

Equivalencia Farmacéutica de comprimidos conteniendo Clorhidrato de Propranolol

María G. VOLONTÉ*, María C. ESCALES & Carolina GORRITI

*Cátedra de Ensayo y Valoración de Medicamentos.
Facultad Ciencias Exactas (Universidad Nacional de La Plata).
Calles 47 y 115, (1900) La Plata, Provincia de Buenos Aires, Argentina*

RESUMEN. El clorhidrato de propranolol (ClPr) es un agente bloqueante β -adrenérgico no selectivo, utilizado principalmente en el tratamiento de la hipertensión, arritmias cardíacas y en angina de pecho y clasificada como de Riesgo Sanitario Intermedio en nuestro país. El objetivo del presente trabajo fue realizar un estudio comparativo de las cinco marcas existentes, de comprimidos conteniendo 40 mg de ClPr, con la finalidad de establecer equivalencia farmacéutica entre ellas. Se realizaron los siguientes ensayos: evaluación de rótulos y prospectos, descripción de los comprimidos, identidad y contenido de ClPr, uniformidad de unidades de dosificación, ensayo de disolución y perfiles de disolución. Se concluyó que no todas las especialidades medicinales conteniendo ClPr 40 mg, en su forma farmacéutica comprimidos, a la fecha del presente estudio, son equivalentes farmacéuticos.

SUMMARY. "Pharmaceutical Equivalence of Propranolol Hydrochloride Tablets". Propranolol Hydrochloride is a β -adrenergic blocker agent used to treat hypertension, cardiac arrhythmias and angina pectoris and it is classified as a medium risk drug in our country. The aim of this study was to compare the five products present in the argentine market containing ClPr 40 mg (tablets), looking to the pharmaceutical equivalence between them. The following tests were made: evaluation of packaging specifications, description of tablets, identification and quantification, uniformity of dosage units, dissolution test and dissolution profiles. We conclude that there is not pharmaceutical equivalence between all the studied products at the moment of the present study.

INTRODUCCIÓN

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 ¹.

Este trabajo es parte de un proyecto destinado a evaluar la equivalencia farmacéutica de aquellos medicamentos que, por sus implicancias farmacológicas y su alto consumo, requieren la determinación de esta equivalencia.

El Clorhidrato de Propranolol (ClPr) es un agente bloqueante β -adrenérgico no selectivo, utilizado en el tratamiento de la hipertensión, arritmias cardíacas, angina de pecho y en la profilaxis del infarto secundario agudo de miocardio. Está clasificada por la ANMAT como de Riesgo Sanitario Intermedio. Sería deseable garantizar, en el momento de la dispensación y administración, que los productos conteniendo

este principio activo sean, en primera instancia, equivalentes farmacéuticos y que posteriormente se demuestre también su equivalencia terapéutica. Por este motivo la hemos incluido en un listado de medicamentos, junto con la Carbamazepina ², Diazepam, Ranitidina, Furosemida y Metronidazol, para realizarle los estudios de equivalencia farmacéutica mencionados.

El objetivo de este trabajo fue determinar la Equivalencia Farmacéutica de todas las especialidades medicinales, en su forma farmacéutica comprimidos, que contienen 40 mg de ClPr, y que se encontraban disponibles en el mercado farmacéutico de nuestro país, en el momento del presente estudio.

MATERIALES Y METODOS

Sustancia de Referencia

ClPr (Figura 1) patrón de trabajo, de pureza 98,7 % sobre droga tal cual (sdte), origen: Instituto Nacional de Medicamentos (INAME)

PALABRAS CLAVE: Agente bloqueante β -adrenérgico, Clorhidrato de propranolol, Equivalentes farmacéuticos.

KEY WORDS: β -adrenergic blocker agent, Pharmaceutical equivalents, Propranolol hydrochloride.

* Autor a quien dirigir la correspondencia. E-mail: kv@biol.unlp.edu.ar

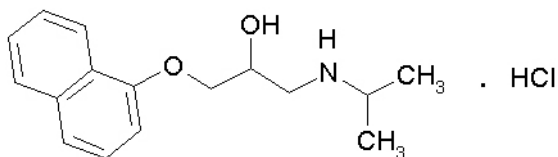


Figura 1. Fórmula estructural del Clorhidrato de Propranolol.

Reactivos

Acido Clorhídrico (1:100).

Muestras

De la información obtenida a través de las Bases de Datos del registro de aprobaciones de especialidades medicinales de ANMAT³, del Departamento de Inscripción de Productos de Consumo del Laboratorio Central de Salud Pública (Ministerio de Salud de la Pcia. de Bs. As.) y de las publicaciones que contienen los índices actualizados de especialidades medicinales de uso habitual, se listaron todos los productos conteniendo ClPr 40 mg, comprimidos, aprobados para su comercialización. La muestra en estudio consistió en tantos envases como fueran necesarios para realizar los ensayos de calidad programados, todos del mismo lote, de cada una de las marcas conteniendo ClPr disponibles en las farmacias oficinales y hospitalarias, donde fueron directamente adquiridas. Esta forma de toma de muestra establece una independencia con respecto al laboratorio productor y representan exactamente a los lotes de los productos que se encontraban disponibles para los pacientes, en el momento del estudio. Se analizaron comprimidos de las cinco marcas disponibles, todas ellas dentro de su período de validez, a las que se designó con letras A, B, C, etc. *

Método Analítico

Para cuantificar la droga en los diferentes ensayos se utilizó un método analítico de absorción al ultravioleta, a 290 nm, en medio de ácido clorhídrico (1:100), previamente desarrollado en nuestro laboratorio⁴. La determinación espectrofotométrica se realizó en un espectrofotómetro UV-Visible Shimadzu 1240 MINI, cuyas pruebas de calibración se realizaron de acuerdo al procedimiento establecido en la Farmacopea Británica (BP)⁵.

* Los resultados obtenidos fueron informados al Colegio de Farmacéuticos de la Provincia de Buenos Aires (Informe de la Beca de Iniciación de María Celeste Escalés), donde constan los nombres de los laboratorios y números de lote de los comprimidos analizados.

Validación del Método analítico

Se determinaron los siguientes parámetros de validación: linealidad, sensibilidad, precisión y selectividad, siguiendo lineamientos de la Farmacopea de Estados Unidos (USP)⁶ y de la Farmacopea Argentina (FA VII ed. Vol. 1)⁷.

El método analítico utilizado presentó una respuesta lineal evaluada a través de la curva de calibración obtenida con cinco niveles de concentración de ClPr patrón, en solución de ácido clorhídrico (1:100) : 9,99; 20,40; 24,97; 30,00 y 39,95 µg/mL. La sensibilidad fue evaluada por el valor de la pendiente de la curva de calibración.

La precisión del sistema se calculó como el coeficiente de variación (CV) de diez lecturas de la absorbancia a 290 nm y a tres niveles de concentración, de la sustancia de referencia disuelta en ácido clorhídrico (1:100). La selectividad se determinó para cada producto mediante el método que relaciona la señal, en nuestro caso absorbancia, a dos longitudes de onda, tanto para una solución de la sustancia de referencia como para una solución de la muestra. Se seleccionaron tres pares de longitudes de onda: 290-268; 290-270 y 290-300 nm.

Preparación de la Solución de Referencia

Se pesaron exactamente alrededor de 15 mg de patrón de trabajo de ClPr, se colocaron en un matraz de 25 ml y se disolvieron en 15 ml de ácido clorhídrico (1:100). Se sonicó durante un tiempo total de 10 minutos, homogeneizando manualmente a los 5 minutos. Cuando se alcanzó la temperatura ambiente se llevó a volumen con ácido clorhídrico (1:100). Se realizó una dilución de 1 ml en 25 ml con el mismo solvente, midiéndose la absorbancia a 290 nm.

Preparación de la muestra

Se pesaron y pulverizaron 10 comprimidos. Se pesó una cantidad de polvo equivalente a 15 mg de ClPr, se disolvió en un matraz de 25 ml con 15 ml de ácido clorhídrico (1:100). Se sonicó durante un tiempo total de 10 minutos, homogeneizándose manualmente a los 5 minutos. Cuando se alcanzó la temperatura ambiente se llevó a volumen con el mismo solvente. Se centrifugó una porción adecuada, durante 10 minutos a 2500 rpm. Se realizó una dilución de 1 ml del sobrenadante en 25 ml del solvente y se midió la absorbancia de la solución resultante a 290 nm. El procedimiento se realizó por triplicado.

Ensayos de Control de Calidad

Se realizaron los siguientes ensayos de cali-

dad para determinar si los productos estudiados cumplen con los estándares de calidad y por lo tanto pueden ser declarados equivalentes farmacéuticos: evaluación de rótulos y prospectos, descripción de los comprimidos, identidad del principio activo, contenido de principio activo, uniformidad de unidades de dosificación, ensayo de disolución y perfiles de disolución.

El estudio de la información contenida en rótulos y prospectos se realizó en base a las indicaciones de la OMS que considera que el concepto de intercambiabilidad es aplicable no solo a la forma farmacéutica sino también a las instrucciones de uso y a las especificaciones de conservación en los envases, sobre todo cuando las mismas son críticas para la estabilidad y fecha de vencimiento ⁸.

Para identificar el principio activo se utilizó la espectroscopia derivativa, comparando los espectros de la derivada primera de ClPr patrón y de cada una de las muestras ensayadas. Para este ensayo el equipo utilizado fue un Espectrofotómetro UV-VIS 160 Shimadzu.

Para cuantificar el ClPr en cada producto se utilizó el método analítico descrito. Las especificaciones respecto al contenido son: 92,5 a 107,5% de la cantidad declarada como ClPr (BP2003) y 90 a 110% (USP25)

La uniformidad de unidades de dosificación se realizó siguiendo las especificaciones de USP, en su Capítulo <905> utilizando el ensayo de Uniformidad de Contenido, debido a la dosis de ClPr en los productos ensayados. Los requisitos para que este ensayo se cumpla es que la cantidad de ClPr en cada uno de los comprimidos ensayados (n=10) deberá encontrarse en el rango de 85-115% del valor declarado y el CV ser menor ó igual a 6%.

Para el ensayo de disolución se siguieron los lineamientos de USP25, utilizando 1000 ml de ácido clorhídrico (1:100) como medio de disolución, aparato 1 (canastillo), 100 rpm y muestreando a los 30 minutos, debiéndose disolver no menos del 75% del valor declarado de ClPr (Q30). Se utilizó un equipo de disolución Sotax AT7 (Sotax AG, Basilea, Suiza).

El perfil de disolución se realizó en las mismas condiciones que el ensayo de disolución, retirándose alícuotas de 10 ml con reposición de medio fresco a igual temperatura, a los tiempos: 5, 10, 20, 30, 40, 50, y 60 minutos.

RESULTADOS

De la curva de calibración obtenida el intercepto con el eje de ordenadas fue de 0,0184 con un intervalo de confianza para un 95% de

probabilidad de $\pm 0,0049$ y la pendiente 0,0184 con un intervalo de $\pm 0,002$. El coeficiente de determinación, r^2 , fue de 0,9994. Para confirmar los resultados de la regresión se realizó un Análisis de Residuales, siendo la sumatoria de los mismos de $1,20 \times 10^{-14}$. Con la misma finalidad se realizó el Análisis del Factor Respuesta, es decir de la relación entre la señal, absorbancia, y la concentración, que en función de la misma se mantuvo constante a lo largo del rango de concentración de trabajo.

Los valores obtenidos al evaluar la precisión fueron 0,24% para la concentración de 20,40 $\mu\text{g/ml}$, 0,36% para 24,97 $\mu\text{g/ml}$ y 0,46% para 30,00 $\mu\text{g/ml}$.

Respecto a la selectividad los resultados obtenidos, no muestran diferencias significativas por lo cual consideramos que no existen sustancias extrañas que interfieran con la absorbancia del ClPr y por lo tanto el método es selectivo respecto a los excipientes e impurezas que pudieran estar presentes, para cada producto analizado.

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, figuran en la Tabla 1.

Los resultados obtenidos del ensayo de identidad, luego de superponer los espectros de la derivada primera de una solución en ácido clorhídrico (1:100) de la sustancia de referencia y de una solución de la muestra, nos indican que todos los productos cumplen con este ensayo.

Los resultados del resto de los ensayos de calidad figuran en la Tablas 2 y 3 y en la Figura 2.

DISCUSIÓN

En relación a la conservación de los comprimidos de ClPr, consideramos que la indicación correcta debería ser "entre 15-30 °C, protegido de la humedad y de la luz". Los resultados del análisis realizado sobre rótulos y prospectos al respecto, nos demuestran que existen dos productos conteniendo ClPr que no son equivalentes al resto, ya que en uno de ellos (B) solo indican "conservar a temperatura ambiente" y en el producto D, "conservar en sitio seco a temperatura menor a 30 °C", mientras que en el resto de los productos la información es completa respecto a temperatura, luz y humedad. Por otra parte en dos productos (A y C) no es coincidente la información brindada en la caja con la del prospecto. Sería deseable lograr una unificación de criterios en este sentido lo cual no crearía incertidumbre, ni en los farmacéuticos oficiales u

MUESTRA	DESCRIPCIÓN DE LOS COMPRIMIDOS	CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO ⁽¹⁾
A	No recubiertos, blancos, redondos, bicóncavos, sin ranurar.	<i>Caja:</i> Conservar por debajo de 25 °C. Proteger de la luz y la humedad. <i>Prospecto:</i> no específica.
B	No recubiertos, blancos, bioctogonales, biplanos, de bordes fascetados, unirranurados.	Conservar a temperatura ambiente
C	No recubiertos, blancos, redondos, biplanos, unirranurados.	<i>Caja:</i> no específica. <i>Prospecto:</i> Conservar a temperatura ambiente (entre 15 y 30 °C), protegido de la luz y la humedad
D	No recubiertos, blancos, redondos, biplanos, unirranurados, de bordes fascetados.	Conservar en sitio seco a temperatura menor a 30 °C.
E	No recubiertos, blancos, redondos, bicóncavos, ranura en forma de cuña, con el logo en bajo relieve en su reverso.	Conservar en lugar fresco y seco. Almacenar al abrigo de la luz.

Tabla 1. Descripción de los comprimidos e información sobre las condiciones de almacenamiento de los productos. ⁽¹⁾ Salvo indicación, las recomendaciones indicadas son iguales en el envase secundario (*caja*) como en el prospecto.

MUESTRA	MUESTRA CONTENIDO DE ClPr (%SVD ± CV) ⁽¹⁾ (n=3)	UNIFORMIDAD DE UNIDADES DE DOSIFICACIÓN	
		RANGO (%SVD)	CV ⁽²⁾
A	99,1 ± 0,3 ^a	99,6 - 104,9 ^b	1,6
B	106,5 ± 1,0	98,2 - 106,0	2,5
C	94,8 ± 1,4	91,8 - 94,6	0,9
D	101,0 ± 0,3	96,0 - 103,5	2,5
E	99,3 ± 0,6	93,4 ± 105,2	3,4

Tabla 2. Resultados del contenido de ClPr y del ensayo de uniformidad, de unidades de dosificación. ¹ Porcentaje sobre valor declarado ± coeficiente de variación, ² CV del valor medio para n=10; ^a 92,5%-107,5% SVD (BP) y 90%-110% SVD (USP); ^b 85%-115% SVD y CV ≤ 6%.

MUESTRA	% DISUELTO A LOS 30 MINUTOS					
	COMPRIMIDO N°					
	1	2	3	4	5	6
A	99,0	98,4	97,0	98,8	98,2	99,7
	69,6	73,8	72,0	75,7	73,5	72,8
B	70,7	71,2	70,2	69,3	67,0	71,3
	72,9	67,4	75,4	74,2	73,1	75,9
	71,4	79,0	79,0	72,9	81,6	70,7
C	95,2	95,5	95,8	93,8	95,6	94,6
D	98,5	94,0	93,2	97,4	100,6	95,8
E	94,7	97,6	90,7	98,6	98,3	101,3

Tabla 3. Test de disolución.

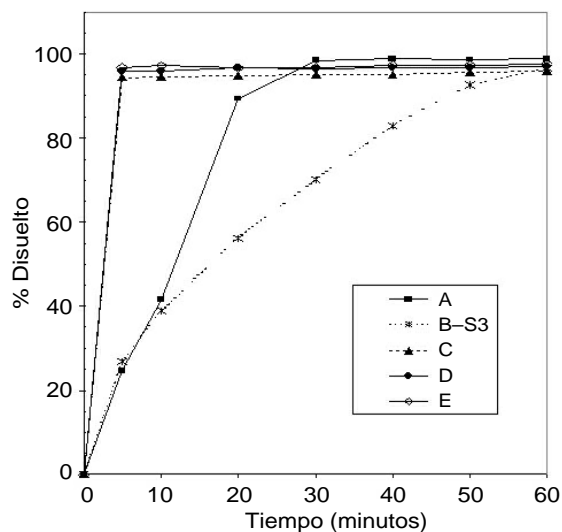


Figura 2. Perfiles de Disolución de los productos analizados

hospitalarios, ni en los pacientes, respecto de cómo almacenar el producto.

En cuanto a los estándares de calidad, en nuestro estudio se comprobó que no todos los productos cumplen con los mismos, ya que los comprimidos B no cumplen con el Ensayo de Disolución (en sus etapas S1, S2 y S3) y en los perfiles de disolución se pone de manifiesto un perfil marcadamente más bajo que los restantes, lo mismo podemos observar respecto al producto A, si bien luego de los 20 min iguala su comportamiento con los productos C, D y E. Realizamos una comparación de los perfiles de disolución, con los productos que muestran perfiles visualmente muy distintos, mediante una aproximación matemática utilizando un modelo independiente del proceso de disolución⁹. Este modelo establece el cálculo de un factor de similitud (f_2) cuyo valor puede estar comprendido entre 100, para curvas superponibles y 0, si bien desde un punto de vista práctico, un valor entre 50 y 100 puede ser considerado indicativo de similitud de curvas. En el caso de la comparación de los perfiles del producto B con el producto E, seleccionado como uno de los que presenta un perfil de disolución más alto, el valor de f_2 fue de 20,25 y entre el producto A y E de 23,07 ambos valores muy por debajo de 50. Si tenemos en cuenta que la OMS en un documento reciente¹⁰ expresa que en determinados casos la comparación de los perfiles de disolución in vitro pueden ser usados para evaluar bioequivalencia, en el nuestro, si bien deberíamos previamente ensayar la disolución en otros medios con distintos valores de pH, podríamos inferir en principio, que tanto el producto B como el A

no nos asegurarían una correcta biodisponibilidad una vez administrados a los pacientes.

CONCLUSIONES

En función de los resultados obtenidos se concluyó que no todas las especialidades medicinales conteniendo CIPr 40 mg, en su forma farmacéutica comprimidos, existentes en el mercado argentino a la fecha del presente estudio, son equivalentes farmacéuticos. Mientras que los productos C, D y E pueden ser considerados Equivalentes Farmacéuticos, otorgándole al farmacéutico mayor seguridad en el momento de intercambiar un producto con otro, no podemos considerar igual al producto B. En cuanto al producto A, si bien cumple con los estándares de calidad, el resultado de su perfil de disolución nos evidencia que es un producto con una velocidad de disolución no similar a los demás, por lo cual tampoco debería ser considerado Equivalente Farmacéutico con aquellos.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. ANMAT (2002) Boletín para Profesionales Vol. X (Nos. 3-4).
2. Volonté M.G., Viñas M.A., Buschiazzi P., Pierante M.V., Escales M.C. & Gorriti C. (2004) *Acta Farm. Bonaerense* 23: 391-7.
3. Bases de Datos del registro de aprobaciones de especialidades medicinales de ANMAT. Disponible en: URL: <http://www.anmat.gov.ar>
4. Volonté, M.G. (1997) Tesis Doctoral: "Control Biofarmacéutico de comprimidos. Ensayos in vitro-in vivo" Facultad de Ciencias Exactas (UNLP).
5. British Pharmacopoeia (2003) Appendix IIB: *Ultra-violet and Visible spectrophotometry*, (Versión en CD-ROM). British Pharmacopoeia Commission.
6. USP23/NF18 (1995) *Validation of Compendial Methods*, United States Pharmacopoeial Convention págs. 1982-4.
7. Farmacopea Argentina VII ed. Vol. 1 (2003) <1130> Validación de Métodos Analíticos pág. 403.
8. World Health Organization (1997) *Quality Assurance of Pharmaceuticals. Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability*, pág. 97, Ginebra.
9. Domenech Berrozpe J., J.Martínez Lanao & J.M. Plá Delfina (1998) "Biofarmacia y Farmacocinética" Vol. II, Ed. Síntesis S.A., Madrid, págs. 271-2.
10. World Health Organization (2004) *Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability*. Draft for revision. Génova, pág. 21.