

**EQUIVALENCIA FARMACÉUTICA DE TABLETAS DE PROPRANOLOL 40 MG, COMERCIALIZADAS EN HONDURAS.** Ana M Garay<sup>1</sup>, Dania Pérez<sup>2</sup>, Mirna Fernández<sup>2\*</sup>, Anahí E Hernández<sup>1</sup>, Carlos F Miranda<sup>1</sup>, Héctor R Caballero<sup>1</sup>. <sup>1</sup>Facultad de Química y Farmacia. Universidad Nacional Autónoma de Honduras. <sup>2</sup>Departamento de Farmacia. Instituto de Farmacia y Alimentos. Universidad de la Habana. [mirnafc@ifal.uh.cu](mailto:mirnafc@ifal.uh.cu)

## RESUMEN

El clorhidrato de propranolol es un agente bloqueante  $\beta$ -adrenérgico no selectivo, utilizado principalmente en el tratamiento de la hipertensión, arritmias cardíacas y en la angina de pecho. Es de uso frecuente siendo considerado un medicamento esencial en el Cuadro Básico de Medicamentos de Honduras y también se incluye en el Listado de Medicamentos Esenciales del país. La finalidad de este trabajo fue determinar la equivalencia farmacéutica de formulaciones sólidas de administración oral conteniendo 40 mg de clorhidrato de propranolol, disponibles en el mercado farmacéutico hondureño, en la ciudad de Tegucigalpa. Se analizaron comprimidos de tres marcas, todas ellas dentro de su período de validez de uso. Los ensayos realizados fueron: evaluación de rótulos y prospectos, descripción de los comprimidos, peso promedio, dureza, friabilidad, identidad y contenido de fármaco, uniformidad de unidades de dosificación, ensayo de disolución y perfiles de disolución. No todas las especialidades medicinales resultaron equivalentes farmacéuticos en cuanto a la información sobre las condiciones de almacenamiento que aparecían en rótulos y prospectos. De acuerdo a la evaluación tecnológica y química realizada, todos los productos podrían considerarse equivalentes farmacéuticos. Los resultados mostraron que existen diferencias entre los productos, razón por la cual en este estudio no se demostró la equivalencia de los multifuentes con relación al producto innovador, según las pruebas de disolución *in vitro*. Se concluyó que no todas las especialidades medicinales conteniendo clorhidrato de propranolol 40 mg, en su forma farmacéutica comprimidos, a la fecha del presente estudio, son equivalentes farmacéuticos.

**Palabras clave:** equivalencia farmacéutica, clorhidrato de propranolol I, multifuente, disolución *in vitro*

## PHARMACEUTICAL EQUIVALENCE OF PROPRANOLOL TABLETS, COMMERCIALIZED IN HONDURAS

### ABSTRACT

Propranolol hydrochloride is a non-selective  $\beta$ -adrenergic blocking agent, used mainly in the treatment of hypertension, cardiac arrhythmias and angina. It is often used as an essential drug in Honduras's Basic Drug Chart and is also included in the country's Essential Medicines List. The purpose of this

study was to determine the pharmaceutical equivalence of oral solid formulations containing 40 mg of propranolol hydrochloride available in the Honduran pharmaceutical market in the city of Tegucigalpa. Tablets of three brands were analyzed, all within their period of validity of use. The tests performed were: evaluation of labels and prospects, description of tablets, average weight, hardness, friability, drug identity and content, uniformity of dosage units, dissolution test and dissolution profiles. Not all medicinal specialties were pharmaceutically equivalent in terms of information on storage conditions that appeared on labels and leaflets. According to the technological and chemical evaluation performed, all products could be considered as pharmaceutical equivalents. The results showed that there are differences between the products, which is why in this study the equivalence of the multi sources in relation to the innovative product was not demonstrated, according to *in vitro* dissolution tests. It was concluded that not all medicinal specialties containing propranolol hydrochloride 40 mg, in their pharmaceutical form tablets, at the date of the present study, are pharmaceutical equivalents.

**Keywords:** pharmaceutical equivalence, propranolol hydrochloride, multisource pharmaceutical products, *in vitro* dissolution

## INTRODUCCIÓN

Los estudios de equivalencia de medicamentos tienen por objetivo proteger al paciente de la ineficacia de una forma farmacéutica, asegurando un correcto nivel de calidad, por lo tanto deben ser realizados de acuerdo a normas previamente establecidas, a protocolos muy bien diseñados y utilizando criterios de aceptación muy bien acordados y definidos. Habitualmente se siguen criterios definidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS), por las farmacopeas internacionales y por organismos regulatorios de medicamentos.

Dos medicamentos son equivalentes farmacéuticos si tienen igual dosis del mismo ingrediente farmacéutico activo (IFA), son destinados a ser administrados por la misma vía, en la misma forma farmacéutica y cumplen estándares similares o comparables de calidad.<sup>1,2</sup> La equivalencia farmacéutica no necesariamente implica una bioequivalencia ya que las diferencias en los excipientes y/o en el proceso de fabricación pueden afectar la velocidad de disolución y por tanto la absorción del IFA. Es decir pueden ser efectivos pero no intercambiables.<sup>3</sup> La Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, siglas en inglés)<sup>4</sup> enuncia que las diferencias en la biodisponibilidad alcanzada por dos equivalentes farmacéuticos administrados oralmente, puede deberse a diferencias en la disolución *in vitro*.

Para definir si distintos productos son equivalentes farmacéuticos, se debe verificar que cumplan de forma similar con todos los estándares de calidad habituales: identidad, potencia, uniformidad de dosis, ensayo de disolución, perfil de disolución e información brindada sobre su conservación.<sup>5</sup>

El sistema de salud de Honduras se compone por un sector público y un sector privado destacándose dos instituciones en la prestación de servicios de salud: la Secretaria de Salud, que ejerce una doble función al ser rectora del sistema y proveedora de servicios, y el Instituto Hondureño de Seguridad Social.<sup>6</sup>

Debido a que en las leyes de Honduras no existen reglamentos que exijan que los medicamentos “genéricos” cumplan con estudios de bioequivalencia para demostrar la intercambiabilidad terapéutica con el producto innovador, no se puede asegurar que los medicamentos que utilizan los habitantes reúnen los criterios de calidad, seguridad y eficacia requeridos. Considerando, además, la popularidad que tienen estos en el mercado, es necesario realizar estudios comparativos para poder determinar su equivalencia farmacéutica.<sup>7,8</sup>

El clorhidrato de propranolol es indicado principalmente para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares. Es un bloqueador  $\beta$ -adrenérgico que se une competitivamente a los adrenorreceptores, reduciendo la actividad cardiaca, disminuyendo o previendo la estimulación de los  $\beta$ -adrenorreceptores. Reduce el grado y la fuerza de contracción del corazón. Su efecto principal es reducir la respuesta del corazón durante el estrés, ejercicios, y reducir la presión sanguínea en pacientes con hipertensión.<sup>9</sup>

Es considerado un medicamento esencial en el Cuadro Básico de Medicamentos del país, así como también aparece incluido en el Listado de Medicamentos Esenciales de Honduras.<sup>10</sup> Pertenece a la Clase I del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica, es decir que, posee una alta solubilidad y una alta permeabilidad y está clasificado por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT, Autoridad Sanitaria de Argentina) como de Riesgo Sanitario Intermedio.<sup>11</sup> Con igual finalidad ha sido reportado un trabajo sobre las tabletas de clorhidrato de propranolol 40 mg, distribuidas en el mercado argentino.<sup>11</sup>

Debido a la presencia de diferentes marcas de tabletas de clorhidrato de propranolol en el país, el objetivo fundamental del estudio fue comparar el producto innovador y los multifuentes distribuidos en el mercado farmacéutico hondureño; lo que permite establecer o no la equivalencia farmacéutica de los mismos.

## **MATERIALES Y MÉTODOS**

Se emplearon tabletas de productos multifuentes de clorhidrato de propranolol con las mismas características, dosis y forma farmacéutica que el producto innovador, y Registro Sanitario Vigente emitido por la Secretaria de Salud. Se escogieron tres productos disponibles en el mercado: la formulación de referencia o producto innovador, a la cual se le asignó la letra A para efectos de identificación a lo largo del estudio (Lote 71788) y dos formulaciones de prueba de fabricación

nacional. Una que se comercializa en Honduras como producto de marca, a la que se le asignó la letra B (Lote PROPO216001), y una que se comercializa bajo denominación genérica a la que se le asignó la letra C (Lote 3B). Todos los productos se encontraban dentro de su periodo de validez en el momento del estudio: producto A en junio de 2017, B en febrero de 2019 y C en noviembre de 2019. Estos fueron comercializados en diversos establecimientos farmacéuticos autorizados para la distribución y comercialización de medicamentos en la ciudad de Tegucigalpa.

**Evaluación de rótulos y prospectos:** Se realizó un estudio comparativo de la información presente en rótulos (envase primario y secundario) y prospectos, de cada una de las distintas especialidades. También se verificó la integridad del envase/empaque (envases o empaques primarios vacíos, rotos o mal sellados, con etiquetas húmedas, rasgadas o manchadas), concordancia entre la información del envase y del empaque.<sup>11</sup> Además se hizo el análisis de la información brindada en el etiquetado del empaque primario y secundario, de todos los productos, según los requerimientos mínimos para el etiquetado de las formas farmacéuticas tabletas expresados en el Reglamento Técnico Centroamericano.<sup>12</sup> La observación visual de los comprimidos permitió examinar las características organolépticas (descripción, partículas extrañas, color, olor) de los mismos, así como la integridad de las muestras.<sup>11</sup>

**Peso promedio:** Se pesó de forma individual en una balanza analítica (Explorer Pro–OHAUS, EUA) 20 comprimidos de cada producto en estudio.

**Dureza:** Se emplearon diez comprimidos para la determinación de la dureza de cada producto, utilizando un durómetro VanKel (EUA).

**Friabilidad:** El procedimiento se realizó por triplicado según lo establecido,<sup>13</sup> empleando un friabilómetro Erweka TAD (Alemania).

**Contenido de principio activo:** Para establecer si los productos multifuentes objeto de este estudio cumplían o no dicho requisito, se llevó a cabo la valoración de cada muestra por triplicado ( $n = 3$ ), frente a una disolución patrón de clorhidrato de propranolol, mediante el empleo de un método espectrofotométrico desarrollado por Volonté en el 2005.<sup>11</sup>

Se midieron las absorbancias de la muestra y de la disolución de referencia, utilizando una disolución de ácido clorhídrico al 1 % como blanco. Las especificaciones, respecto a la cantidad de principio activo que debe estar presente en las especialidades analizadas, establecen no menos del 90 % y no más del 110 % de la cantidad indicada en la etiqueta.<sup>11,13</sup> Se emplearon celdas de 1 cm, a una longitud de onda de 288 nm y un espectrofotómetro UV-VIS SHIMADZU (Japón).

**Uniformidad de unidades de dosificación:** Se realizó el control de la uniformidad de las unidades de dosificación, mediante el método de uniformidad de contenido. Las absorbancias de las disoluciones muestras y la disolución estándar de clorhidrato de propranolol, a una concentración

conocida (0,016 mg/mL), fueron determinadas en celdas de 1 cm, a la longitud de onda de máxima absorbancia, 288 nm, usando ácido clorhídrico (1:100) como blanco. Se consideraron adecuadas cantidades de fármaco entre 85 y 115 % del valor declarado, y un coeficiente de variación (CV) menor o igual al 6 %.<sup>13</sup>

**Ensayo de disolución *in vitro*:** El ensayo fue realizado en un disolutor Vankel (EUA) empleando el aparato cesta a 100 rpm ( $\text{min}^{-1}$ ), medio de disolución de ácido clorhídrico al 1 % en 1000 mL, temperatura a  $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$  y tiempos de muestreo para el perfil de disolución: 5, 10, 15, 20, 25 y 30 minutos.<sup>11,13,14</sup>

Con el lote seleccionado de cada producto, innovador y los multifuentes, se realizaron los estudios de disolución con doce unidades de cada uno. Las disoluciones se construyeron bajo las mismas condiciones experimentales que los perfiles de disolución, con la diferencia de que los muestreos se realizaron a los 30 minutos. Se leyeron las absorbancias de las muestras a los 5, 10, 15, 20, 25 y 30 minutos y la solución de referencia a 288 nm, sin reposición del medio, utilizando el medio de disolución como blanco. Previo a este estudio, se demostró la validez del método analítico para la cuantificación del IFA en el medio de disolución, en el rango de concentración de 0,012 – 0,036 mg/mL. La variable independiente fue el tiempo mientras que la variable dependiente o respuesta fue el porcentaje disuelto de clorhidrato de propranolol, obtenido del promedio de las doce tabletas de cada producto.

**Análisis estadístico de los perfiles de disolución *in vitro*:** El método de modelo independiente permitió comparar los perfiles de disolución de los multifuentes y el producto innovador, tomando los valores de IFA disuelto de las tabletas de cada producto, para el intervalo de tiempo establecido. Para ello se calculó el factor de similitud ( $f_2$ ) y se efectuó la descripción de los perfiles de disolución *in vitro* que incluyó el cálculo de la eficiencia de la disolución y el área bajo la curva.<sup>15</sup>

La eficiencia de la disolución (ED) se determinó a partir de los valores obtenidos en el área bajo la curva (ABC) de los perfiles de disolución hasta los 30 minutos, calculada por el método de los trapecios, y se expresó como porcentaje del área total del rectángulo definido por el 100 % de disolución a los 15 y 30 minutos, respectivamente.<sup>15,16</sup>

El método modelo dependiente se empleó para evaluar la cinética de liberación del fármaco mediante la aplicación de los modelos matemáticos: de orden cero, primer orden, segundo orden, Higuchi y Hixson-Crowell. Se consideró el valor del coeficiente de determinación ( $r^2$ ) para determinar el mejor ajuste de los datos experimentales. Las diferencias entre los parámetros se determinaron mediante análisis de varianza (ANOVA) y prueba de Duncan *post hoc*, valores de  $p < 0,05$  se consideraron significativos. Se empleó el programa PASW Statistics (SPSS Inc. versión 18). El análisis realizado se

fundamentó en las diferentes alternativas mencionadas y que son sugeridas por las guías de la FDA.<sup>17</sup>

## RESULTADOS

El estudio comparativo de la información contenida en rótulos (envase primario y secundario) y prospectos de todos los productos, así como la descripción visual del aspecto de los comprimidos, se resumen en la Tabla I.

**Tabla I.** Descripción de los comprimidos e información sobre las condiciones de almacenamiento de los productos

Muestras	Descripción de los comprimidos	Condiciones de almacenamiento
<b>A</b>	No recubiertos, rosados, redondos, unirranurados, biplanos, con la marca y dosis del comprimido en el reverso bajo relieve.	Caja: Almacene a temperatura no mayor de 30 °C. Protéjase de la luz y la humedad. Prospecto: Almacene a temperatura no mayor de 30 °C. Protéjase de la luz y la humedad. Guárdelo en el empaque/recipiente original.
<b>B</b>	No recubiertos, verdes, redondos, unirranurados, biplanos, con el logo del laboratorio en el reverso bajo relieve.	Caja: Mantener en un lugar fresco y seco.
<b>C</b>	No recubiertos, blancos, redondos.	Caja: Consérvese en un lugar fresco y seco.

El análisis de la información brindada en el etiquetado, tanto del empaque primario como secundario, de todos los productos,<sup>16</sup> demostraron que todos los productos estudiados cumplieron lo establecido. En todos los casos el etiquetado o rotulado era fácilmente legible a simple vista.

Los resultados del control tecnológico de los productos de clorhidrato de propranolol tabletas de 40 mg, se resumen en la Tabla II.

**Tabla II.** Controles tecnológicos realizados ( $X \pm DS$ )

Parámetro	A	B	C
<b>Peso promedio (mg)</b>	199,05 ± 3,05	218,57 ± 2,72	159,33 ± 1,40
<b>Dureza (kp)</b>	7,10 ± 0,12	7,28 ± 0,92	3,22 ± 0,54
<b>Friabilidad (%)</b>	0,07 ± 0,01	0,04 ± 0,02	0,38 ± 0,01

La variación del peso promedio respecto al resultado de no más de dos comprimidos, no debe diferir más del 7,5 % y ningún comprimido debe diferir más del doble de ese porcentaje. Se demuestra que ninguna de las tabletas estuvo fuera de los límites establecidos.<sup>18</sup>

La dureza de las tabletas entre las diferentes muestras indicaron fluctuaciones entre 3,22 y 7,28 kp. Se aprecia que la mayor dureza de las marcas estudiadas la presentaron las tabletas del multifuente B, mientras que la menor dureza le correspondió a las tabletas del multifuente C, de manera que la dureza de los productos A y B dupliquen la del producto C.

Como se observa todas las marcas cumplen con la prueba de friabilidad, ya que ninguna presentó un porcentaje de pérdida de peso superior al 1 %.<sup>13</sup> De igual forma no se evidenciaron tabletas agrietadas o segmentadas después de realizar la prueba.

En la Tabla III se resumen los resultados obtenidos en los controles químicos. Las especificaciones, respecto a la cantidad de principio activo que debe estar presente en las especialidades analizadas, establecen no menos del 90 % y no más del 110 % de la cantidad indicada en la etiqueta.<sup>11,13</sup> Por lo tanto, se observa que todas las formulaciones estudiadas cumplieron con las especificaciones establecidas.

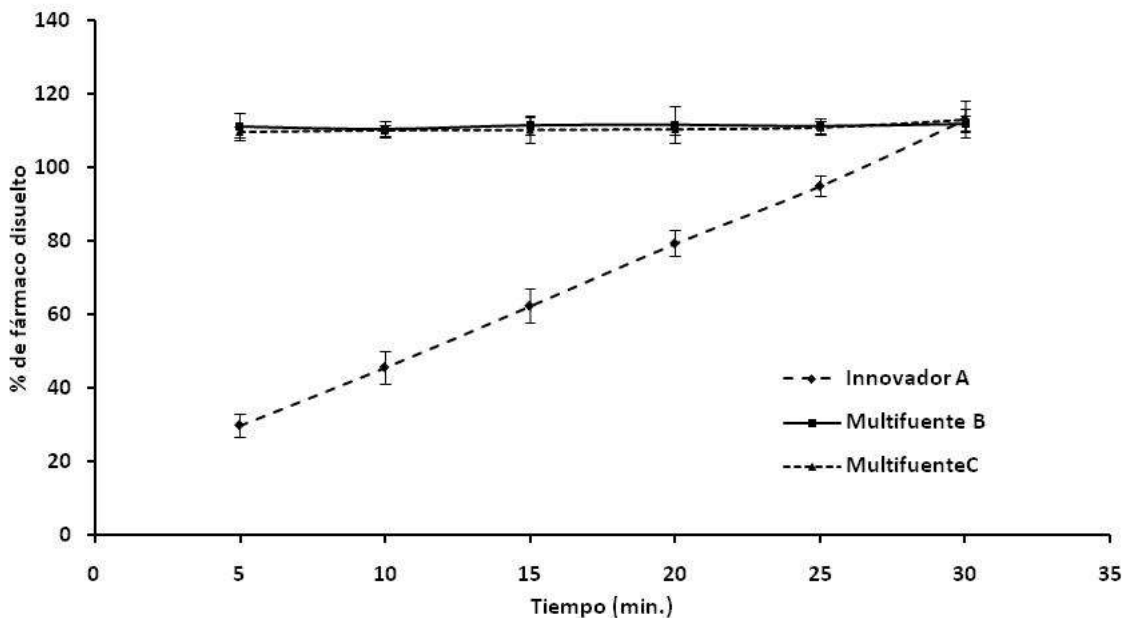
**Tabla III.** Controles químicos realizados a las tabletas ( $X \pm DS$ )

<b>Parámetro</b>	<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>
<b>Valoración (%)</b> <b>Límite: 90 - 110 %</b>	103,89 ± 0,23 (CV =0,22 %)	99,35 ± 0,40 (CV =0,40 %)	95,72 ± 0,29 (CV =0,30 %)
<b>Uniformidad de contenido (%)</b> <b>Límite: 85 - 115 % CV: ≤ 6 %</b>	106,43 ± 1,75 (CV =1,64 %)	101,71 ± 5,81 (CV =5,71 %)	101,70 ± 5,92 (CV =5,82 %)
<b>% disuelto</b> <b>Límite: no menos del (Q) 75 % + 5 % en 30 min</b>	109,77 ± 0,62 (CV =0,56 %)	102,48 ± 1,06 (CV =1,03 %)	102,20 ± 0,91 (CV =0,89 %)

Respecto a la uniformidad de contenido, se comprobó que los productos B y C se comportan de forma similar, pero diferente del producto innovador. Se aprecia que los tres productos cumplen en su primera etapa, los resultados están entre 85 y 115 % del valor declarado y los CV fueron menores o iguales al 6 %. Sin embargo, para B y C los valores de CV están muy cercanos al límite establecido. Si se tiene en cuenta que ambos productos se encuentran dentro de su periodo de validez, en el momento del estudio, este análisis sugiere la necesidad de una mayor vigilancia a los medicamentos que se comercializan en el país con el fin de verificar si cumplen con los estándares de calidad.

Como se observa en la Tabla III, aparecen similitudes en los resultados del ensayo de disolución *in vitro* al término de los 30 min de ensayo. La especificación para su cumplimiento es que no menos del (Q) 75 % + 5 % de la cantidad declarada de clorhidrato de propranolol debe disolverse en 30 min, en su primera etapa.<sup>13</sup>

Por su parte, los perfiles de disolución aparecen en la Figura 1. Solo el innovador no supera el 85 % a los 15 min, no así B y C. Esto indica que los multifuentes de clorhidrato de propranolol se comportan *in vitro* de manera muy diferente: dos multifuentes habían liberado más del 85 % del fármaco a los 15 minutos, y solo uno a los 30 minutos. Por lo tanto, B y C se clasificarían como productos de muy rápida disolución y A de rápida disolución, y el criterio<sup>17</sup> exige ese porcentaje a los 30 min.



**Figura 1.** Perfiles de disolución de las tabletas de clorhidrato de de propranolol.

En la Tabla IV se presentan los valores obtenidos para el área bajo la curva (ABC) y la ED para el producto de referencia. El análisis de las ABC revela un incremento lógico de los 15 min a los 30 min, momento este en que ya se alcanzó el 100 % disuelto. Por su parte, los valores de ED, tanto a los 15 min como a los 30 min, corroboran el cumplimiento del ensayo de disolución. Como se aprecia existen diferencias estadísticamente significativas entre los resultados del ABC y ED para los 15 min y los 30 min, respectivamente.

**Tabla IV.** Valores obtenidos de ABC y ED para el producto de referencia

Tiempo	Parámetro	A
30 minutos	ABC	353,33 <sup>b</sup>
30 minutos	ED (%)	141,33 <sup>b</sup>
15 minutos	ABC	91,48 <sup>a</sup>
15 minutos	ED (%)	91,48 <sup>a</sup>

Letras diferentes indican diferencias estadísticamente significativas de acuerdo a los Rangos múltiples de Duncan

De acuerdo con los valores de  $r^2$  presentados en la Tabla V, se observa que la liberación del fármaco en el producto de referencia se ajusta al modelo de Higuchi.<sup>19</sup>

**Tabla V.** Valores de  $r^2$  y K obtenidos mediante la aplicación del modelo dependiente

Producto	Coef de det / Cte de disoln	Orden 0	Orden 1	Orden 2	Higuchi	Hixson- Crowell
A	$r^2$	0,972	0,965	0,863	0,981	0,762
	K	0,0001	0,053	6,12	25,64	0,224

$r^2$ : Coeficiente de determinación (Coef de det)

K: Constante de disolución (Cte de disoln)

## DISCUSIÓN

El estudio de la información contenida en rótulos y prospectos se realizó en base a las recomendaciones de la OMS, que considera que las instrucciones de uso y las especificaciones de conservación incluida en los envases, son imprescindibles para avalar la intercambiabilidad de productos medicamentosos.

En relación a la conservación de los comprimidos de clorhidrato de propranolol, se considera que la indicación correcta debería ser “entre 15-30 °C, protegido de la humedad y de la luz”.<sup>11,20</sup> Los resultados del análisis realizado sobre rótulos y prospectos, demuestran que los productos A y B no son equivalentes al de referencia. Si bien todos los productos recomiendan proteger de la temperatura para su conservación, los productos B y C no especifican el rango de temperatura. En ambos solo se indica “mantener en un lugar fresco y seco”. Por otra parte, en A es coincidente la información brindada en la caja con la del prospecto. Sin embargo, para los otros dos productos la información solo es indicada en la caja. Los productos B y C no dan ningún tipo de información sobre la conservación respecto a la humedad y a la luz, ni en la caja ni en el prospecto, siendo el producto de referencia el único que tiene esas indicaciones.

Sería recomendable lograr una unificación de criterios en este sentido lo cual no crearía incertidumbre, ni en los farmacéuticos oficinales u hospitalarios, ni en los pacientes, respecto a cómo almacenar el producto. Luego de este análisis se concluye que solo el innovador posee la información completa respecto a la temperatura, luz y humedad, por lo que los multifuentes B y C no son equivalentes en cuanto a la información brindada.

No existe una regla que regule el peso que deben poseer las tabletas, ni tampoco su dureza, quedando a disposición de cada laboratorio estipular el peso y dureza del comprimido, sin que se vea afectado el contenido de principio activo, ni el desempeño de los ensayos de disolución u otros

parámetros. Estas variaciones dependerán de factores como tipo de tableta, cantidad y voluminosidad de los excipientes utilizados en la formulación, cantidad de excipientes utilizados en la formulación, así como el método de elaboración empleado. Las distintas tecnologías de producción que emplean los diferentes laboratorios farmacéuticos explican las diferencias observadas, sin que implique un compromiso de la integridad del producto. No obstante, ninguna tableta presentó daño ni deterioro al ser retirada de su empaque primario.

Al comparar los resultados de dureza y friabilidad se nota que existe una relación directa entre estas pruebas ya que, aquellas marcas que presentaron una dureza elevada, los productos A y B, debido posiblemente a la fuerza de compresión empleada en su compresión, presentaron un porcentaje de pérdida de peso bajo. De manera general, mientras más compactos se encuentren los gránulos que conforman las tabletas más difícil será que esta pierda peso. Por lo tanto, estas tabletas serán más resistentes al desgaste y a la abrasión durante los procesos de fabricación, distribución y uso.

Se puede afirmar, que todos los productos cumplieron con los requerimientos tecnológicos evaluados, destacándose las excelentes propiedades de resistencia mecánica determinadas por valores muy bajos de pérdidas de peso por friabilidad y elevada dureza.

Considerando los resultados de valoración, uniformidad de dosis y disolución *in vitro*, podría plantearse que el proceso de elaboración de cada una de los multifuentes estudiados fue adecuado en relación al contenido, uniformidad de contenido y cantidad disuelta de IFA en cada unidad dosificada.

A diferencia del ensayo de disolución, en el que solo se evalúa la cantidad de fármaco liberado a un tiempo final, el perfil de disolución se construye analizando dicha liberación en múltiples tiempos a lo largo del ensayo, de modo que al final se define una curva que representa la forma en que ocurre la disolución durante todo el proceso.<sup>21</sup>

No necesariamente una liberación tan inmediata, como la mostrada por los multifuentes B y C, tiene el mejor desempeño farmacocinético, por lo que las diferencias en la composición o el método de elaboración de estas formulaciones podrían explicar estos resultados. Se comprende entonces que los productos B y C podrían tener una mayor biodisponibilidad, respecto al de referencia, considerándose entonces "suprabiodisponibles". Sin embargo, no significa que serían intercambiables debido a los aspectos relativos a la seguridad que esto conlleva, al ser comparados con un producto farmacéutico ya existente.

Cuando los productos, tanto de prueba como de referencia, disuelven el 85 % o más de la cantidad establecida del fármaco en menos de 15 minutos, es decir son de muy rápida disolución, no hace falta la comparación de perfiles con una prueba de  $f_2$ .<sup>4,22</sup> Teniendo en cuenta lo anterior, no fue posible su cálculo entre el innovador y los multifuentes B y C.

La aplicación del método de modelo independiente incluyendo el cálculo de la eficiencia de la disolución y el área bajo la curva se utilizó para el producto de referencia, no así para los multifuentes B y C, ya que no tenían puntos suficientes, antes de que alcanzaran la disolución máxima, para establecer el modelo al que se ajustaba la cinética de liberación.

La eficiencia de la disolución (ED), es un parámetro que permite la comparación de varias formulaciones simultáneamente, y puede ser teóricamente relacionado con la curva de concentración plasmática vs. tiempo obtenida mediante técnicas de deconvolución de datos *in vivo*.<sup>21</sup>

En cuanto a los productos B y C, si bien cumplen con los estándares de calidad, el resultado de sus perfiles de disolución evidencia que son productos con velocidades de disolución superiores a la del producto de referencia, por lo cual no deberían ser considerados equivalentes farmacéuticos con el producto A. Además, estos multifuentes tampoco resultaron equivalentes en lo que respecta a la información acerca de las condiciones de almacenamiento que aparecían en rótulos y prospectos.

Estos resultados sugieren dudas sobre la funcionalidad biológica de los productos incluidos en este estudio, cuál podría ser su comportamiento *in vivo* y cuáles las consecuencias clínicas que se podrían presentar en una terapia con este principio activo, al emplear un producto u otro.

Teniendo en cuenta los resultados obtenidos en el presente estudio, se observan considerables diferencias entre los perfiles de disolución de los productos B y C, comparados con el producto de referencia. Se puede afirmar entonces, que ninguna de las formulaciones que contienen clorhidrato de propranolol 40 mg, disponibles en farmacias oficiales de la ciudad de Tegucigalpa, evaluadas en este estudio, deben ser consideradas equivalente farmacéutico. Los resultados del presente trabajo sugieren la necesidad de una mayor vigilancia a los medicamentos que se comercializan en el país con el fin de verificar el cumplimiento de los estándares de calidad.

## LITERATURA CITADA

1. Cotillo P. Atención Farmacéutica. Bases Farmacológicas. Del pozo O. Fondo editorial de la UNMSM. Lima, Perú. 2004, p.62-63.
2. Moreno M. Medicamentos genéricos. Requisitos para su comercialización. En: Tratado de Medicina Farmacéutica. Médica Panamericana. Madrid, España. 2010. p 533-546.
3. WHO. Multisource (generic) Pharmaceutical Products: Guidelines on Registration Requirements to Establish Interchangeability; 2015.
4. FDA-CDER. Guide for industry: Waiver of in vivo bioavailability and bioequivalence studies for immediate release solid oral dosage forms base don Biopharmaceutics Classification System. August. 2000. (Versión electrónica) Consultado Mayo 2016. Disponible en: <https://www.fda.gov/OHRMS/DOCKETS/98fr/3657gd3.pdf>

5. World Health Organization-WHO. Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Products: fortieth report. World Health Organization: Geneva; 2006: Annex 7 (WHO Technical Report Series, No. 937). 2006 (Versión electrónica) Consultado Mayo 2016. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s21898en/s21898en.pdf>
6. Bermúdez-Madriz J., Sáenz M., Muiser J, Acosta M. Sistema de Salud de Honduras. Rev Salud Pública de México. 2011, 53(2):209-219.
7. Alva-Plasencia P., Ruidias D., Quiliche J. Sánchez Y. Bioequivalencia in vitro de tabletas de propranolol 40 mg multifuentes e innovador. Revista Farmaciencia. 2013, 1(2): 28-34.
8. Meza K., Monteverde L., Juárez J. Intercambiabilidad de medicamentos multifuente en el Perú: Necesidad de establecer una directiva técnica. Rev Ciencia e Investigación. 2013, 16(2):64-67.
9. Ruiz R., Ávila R., González J. Propranolol y sus ésteres: detección y resolución enantiomérica. Revista Cubana de Farmacia. 1998, 32(2): 130-139.
10. Listado Nacional de Medicamentos Esenciales (LNME) revisión 2014-2015. La Gaceta Diario Oficial de la Republica de Honduras. mayo. 2015. Consultado en Mayo 2016. Disponible en: <http://www.salud.gob.hn/transparencia/archivos/regulacion/la%20gaceta/2015/gaceta%202015/mayo.pdf>
11. Volonté, M., Escales, M., Gorriti, C. Equivalencia farmacéutica de comprimidos conteniendo Clorhidrato de Propranolol. Rev Acta Farmacéutica Bonaerense. 2005, 24(4): 538-542.
12. Reglamento Técnico Centroamericano-RTCA. Productos farmacéuticos. Etiquetado de productos farmacéuticos para uso humano. (2011). Consultado: febrero, 2016. Disponible en: <http://www.mific.gob.ni/Portals/0/Documentos%20UGA/Gacetas%20a%C3%B1o%202015/G.%20No.%2010%20R.%20275%202011Etiquetado%20productos%20farmaceuticos%2011%2001%2002%2004.pdf>.
13. United States Pharmacopeia (USP). The oficial compendia of standards. 35th edition, National Formulary 30. 2012. p. 295, 456, 955-957, 1081, 4972.
14. Ponce D'León L., Jaramilo A. Estudio de bioequivalencia *in vitro* de cuatro productos de amoxicilina de mercado colombiano. Rev.Col.Cienc.Quím.Farm. 2004, 33(1), 70-76.
15. Aguilar A., Caamaño M., Martín F., Montejo M. Sección I: Proceso de liberación, velocidad de disolución. Capítulo 1: Parámetros modelísticos: comparación de perfiles. Biofarmacia y

Farmacocinética ejercicios y problemas resueltos. 1<sup>ra</sup> edición. Barcelona, España: Elsevier. 2008. p. 3 -18

16. Mayet C, Jung-Cook L, Mendoza A. et al. Estudio comparativo de perfiles de disolución de tabletas de albendazol del mercado nacional. Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas. 2008; 39(4): 4-8.
17. FDA-CDER. Guidance for Industry. Dissolution testing of immediate release solid oral dosage forms. usa Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER), 1997. Consultado en: mayo de 2016. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatory-Information/Guidances/ucm070237.pdf>.
18. Rudnic E., Schwartz J. Formas farmacéuticas orales sólidas. En: Remington Farmacia. Gennaro A. 20 Ed. Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires, Argentina. 2003, p. 1025-1026
19. Dash S, Narasimha M P, Nath L, Chowdhury P. Kinetic modeling on drug release from controlled drug delivery systems. Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research, 2010, 67(3), 217-223.
20. Ruiz M. Rubini A., Mandel J., Volonte M. Equivalencia farmacéutica de comprimidos conteniendo Naproxeno 500 mg. Lat. Am. J. Pharm. 2007; 26(4): 530-535.
21. Osorio M; Mercado J; Matiz G; León G. Estudio biofarmacéutico comparativo de tabletas de ácido acetilsalicílico disponibles en el mercado colombiano. Rev Cubana Farm. 2015; 49(4): 641-650.
22. Regulación 41/2005: Requerimientos de la demostración de intercambiabilidad terapéutica para el registro de productos farmacéuticos multiorigen. 2005. Consultado Enero 2017 Disponible en: [bv.fimlay.edu.cu/download.php?url=regulaciones/124413277728.doc](http://bv.fimlay.edu.cu/download.php?url=regulaciones/124413277728.doc).