rights reserved. USP Certificate Page 2 of 2</small>	
<small>Certificate Date: 10Sep2015 USP Template No. CERT1_4-03 Effective 28Jan2015</small>	

 Certificate of Analysis	
PROPRANOLOL HYDROCHLORIDE CERTIFIED REFERENCE MATERIAL	
	
CERTIFIED PURITY: 99.9%, $U_{99.9} = \pm 0.1\%$, $k = 2$ (Mass Balance/as is basis)	
NOMINAL PACKAGE SIZE: 1g	
CATALOG #: PRR1308	LOT #: LRAA9104
CERTIFICATE VERSION: LRAA9104.2	ISSUE DATE: 31 August 2017
<small>Note: Certificates may be updated due to Pharmacopel Lot changes or the availability of new data. Check our website at: www.sigma-aldrich.com for the most current version.</small>	
CRM EXPIRATION: 31 December 2020 (Proper Storage and Handling Required).	
RECEIPT DATE: _____ <small>Note: this space is provided for convenience only and its use is not required.</small>	
STORAGE: Store at Room Temperature, keep container tightly closed. Attachment of a 20 mm aluminum crimp seal recommended for unused portions.	
CHEMICAL FORMULA: $C_{18}H_{21}NO_2 \cdot HCl$	MW: 295.8
PHYSICAL DESCRIPTION: White powder in amber vial	CAS #: 318-98-9
HAZARDS: Read Safety Data Sheet before using. All chemical reference materials should be considered potentially hazardous and should be used only by qualified laboratory personnel.	
SIGMA-ALDRICH	
Page 1 of 7	

 Certificate	
PREDNISONO TABLETS	
USP Catalog No.: 1559505 USP Lot No.: R05991	
(10 mg nominal prednisone content per tablet) FOR DISSOLUTION PERFORMANCE VERIFICATION TEST (PVT)	
Period of validity: This certificate of USP Prednisone Tablets Lot R05991 is valid through September 30, 2018.	
The USP Prednisone Tablets RS is provided for use in the Performance Verification Test for USP Apparatus 1 and 2 with 1 liter vessels in the USP General Test Chapter on DISSOLUTION <711> and DRUG RELEASE <724>, APPARATUS SUSTAINABILITY. Store in a dry place. Store the tablets at controlled room temperature not exceeding 25°.	
Dissolution Medium We recommend preparing the medium as follows: Heat a suitable amount of water, while stirring gently, to about 41-45°. Filter under vacuum through a 0.45-µm-porosity filter into a suitable filtering flask equipped with a stirring device. Seal the flask and continue to apply vacuum while stirring for an additional five minutes. Measured vacuum should be less than 100 mbar. The temperature of the Dissolution medium should not fall below 37° prior to the initiation of the test.	
Procedure (See DISSOLUTION <711> in the current USP). Determine the quantity of prednisone, $C_{21}H_{28}O_5$, dissolved at 30 minutes, in each vessel, expressed as percent of the labeled amount. Use 499 g of Dissolution Medium (which corresponds to 500 mL), where possible the medium should not be stirred prior to the initiation of the test for the purpose of equilibration, and conduct the test at 37°. Operate each apparatus at 50-rpm speed. Withdraw an aliquot of sample solution at 30 minutes and filter immediately. Measure the amount of prednisone dissolved from filtered portions of the sample aliquots at 242 nm in comparison with a solution of known concentration of USP Prednisone Reference Standard.	
Notes: An amount of alcohol not to exceed 5% of the total volume of the standard solution may be used to bring the prednisone reference standard into solution. The filtering method must not cause adsorptive loss of drug. Bias introduced by automated methods is to be avoided. If equipment is dedicated for use with only one apparatus (basket or paddle), then performance verification is only required for that apparatus. At the time of use, peel back the paper-backed lidding to remove the tablets from the blister card.	
Test Interpretation: Laboratory can choose either of the test schemes listed below.	
Single-Stage Test The following are step-by-step instructions for the Single-Stage test.	
1. For each position in the assembly, test one USP Prednisone Tablets RS, and record the percent dissolved at the sampling time point specified. Transform the percent dissolved results to the natural log scale, determine the mean and variance. For assemblies with 12 or 14 positions (12 or 14 dissolution vessels), no further testing is required.	
2. For assemblies with fewer than 12 positions, repeat Step 1 with an additional set of tablets. Again after transforming the percent dissolved results to the natural log scale, determine the mean and variance.	
3. Calculate the average of the two means and of the two variances obtained in Steps 1 and 2. (Use the results from Step 1 alone for assemblies that have 12 or 14 positions.)	
<small>Copyright 2015 The United States Pharmacopel Convention. All rights reserved. USP Certificate Page 1 of 4</small>	
<small>Certificate Date: ddMonyyyy USP Template No. CERT1_4-04 Effective 21Jan2016</small>	

Anexo 3: Calificación de desempeño – Test de Disolución

	INSTITUTO DE SERVICIOS DE LABORATORIO DE DIAGNÓSTICO E INVESTIGACIÓN EN SALUD		FRDQ-28-02 Versión: 1 Vigente desde: 2019-06-20 Página 3 de 126		
	Laboratorio de Control de Calidad de Medicamentos y Biodisponibilidad				
	INFORME DE CALIFICACIÓN DE DESEMPEÑO				
CONDICIONES DEL MÉTODO ANALÍTICO					
MODO	APARATO DE DISOLUCIÓN 708-DS - AGILENT TECHNOLOGIES				
APARATO	1 - CANASTILLA				
ESTÁNDAR DE REFERENCIA	Tabletas de Prednisona de 10 mg - Certificadas USP L: R072M0				
MEDIO	Agua destilada				
VELOCIDAD DE ROTACIÓN	50 rpm				
TIEMPO DE DISOLUCIÓN	30 min				
TEMPERATURA	37°C				
LECTURA	ESPECTROFOTÓMETRO UV-VIS - JASCO				
LONGITUD DE ONDA	242 nm				
CALIFICACIÓN DE DESEMPEÑO DEL APARATO DISOLUCIÓN 708-DS					
c STD	0,02				
Volumen	500				
Factor de transformación	10				
DATOS DE ANÁLISIS					
PRUEBA	MÉTODO	REFERENCIA	ESPECIFICACIONES	RESULTADO	CUMPLIMIENTO
Disolución de tabletas de Prednisona SR	Disolución	Certificado USP de Tabletas de Prednisona 10 mg (L:R080J1)	Media geométrica	Media geométrica	CUMPLE
			58 - 87	60.3	
			CV%	CV%	
			≤ 11	9.4	
OBSERVACIONES		Ninguna			
CUMPLE CON LOS CRITERIOS DE ACEPTACIÓN:		CUMPLE			
FECHA DE REALIZACIÓN DEL ANÁLISIS:		20/06/2019			
FECHA DE FINALIZACIÓN DEL ANÁLISIS:		21/06/2019			
FECHA DE EMISIÓN DE INFORME:		25/06/2019			
CONCLUSIÓN					
SISTEMA APTO PARA PRUEBAS DE DISOLUCIÓN					



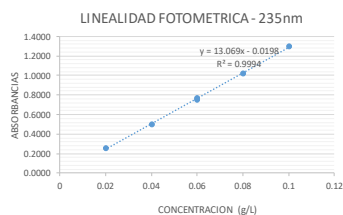
Anexo 4: Calificación de desempeño – Espectrofotómetro UV/Visible

EXACTITUD FOTOMETRICA				
RANGO		UV		
SOLUCION		Dicromato de Potasio		
CONCENTRACION		0,06 g/L		
LONGITUD DE ONDA	235	257	313	350
ABSORBANCIA DE REFERENCIA	0.748	0.865	0.292	0.640
1	0.7475	0.8786	0.2952	0.6536
2	0.7476	0.8783	0.2947	0.6533
3	0.7475	0.8784	0.2946	0.6531
4	0.7472	0.8783	0.2945	0.6531
5	0.7471	0.8781	0.2945	0.6530
6	0.7471	0.8781	0.2945	0.6530
PROMEDIO	0.747333333	0.8783	0.294666667	0.653183333
DESV ESTANDAR	0.000225093	0.000189737	0.000273252	0.000231661
CV%	0.030119434	0.021602717	0.092732586	0.035466409
ERROR	-0.08912656	1.537572254	0.913242009	2.059895833
VALOR DE REFERENCIA	Error entre ± 2% = Optima Error entre ± 3% = Aceptable			
CONCLUSION	OPTIMA	OPTIMA	OPTIMA	ACEPTABLE

EXACTITUD FOTOMETRICA				
RANGO		VIS		
SOLUCION		Sulfato de cobre		
CONCENTRACION		0,06 g/L		
LONGITUD DE ONDA	600	650	700	750
ABSORBANCIA DE REFERENCIA	0.068	0.224	0.527	0.817
1	0.0660	0.2230	0.5340	0.8300
2	0.0680	0.2245	0.5330	0.8320
3	0.0720	0.2270	0.5340	0.8330
4	0.0710	0.2284	0.5350	0.8340
5	0.0700	0.2310	0.5330	0.8350
6	0.0700	0.2320	0.5360	0.8350
PROMEDIO	0.0695	0.22765	0.534166667	0.833166667
DESV ESTANDAR	0.002167948	0.00354048	0.001169045	0.00194079
CV%	3.119350128	1.555229604	0.218854015	0.232941414
ERROR	2.205882353	1.629464286	1.359898798	1.97878417
VALOR DE REFERENCIA	Error entre + 2% = Optima Error entre + 3% = Aceptable			
CONCLUSION		OPTIMA		ACEPTABLE

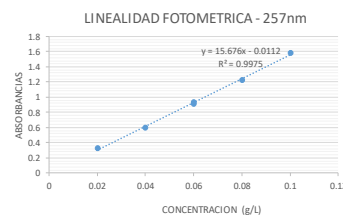
PRECISION FOTOMETRICA				
SOLUCION		Dicromato de Potasio		
CONCENTRACION		0,06 g/L		
LONGITUD DE ONDA	235	257	313	350
ABSORBANCIA DE REFERENCIA	0.748	0.865	0.292	0.640
1	0.7475	0.8786	0.2952	0.6536
2	0.7476	0.8783	0.2947	0.6533
3	0.7475	0.8784	0.2946	0.6531
4	0.7472	0.8783	0.2945	0.6531
5	0.7471	0.8781	0.2945	0.6530
6	0.7471	0.8781	0.2945	0.6530
PROMEDIO	0.7473	0.8783	0.2947	0.6532
DESV ESTANDAR	0.0002	0.0002	0.0003	0.0002
CV%	0.0301	0.0216	0.0927	0.0355
VALOR DE REFERENCIA	CV% < 0,5 % = Optima CV% < 1 % = Aceptable			
CONCLUSION	OPTIMA	OPTIMA	ACEPTABLE	OPTIMA

LINEALIDAD FOTOMETRICA		
SOLUCION		Dicromato de Potasio
LONGITUD DE ONDA		235 nm
Nº	CONCENTRACION (g/L)	ABSORBANCIA
1	0.02	0.2520
2	0.04	0.4975
3	0.06	0.7553
4	0.08	1.0183
5	0.1	1.2985
PROMEDIO	0.06	0.76432
a	13.069	13.069
b	-0.78414	-0.01982
r	0.99970364	1.000
r2	1	1.000



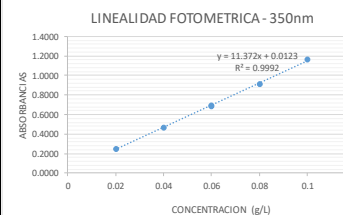
VALOR DE REFERENCIA	r2 0.999 = Aceptable
CONCLUSION	ACEPTABLE

LINEALIDAD FOTOMETRICA		
SOLUCION		Dicromato de Potasio
LONGITUD DE ONDA		257 nm
Nº	CONCENTRACION (g/L)	ABSORBANCIA
1	0.02	0.3291
2	0.04	0.5984
3	0.06	0.9108
4	0.08	1.2250
5	0.1	1.5834
PROMEDIO	0.06	0.92934
a	15.676	15.676
b	-0.94056	-0.01122
r	0.998774071	0.999
r2	1	1.000



VALOR DE REFERENCIA	r2 0.999 = Aceptable
CONCLUSION	ACEPTABLE

LINEALIDAD FOTOMETRICA		
SOLUCION		Dicromato de Potasio
LONGITUD DE ONDA		350 nm
Nº	CONCENTRACION (g/L)	ABSORBANCIA
1	0.02	0.2498
2	0.04	0.4626
3	0.06	0.6852
4	0.08	0.9141
5	0.1	1.1612
PROMEDIO	0.06	0.69458
a	11.3715	11.3715
b	-0.68229	0.01229
r	0.999602785	1.000
r2	1	1.000



VALOR DE REFERENCIA	r2 0.999 = Aceptable
CONCLUSION	ACEPTABLE

LUZ DIFUSA O PARASITA		
SOLUCION		Nitrato de Sodio
CONCENTRACION		50g/L
LONGITUD DE ONDA		340 nm
Nº	TRANSMITANCIA	ABSORBANCIA
1	-1.5966	6.9497
2	-1.5994	6.9497
3	-1.5913	6.9497
PROMEDIO	-1.595766667	
VALOR DE REF.	< 0,01	> 2
CONCLUSION	ACEPTABLE	ACEPTABLE

Anexo 5: Verificación de envase primario, envase secundario y prospecto

DETALLE	PRODUCTO REFERENCIA	PRODUCTO PRUEBA
Envase primario		
Envase secundario		
Folleto		
Tabletas		

Anexo 6: Cálculo de diámetro y altura de las tabletas (Vernier)

CÁLCULO DE DIÁMETRO Y ALTURA (VERNIER)						
	LOTE A1		LOTE A2		LOTE A3	
Nº MUESTRA	DIÁMETRO en mm	ESPESOR en mm	DIÁMETRO en mm	ESPESOR en mm	DIÁMETRO en mm	ESPESOR en mm
1	6.54	3.48	6.53	3.47	6.53	3.49
2	6.54	3.50	6.54	3.48	6.54	3.50
3	6.53	3.48	6.54	3.48	6.53	3.49
4	6.53	3.49	6.53	3.48	6.53	3.49
5	6.53	3.50	6.54	3.50	6.53	3.50
6	6.53	3.50	6.53	3.51	6.54	3.48
7	6.53	3.49	6.54	3.49	6.53	3.49
8	6.53	3.50	6.54	3.50	6.53	3.50
9	6.53	3.51	6.53	3.51	6.54	3.50
10	6.53	3.51	6.53	3.50	6.54	3.50
PROMEDIO	6.53	3.50	6.54	3.49	6.53	3.49
DESV. EST.	0.0042	0.0107	0.0053	0.0140	0.0052	0.0070
CV.	0.0645	0.3075	0.0806	0.4005	0.0790	0.2001
MIN.	6.53	3.48	6.53	3.47	6.53	3.48
MAX.	6.54	3.51	6.54	3.51	6.54	3.50

CÁLCULO DE DIÁMETRO Y ALTURA (VERNIER)						
	LOTE B1		LOTE B2		LOTE B3	
Nº MUESTRA	DIÁMETRO en mm	ESPESOR en mm	DIÁMETRO en mm	ESPESOR en mm	DIÁMETRO en mm	ESPESOR en mm

1	8.10	2.91	8.09	2.89	8.11	2.90
2	8.10	2.93	8.09	2.90	8.11	2.91
3	8.05	2.90	8.08	2.91	8.10	2.91
4	8.10	2.92	8.10	2.90	8.11	2.92
5	8.10	2.89	8.08	2.89	8.10	2.90
6	8.09	2.90	8.08	2.91	8.10	2.91
7	8.10	2.91	8.07	2.91	8.09	2.88
8	8.09	2.84	8.09	2.87	8.08	2.87
9	8.09	2.89	8.07	2.88	8.10	2.89
10	8.09	2.85	8.08	2.88	8.10	2.90
PROMEDIO	8.09	2.89	8.08	2.89	8.10	2.90
DESV. EST.	0.0152	0.0288	0.0095	0.0143	0.0094	0.0152
CV.	0.1883	0.9935	0.1174	0.4941	0.1164	0.5257
MIN.	8.05	2.84	8.07	2.87	8.08	2.87
MAX.	8.1	2.93	8.1	2.91	8.11	2.92



Anexo 7: Peso promedio

PESO PROMEDIO							
LABORATORIO MINTLAB				LABORATORIO VARDHMAN EXPORTS®			
N° MUESTRA	LOTE A1 PESO en g.	LOTE A2 PESO en g.	LOTE A3 PESO en g.	N° MUESTRA	LOTE B1 PESO en g.	LOTE B2 PESO en g.	LOTE B3 PESO en g.
1	0.1202	0.1197	0.1193	1	0.1873	0.1840	0.1833
2	0.1205	0.1207	0.1206	2	0.1897	0.1856	0.1832
3	0.1199	0.1196	0.1186	3	0.1846	0.1909	0.1899
4	0.1216	0.1193	0.1208	4	0.1826	0.1816	0.1877
5	0.1208	0.1202	0.1198	5	0.1898	0.1909	0.1854
6	0.1212	0.1197	0.1191	6	0.1894	0.1825	0.1908
7	0.1202	0.1194	0.1205	7	0.1856	0.1865	0.1934
8	0.1215	0.1212	0.1196	8	0.1853	0.1923	0.1911
9	0.1194	0.1192	0.1216	9	0.1843	0.1865	0.1869
10	0.1197	0.1220	0.1208	10	0.1889	0.1830	0.1877
11	0.1214	0.1203	0.1181	11	0.1884	0.1889	0.1845
12	0.1213	0.1206	0.1204	12	0.1811	0.1810	0.1863
13	0.1203	0.1210	0.1213	13	0.1901	0.1922	0.1847
14	0.1207	0.1205	0.1197	14	0.1852	0.1873	0.1894
15	0.1201	0.1200	0.1198	15	0.1896	0.1900	0.1932
16	0.1198	0.1219	0.1215	16	0.1914	0.1831	0.1807
17	0.1203	0.1182	0.1189	17	0.1903	0.1897	0.1887
18	0.1185	0.1180	0.1197	18	0.1859	0.1900	0.1837
19	0.1192	0.1209	0.1185	19	0.1944	0.1907	0.1893
20	0.1217	0.1201	0.1203	20	0.1903	0.1897	0.1836
PROMEDIO	0.1204	0.1201	0.1199	PROMEDIO	0.1877	0.1873	0.1872
PROMEDIO GRAL.	0.1202			PROMEDIO GRAL.	0.1874		
DESV. EST.	0.0009	0.0010	0.0010	DESV. EST.	0.0033	0.0037	0.0035
CV.	0.7226	0.8722	0.8409	CV.	1.7510	1.9807	1.8918
MIN. (g)	0.1185	0.1180	0.1181	MIN. (g)	0.1811	0.1810	0.1807
MIN. (%)	98.62	98.20	98.28	MIN. (%)	96.64	96.58	96.42
MAX. (g)	0.1217	0.1220	0.1216	MAX. (g)	0.1944	0.1923	0.1934
MAX. (%)	101.28	101.53	101.20	MAX. (%)	103.73	102.61	103.20

Anexo 8: Fuerza de ruptura de tabletas – Dureza

FUERZA DE RUPTURA DE TABLETAS (DUREZA)									
LABORATORIO MINTLAB									
N° MUESTRA	LOTE A1			LOTE A2			LOTE A3		
	DIÁMETRO en mm	DUREZA en N	DUREZA en kp	DIÁMETRO en mm	DUREZA en N	DUREZA en kp	DIÁMETRO en mm	DUREZA en N	DUREZA en kp
1	6.2	59.1	6.03	6.2	60.2	6.14	6.2	58.2	5.94
2	6.5	57.2	5.84	6.3	62.3	6.36	6.2	56.20	5.73
3	6.4	62.1	6.34	6.5	55.9	5.70	6.3	61.90	6.32
4	6.4	59.4	6.06	6.5	55.0	5.61	6.2	59.2	6.04
5	6.5	56.1	5.72	6.7	55.2	5.63	6.2	57.30	5.85
6	6.6	57.9	5.91	6.7	58.9	6.01	6.3	56.60	5.78
7	6.8	60.6	6.18	6.0	57.2	5.84	6.5	60.90	6.21
8	7.2	55.9	5.70	6.2	62.3	6.36	6.7	57.20	5.84
9	7.1	61.3	6.26	6.0	67.0	6.84	6.5	58.80	6.00
10	7.2	54.0	5.51	6.0	58.5	5.97	6.8	58.90	6.01
PROMEDIO	6.69	58.4	5.96	6.31	59.3	6.05	6.39	58.52	5.97
PROMEDIO GRAL. Kp	5.9908			5.9908			5.9908		
DESV. EST.	0.3635	2.6035	0.2657	0.2767	3.8027	0.3880	0.2234	1.8311	0.1868
CV.	5.4330	4.4611	4.4611	4.3849	6.4181	6.4181	3.4954	3.1290	3.1290
MIN.	6.2	54.00	5.51	6.0	55.00	5.61	6.2	56.20	5.73
MAX.	7.2	62.10	6.34	6.7	67.00	6.84	6.8	61.90	6.32
LABORATORIO VARDHMAN EXPORTS®									
N° MUESTRA	LOTE B1			LOTE B2			LOTE B3		
	DIÁMETRO en mm	DUREZA en N	DUREZA en kp	DIÁMETRO en mm	DUREZA en N	DUREZA en kp	DIÁMETRO en mm	DUREZA en N	DUREZA en kp
1	8.0	27.1	2.77	8.3	25.7	2.62	7.9	32.8	3.35
2	8.1	27.1	2.77	8.4	29.9	3.05	8.1	29.5	3.01
3	8.1	25.8	2.63	8.5	31.6	3.22	8.4	26.4	2.69
4	8.1	23.6	2.41	8.4	31.4	3.20	8.4	26.0	2.65
5	8.1	28.7	2.93	8.5	33.8	3.45	8.4	33.9	3.46
6	8.3	30.2	3.08	8.8	29.4	3.00	8.6	27.3	2.79
7	8.5	24.0	2.45	8.8	25.8	2.63	8.6	28.1	2.87
8	8.7	26.2	2.67	8.7	25.9	2.64	8.6	30.8	3.14
9	8.8	24.1	2.46	8.9	29.9	3.05	8.6	28.3	2.89
10	8.9	24.3	2.48	8.9	22.6	2.31	8.7	29.8	3.04
PROMEDIO	8.36	26.1	2.66	8.62	28.6	2.92	8.43	29.3	2.99
PROMEDIO GRAL. Kp	2.8571			2.8571			2.8571		
DESV. EST.	0.3373	2.2002	0.2245	0.2251	3.4551	0.3526	0.2541	2.6181	0.2672
CV.	4.0348	8.4268	8.4268	2.6113	12.0808	12.0808	3.0140	8.9385	8.9385
MIN.	8.0	23.60	2.41	8.3	22.60	2.31	7.9	26.00	2.65
MAX.	8.9	30.20	3.08	8.9	33.80	3.45	8.7	33.90	3.46

Anexo 9: Desintegración

DESINTEGRACIÓN			
LABORATORIO MINTLAB			
	LOTE A1	LOTE A2	LOTE A3
Nº Tabletas por análisis	Tiempo de desintegración	Tiempo de desintegración	Tiempo de desintegración
6	6'26''	6'04''	6'07''
LABORATORIO VARDHMAN EXPORTS®			
	LOTE B1	LOTE B2	LOTE B3
Nº Tabletas por análisis	Tiempo de desintegración	Tiempo de desintegración	Tiempo de desintegración
6	5'57''	6'01''	6'05''

Anexo 10: Friabilidad

FRIABILIDAD			
LABORATORIO MINTLAB			
	LOTE A1	LOTE A2	LOTE A3
Peso Inicial	6.5094	6.5001	6.4984
Peso final	6.4914	6.4939	6.4888
Pérdida de peso	0.0180	0.0062	0.0096
Pérdida de peso en %	0.28	0.10	0.15
LABORATORIO VARDHMAN EXPORTS®			
	LOTE B1	LOTE B2	LOTE B3
Peso Inicial	6.5656	6.5765	6.5851
Peso final	6.5456	6.5585	6.5699
Pérdida de peso	0.0200	0.0180	0.0152
Pérdida de peso en %	0.30	0.27	0.23

Anexo 11: Identificación del principio activo Clorhidrato de propranolol

IDENTIFICACIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO				
LOTE	Máximo de absorción (290 nm)	Máximo de absorción (319 nm)	Máximo de absorción (306 nm)	CONCLUSIÓN
ESTÁNDAR 1	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple criterio de aceptación
LOTE A1	Cumple	Cumple	Cumple	
ESTÁNDAR 2	Cumple	Cumple	Cumple	
LOTE A2	Cumple	Cumple	Cumple	
ESTÁNDAR 3	Cumple	Cumple	Cumple	
LOTE A3	Cumple	Cumple	Cumple	
ESTÁNDAR 4	Cumple	Cumple	Cumple	
LOTE B1	Cumple	Cumple	Cumple	
ESTÁNDAR 5	Cumple	Cumple	Cumple	
LOTE B2	Cumple	Cumple	Cumple	
ESTÁNDAR 6	Cumple	Cumple	Cumple	
LOTE B3	Cumple	Cumple	Cumple	




Anexo 12: Valoración del principio activo Clorhidrato de propranolol

CUANTIFICACIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO						
PESOS DE TABLETAS						
Nº	LOTE A1	LOTE A2	LOTE A3	LOTE B1	LOTE B2	LOTE B3
1	0.1210	0.1204	0.1179	0.1845	0.1848	0.1898
2	0.1182	0.1213	0.1180	0.1863	0.1850	0.1900
3	0.1183	0.1197	0.1185	0.1847	0.1891	0.1882
4	0.1199	0.1198	0.1187	0.1894	0.1877	0.1869
5	0.1194	0.1215	0.1211	0.1932	0.1797	0.1859
6	0.1190	0.1200	0.1200	0.1807	0.1898	0.1870
7	0.1200	0.1197	0.1298	0.1887	0.1885	0.1923

8	0.1200	0.1195	0.1189	0.1837	0.1847	0.1830
9	0.1191	0.1203	0.1196	0.1893	0.1883	0.1854
10	0.1193	0.1183	0.1198	0.1836	0.1897	0.1921
11	0.1206	0.1191	0.1190	0.1874	0.1878	0.1889
12	0.1186	0.1207	0.1211	0.1848	0.1902	0.1856
13	0.1208	0.1193	0.1206	0.1815	0.1927	0.1904
14	0.1201	0.1207	0.1196	0.1850	0.1830	0.1833
15	0.1191	0.1198	0.1232	0.1800	0.1906	0.1854
16	0.1205	0.1198	0.1213	0.1886	0.1847	0.1800
17	0.1196	0.1199	0.1196	0.1893	0.1847	0.1890
18	0.1216	0.1193	0.1206	0.1886	0.1951	0.1815
19	0.1208	0.1204	0.1203	0.1846	0.1866	0.1883
20	0.1181	0.1178	0.1198	0.1886	0.1887	0.1846
Σ Sumatoria	2.3940	2.3973	2.4074	3.7225	3.7514	3.7376
Promedio	0.1197	0.1199	0.1204	0.1861	0.1876	0.1869
Desv. Estan.	0.0010	0.0009	0.0026	0.0034	0.0035	0.0034
Coef. Var.	0.8354	0.7424	2.1188	1.8208	1.8808	1.8040
Mín.	0.1181	0.1178	0.1179	0.1800	0.1797	0.1800
Máx.	0.1216	0.1215	0.1298	0.1932	0.1951	0.1923

Peso cuantifi. mg	59.8500	59.9325	60.1850	93.0625	93.7850	93.4400
-------------------	---------	---------	---------	---------	---------	---------

DATOS	LOTES	ABSORBANCIA	C= g/100 ml	C= mg/ml	% Rendimiento
$E_{1cm}^{1\%}$ 206	LOTE A1	0.8694	0.004220	0.0422	105.5
		0.8694	0.004220	0.0422	105.5
		0.8690	0.004218	0.0422	105.5
λ Máx. Abs. 290 nm	LOTE A2	0.8684	0.004216	0.0422	105.4
		0.8674	0.004211	0.0421	105.3
		0.8668	0.004208	0.0421	105.2
h 1 cm	LOTE A3	0.8761	0.004253	0.0425	106.3
		0.8751	0.004248	0.0425	106.2
		0.8742	0.004244	0.0424	106.1
Form. Declarada 40 mg/tableta	LOTE B1	0.8614	0.004182	0.0418	104.5
Especificaciones 92,5 - 107,5%		0.8603	0.004176	0.0418	104.4
Conc. STD (mg/ml) 0.04		0.8602	0.004176	0.0418	104.4
Peso STD (mg) 20.04	LOTE B2	0.8744	0.004245	0.0424	106.1
Pureza		0.8734	0.004240	0.0424	106.0
99.80%	LOTE B3	0.8734	0.004240	0.0424	106.0
		0.8623	0.004186	0.0419	104.6
		0.8629	0.004189	0.0419	104.7
$E_{cm}^{1\%} = \frac{A}{c * h}$ Fórmula para Cuantificación FB	STD	0.8623	0.004186	0.0419	104.6
		0.8756	0.004250	0.0425	106.3
		0.8815	0.004279	0.0428	107.0
		0.8849	0.004296	0.0430	107.4
		0.8852	0.004297	0.0430	107.4
		0.8851	0.004297	0.0430	107.4
		0.8854	0.004298	0.0430	107.5

Anexo 13: Uniformidad de unidades de dosificación	Anexo 14: Ensayo de disolución	Anexo 15: Perfiles de disolución del producto A
		

Anexo 16: Análisis estadístico de perfiles de disolución entre lotes del producto A

TIEMPO MIN.	% FÁRMACO DISUELTO		
	LOTE A1	LOTE A2	LOTE A3
5	51	53	47
10	79	82	78
15	93	94	91
20	95	96	94
25	95	97	96
30	96	97	96
45	97	98	96
60	97	98	97

Análisis de varianza de un factor

RESUMEN

Grupos	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
LOTE A1	8	702.4382362	87.80477953	260.501406
LOTE A2	8	714.8088289	89.35110361	238.508043
LOTE A3	8	695.6118422	86.95148028	296.77284

ANÁLISIS DE VARIANZA

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Entre grupos	23.67314643	2	11.83657322	0.04462241	0.956448957	3.466800112
Dentro de los grupos	5570.476031	21	265.2607634			
Total	5594.149177	23				

Anexo 17: Perfiles de disolución del producto B



Anexo 18: Análisis estadístico de perfiles de disolución entre lotes del producto B

TIEMPO MIN.	% FÁRMACO DISUELTO		
	LOTE B1	LOTE B2	LOTE B3

5	76	75	77
10	88	86	89
15	92	91	95
20	94	94	97
25	94	95	98
30	95	95	99
45	94	95	99
60	94	95	99

Análisis de varianza de un factor

RESUMEN

Grupos	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
LOTE B1	8	727.0256112	90.8782014	40.9211718
LOTE B2	8	724.8596004	90.60745005	48.7419442
LOTE B3	8	752.0456854	94.00571068	61.1233955

ANÁLISIS DE
VARIANZA

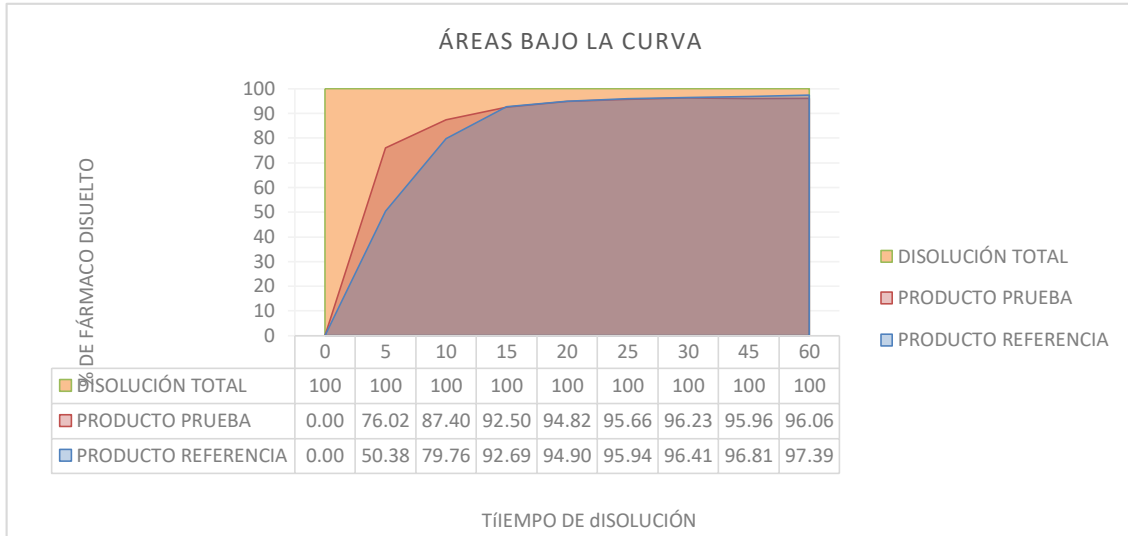
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F exp.	Probabilidad	Valor crítico para F
Entre grupos	57.07412237	2	28.53706118	0.5677642	0.57525276	3.466800112
Dentro de los grupos	1055.50558	21	50.26217047			
Total	1112.579702	23				

Anexo 19: Análisis estadístico de perfiles de disolución entre productos A y B

GRUPO	LOTE 1	LOTE 2	LOTE 3
PRODUCTO A	51	53	47
	79	82	78
	93	94	91
	95	96	94
	95	97	96
	96	97	96
	97	98	96
	97	98	97
PRODUCTO B	76	75	77
	88	86	89
	92	91	95
	94	94	97
	94	95	98
	95	95	99
	94	95	99
	94	95	99

Análisis de varianza de dos factores con varias muestras por grupo

RESUMEN	LOTE 1	LOTE 2	LOTE 3	Total
<i>LOTE A</i>				
Cuenta	8	8	8	24



a. Eficiencia de la disolución de cada producto

$$ED = \frac{ABC_0^t}{ABC_{[]100\%}^t} \qquad ED = \frac{\int_0^t Q_t * dt}{Q_\infty t_{final}} = \frac{ABC_0^t}{Q_\infty t_{final}}$$








	Eficiencia de Disolución		
PRODUCTO A	0.87	0.87	87%
PRODUCTO B	0.89	0.89	89%

b. Cálculo del tiempo medio de disolución de los productos

$$MDT = \frac{\sum t_i \Delta Q_i}{Q_\infty}$$

PRODUCTO A	ΔQ_i	$t_i \Delta Q_i$	
2.5	50.4	126.0	
7.5	29.4	220.3	
12.5	12.9	161.6	
17.5	2.2	38.8	
22.5	1.0	23.3	
27.5	0.5	13.0	
37.5	0.4	15.0	
53	0.6	30.3	
TMD		6.3	Min.

PRODUCTO B	ΔQ_i	$t_i \Delta Q_i$	
2.5	76.0	190.0	
7.5	11.4	85.3	
12.5	5.1	63.8	
17.5	2.3	40.5	
22.5	0.8	19.0	
27.5	0.6	15.6	
37.5	-0.3	-10.2	
53	0.1	5.3	
TMD		4.1	Min.

<p>Anexo 21: Estudios de bioequivalencia in vitro: Perfiles de disolución para estudio de Bioequivalencia in vitro pH 1,2</p>	<p>Anexo 22: Estudios de bioequivalencia in vitro: Perfiles de disolución para estudio de Bioequivalencia in vitro pH 4,5</p>	<p>Anexo 23: Estudios de bioequivalencia in vitro: Perfiles de disolución para estudio de Bioequivalencia in vitro pH 6,8</p>
		
<p>Anexo 24: Cálculo del factor de diferencia (f1) y similitud (f2) en medio pH 1,2</p>	<p>Anexo 25: Cálculo del factor de diferencia (f1) y similitud (f2) en medio pH 4,5</p>	<p>Anexo 26: Cálculo del factor de diferencia (f1) y similitud (f2) en medio pH 6,8</p>
		
<p>Anexo 27: Cálculo del factor de diferencia (f1) y similitud (f2) según monografía USP.</p>		
		

Anexo 28: Resolución exenta 004092, estudios de Bioequivalencia para demostrar equivalencia terapéutica del producto farmacéutico PROPRANOLOL CLORHIDRATO COMPRIMIDO 40 mg, con registro sanitario N° F-3440, de Mintlab Co. S.A.

<p> AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS SUBDEPARTAMENTO DE BIOFARMACIA Y BIOEQUIVALENCIA SMQ / PCS 5919/13</p> <p>APRUEBA EL PROTOCOLO DE ESTUDIO <i>IN VITRO</i> PARA DEMOSTRAR EQUIVALENCIA TERAPÉUTICA DEL PRODUCTO FARMACÉUTICO PROPRANOLOL CLORHIDRATO COMPRIMIDOS 40 mg, REGISTRO SANITARIO N° F-3440, DE MINTLAB CO. S.A.</p> <p>RESOLUCIÓN EXENTA. N° _____ / SANTIAGO, 09.12.2013 004092</p> <p>VISTOS:</p> <ul style="list-style-type: none"> - La presentación realizada por MINTLAB CO. S.A. ingresada con fecha 24 de octubre de 2013, - el informe técnico elaborado por el Subdepartamento de Biofarmacia y Bioequivalencia ITEC 202 - 13 de fecha 04 de diciembre de 2013, - la resolución exenta N°1060 del Instituto de Salud Pública, de fecha 03/04/2013, mediante la cual se renueva la autorización al centro biofarmacéutico Departamento de Investigación Biofarmacéutica perteneciente a Mintlab Co. S.A. para actividades de estudios para bioexención; y <p>TENIENDO PRESENTE:</p> <ul style="list-style-type: none"> - El decreto exento MINSAL N° 27/12. Aprueba Norma técnica N° 131, nominada "Norma que define los criterios destinados a establecer la equivalencia terapéutica en productos farmacéuticos en Chile", - el Decreto Exento N° 500/12 del Ministerio de Salud, que aprueba la Norma Técnica N° 136, que determina los principios activos que deben demostrar equivalencia terapéutica y los productos farmacéuticos que sirven de referencia, y sus modificaciones, - la guía técnica G-BIOF 02, para bioexención de los estudios de biodisponibilidad/bioequivalencia para establecer equivalencia terapéutica de formas farmacéuticas sólidas orales, oficializada mediante resolución exenta del Instituto de Salud Pública de Chile N° 4886/08, dicto la siguiente, 	<p> - Hoja 2, N° ref. 5919/13 -</p> <p>RESOLUCIÓN</p> <p>PRIMERO: AUTORIZÁSE el protocolo de estudio <i>in vitro</i> (P-038 versión 01 de octubre del 2013) para optar a bioexención de los estudios de bioequivalencia para demostrar equivalencia terapéutica del producto farmacéutico PROPRANOLOL CLORHIDRATO COMPRIMIDOS 40 mg, registro sanitario N° F-3440, de Mintlab Co. S.A.</p> <p>SEGUNDO: ESTABLÉCESE que el estudio de bioexención se realizará en el centro biofarmacéutico para realizar estudios <i>in vitro</i> perteneciente a Mintlab Co. S.A.</p> <p>TERCERO: DEVUÉLVASE los antecedentes evaluados.</p> <p>ANÓTESE, COMUNÍQUESE Y PUBLÍQUESE EN LA PÁGINA WEB INSTITUCIONAL</p> <p> J.F. GUISELA ZURICH RESZCZYNSKI JEFA AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE</p> <p> FRANCISCO FRECHENTE MINISTRO DE F.E.</p> <p>DISTRIBUCIÓN:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Interesado - Agencia Nacional de Medicamentos - Subdepartamento de Biofarmacia y Bioequivalencia - Sección Gestión de Clientes (2) - UGASI - Comunicaciones
--	--