

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA  
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

EVALUACIÓN DEL IMPACTO DE RESULTADOS S2 EN LAS  
PRUEBAS DE DISOLUCIÓN FARMACOPEICA DE FÁRMACOS  
MULTIORIGEN PRESENTES EN LA LISTA DE MEDICAMENTOS  
PRIORIZADOS Y QUE DEBEN DEMOSTRAR EQUIVALENCIA  
TERAPÉUTICA *IN VITRO*.

Tesis sometida a la consideración de la Comisión del Programa de  
Estudios de Posgrado en Farmacia para optar al grado y título de  
Maestría Académica en Análisis y Control de Calidad de  
Medicamentos

ESTEBAN CASTIGLIONI BARRANTES

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

2019

# Dedicatoria

*“El secreto de mi éxito, fue rodearme de personas mejores que yo”*

*Andrew Carnegie*

Le agradezco infinitamente a mis **papás** por siempre apoyarme y creer en mí, a mis **queridos suegros** que en cada noche de clases me regalaron cafecito y cuidaron de mi familia mientras estaba en la universidad. Al mi tutor, el Dr. **Nils Arguedas** por sus consejos, su paciencia, sus jalones de orejas y su tiempo; al queridísimo profesor Ing. **Marco Alvarado**, quien me regaló una muestra estadísticamente representativa de todo su gran conocimiento, apoyo y consejo (gracias profe!); Al Dr. **Omar Moya**, quien con su conocimiento, visión estratégica y talento supo encontrar una investigación que le brindara un aporte a la seguridad social; a la Dra. **Anabelle Bolaños** y Dra. **Lorena Fuentes Carrillo**, quienes siendo las directoras del Laboratorio de Normas y Calidad de Medicamentos, creyeron en esta investigación y me permitieron desarrollarla en el LNCM.

En general, quiero agradecerles a todos aquellos actores que han participado de una u otra forma en esta investigación, pues aportaron el recurso más valioso de la vida, *el tiempo*. Pero principalmente, le dedico la culminación de este proyecto de investigación a mis dos motores de vida, a ese par de personitas pequeñas físicamente, pero con el corazón más grande que conozco; quienes con su amor, apoyo y dedicación han sacrificado el doble de tiempo que he invertido en esta investigación. Esta maestría va por la mujer de mi vida, mi esposa **Iria María Briceño Yock** y por mi pequeñito **Luca A. Castiglioni Briceño**; pues sin su motivación, apoyo, amor y paciencia, nunca hubiera terminado.

¡Gracias mis chinos, esto va por ustedes!

“Esta tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Farmacia de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Maestría Académica en Análisis y Control de Calidad de Medicamentos”

---

M.Sc. Juan Jose Mora Román  
**Representante del Decano  
Sistema de Estudios de Posgrado**

---

M.Sc. Nils Ramirez Arguedas  
**Director de Tesis**

---

M.Sc. Marco Alvarado Peña  
**Asesor**

---

M.Sc. Omar Moya Vásquez  
**Asesor**

---

M.Sc. Gustavo Carazo Berrocal  
**Representante del Director Programa de Posgrado en Farmacia**

---

Esteban Castiglioni Barrantes  
**Candidato**

# CONTENIDO

CONTENIDO .....	iii
RESUMEN .....	viii
LISTA DE TABLAS .....	ix
LISTA DE FIGURAS .....	xiii
LISTA DE ECUACIONES.....	xv
GLOSARIO Y ABREVIATURAS .....	xvi
CAPITULO I. INTRODUCCIÓN .....	2
CAPITULO II. MARCO TEÓRICO .....	6
2.1    Generalidades sobre los fármacos .....	6
2.2    Farmacocinética del medicamento sólido por vía oral.....	6
2.2.1    Proceso de disolución .....	7
2.2.2    Permeabilidad de los fármacos .....	10
2.3    Bioequivalencia y biodisponibilidad .....	11
2.4    Equivalentes Farmacéuticos y Equivalentes Terapéuticos .....	12
2.4.1    Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB).....	13
2.4.2    Bioexención y criterios para aplicación.....	14
2.5    Ensayos <i>in vitro</i> .....	16
2.5.1    Ensayo de disolución (prueba farmacopeica).....	16
2.5.2    Perfiles de disolución comparativa (PDC). .....	16
2.6    Gráficos de control estadístico .....	20

2.6.1	La variación.....	20
2.6.2	Fundamentos estadísticos.....	21
2.6.3	Control estadístico de procesos (CEP) .....	23
2.6.4	Gráficos de control estadístico .....	23
2.6.5	Gráficos de control estadístico y su posible aplicación para en los perfiles de disolución comparativos.....	30
2.7	Generalidades de validación de procedimientos analíticos.....	31
2.7.1	Linealidad e intervalo.....	32
2.7.2	Precisión.....	34
2.7.3	Exactitud.....	35
2.7.4	Límite de detección (LD) .....	35
2.7.5	Límite de cuantificación (LC) .....	36
2.7.6	Especificidad.....	37
CAPITULO III. OBJETIVO E HIPÓTESIS .....		38
3.1	Objetivo Principal .....	38
3.2	Objetivos Específicos .....	38
3.3	Hipótesis .....	38
CAPÍTULO IV. MARCO METODOLÓGICO .....		39
4.1	Criterios de selección para el medicamento por analizar.....	39
4.2	Validación del procedimiento analítico .....	40
4.2.1	Insumos utilizados .....	41
4.2.2	Preparación de soluciones y medios.....	42
4.2.3	Validación del sistema.....	42
4.2.4	Validación del método. ....	46
4.3	Caracterización de los lotes por analizar. ....	51

4.4	Perfiles de disolución comparativo (PDC).....	51
4.4.1	Criterios de evaluación.....	52
4.5	Evaluación de correlación entre ensayo de disolución y PDC.....	53
4.6	Identificación de tendencias en la gráfica de control estadístico. ....	53
CAPÍTULO V. RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....		54
5.1	Criterios de selección para el medicamento por analizar.....	54
5.1.1	Histórico de resultados analíticos para la prueba de disolución.....	54
5.1.2	Selección del medicamento por analizar .....	58
5.2	Validación del procedimiento analítico .....	59
5.2.1	Validación del sistema.....	59
5.2.2	Validación del método .....	64
5.3	Caracterización del lote de referencia y lotes multiorigen utilizados en la investigación	68
5.4	Perfiles de disolución comparativo (PDC).....	70
5.5	Evaluación de correlación entre ensayo de disolución y PDC.....	73
5.6	Identificación de tendencias en la gráfica de control estadístico .....	76
CAPITULO VI. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES .....		77
6.1.	Conclusiones .....	77
6.2.	Recomendaciones .....	78
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....		79
Anexo 1. Propuesta del procedimiento operativo estándar de gestión de perfiles de disolución comparativos en el Laboratorio de Normas y Calidad de Medicamentos.....		85
Anexo 2. Lista de medicamentos obtenida según los criterios de selección del medicamento por analizar para la metodología .....		93
Anexo 3. Factores para la elaboración de gráficas de control. ....		96

Anexo 4. Historial de los resultados analíticos de la prueba de disolución para los posibles candidatos de producto a analizar.....	97
Anexo 5. Generalidades sobre el Irbesartán .....	101
1. Mecanismo de acción .....	102
2. Farmacocinética .....	103
3. Indicaciones	104
4. Contraindicaciones .....	105
5.7 Embarazo .....	105
5.8 Lactancia .....	105
5.9 Fertilidad .....	105
5. Interacciones	106
6. Efectos adversos .....	106
7. Sobredosificación y toxicología .....	107
Anexo 6. Validación del sistema .....	108
1. Linealidad e intervalo.....	109
• Homocedasticidad .....	110
• El análisis de varianza de la regresión lineal .....	110
2. Repetibilidad del sistema .....	112
3. Precisión intermedia .....	113
4. Influencia del filtro .....	114
5. Límite de detección (LOD) y Límite de cuantificación (LOQ).....	116
5.9.2 Límite de detección.....	116
5.9.3 Límite de cuantificación .....	116
Anexo 7. Validación del método.....	117
1. Linealidad del método por adición de estándar .....	119

5.9.4	Homocedasticidad .....	120
5.9.5	El análisis de varianza de la regresión lineal.....	121
2.	Exactitud del método por adición del estándar .....	123
3.	Precisión del método.....	124
a.	Repetibilidad del sistema.....	124
b.	Precisión intermedia.....	124
4.	Especificidad .....	126
Anexo 8.	Criterios de aceptación para pruebas de ensayo farmacopeico (USP41-NF36). .....	127
Anexo 9.	Perfil de disolución comparativo.....	129



## RESUMEN

De acuerdo con el Instituto Nacional de Estadística y Censo (INEC), el grupo poblacional de adultos mayores en Costa Rica triplicará la cantidad que tenemos hoy en día para el 2050, los cuales se asocian con una incidencia de enfermedades crónicas o propias de edades avanzadas con un predominio de las enfermedades de tipo crónico, degenerativas y en algunos casos discapacitantes (las cuales poseen tratamientos farmacológicos asociados). Lo anterior, genera la necesidad del establecimiento de estrategias eficientes de adquisición, evaluación y abastecimiento de medicamentos que demuestren calidad, eficacia y seguridad a los asegurados costarricenses.

Esta investigación, propone evaluar si la variabilidad de los resultados de la prueba farmacopeica, ensayo de disolución de rutina en lotes específicos de medicamentos presentes en la lista de medicamentos priorizados por el Ministerio de Salud de Costa Rica (los cuales se adquieren y distribuyen en la Caja Costarricense de Seguro Social, CCSS), tienen impacto en la similitud de los perfiles de disolución comparativos para la toma de decisiones.

De esta forma, se lleva a cabo un método de selección del medicamento entre los medicamentos disponibles en la CCSS (con condiciones idóneas para evaluar la hipótesis), para lo cual se concluye que los lotes 548509, 548523 y 548519 de Irbesartán de laboratorio C son los indicados, debido a que se identificaron como grupos muestrales fuera de control estadístico (a pesar de ser lotes conformes para las pruebas farmacopeicas de rutina). Posteriormente se realiza la validación del sistema y método, obteniendo que ambos son conformes en precisión y exactitud para ejecutar los perfiles de disolución comparativos con el producto de referencia nacional. Para los tres lotes, se obtuvo valores de  $f_1$  inferiores a 10 y valores de  $f_2$  superiores a 50 (siendo que en todos los casos que se cumple la equivalencia terapéutica *in vitro*).

Por último, se procedió a correlacionar los valores de Q con los valores de  $f_1$  y  $f_2$  de cada lote, con lo que se concluye que el modelo propuesto de alerta por medio de la asociación de las gráficas de control estadístico con los perfiles de disolución comparativo confirma que entre mayor sea el valor de Q obtenido al evaluar un lote mediante el ensayo de disolución; menor será su factor de diferencia ( $f_1$ ) y mayor el de similitud ( $f_2$ ) en un perfil de disolución comparativo, aunque cumplan similitud. Sin embargo, con los datos obtenidos para lotes conformes en etapa S<sub>2</sub> del ensayo de disolución, no se puede identificar el valor de Q experimental que pueda estar asociado con un valor  $f_1$  y  $f_2$ , que demuestren que dicho lote no sea equivalente terapéutico *in vitro* en comparación con el producto de referencia.

## LISTA DE TABLAS

Tabla 1	Parámetros de desempeño de los procedimientos analíticos fisicoquímicos.....	32
Tabla 2.	Diluciones del estándar para elaborar la curva de calibración.....	42
Tabla 3.	Diluciones de la preparación de valoración con adición de solución madre estándar, para elaborar la curva de calibración .....	47
Tabla 4.	Diluciones de la preparación de valoración con adición de solución madre estándar, para elaborar la curva de calibración .....	48
Tabla 5	Resultados obtenidos en la precisión intermedia del sistema, expresados en error relativo por cien (ER%), para las diluciones de Irbesartán a 60 µg/mL, 100 µg/mL y 160 µg/mL.....	61
Tabla 6	Resultados obtenidos en la precisión intermedia del sistema, expresados en error relativo por cien (ER%), para las diluciones de Irbesartán a 60 µg/mL, 100 µg/mL y 160 µg/mL.; durante 5 días.....	62
Tabla 7	Promedio y desviación estándar de las lecturas obtenidas antes y después de utilizar el filtro de 0,45 µm en una solución de 120 µg/mL.....	63
Tabla 8	Porcentaje de recuperación obtenidos en las diluciones de concentraciones de Irbesartán a 80 µg/mL, 120 µg/mL y 200 µg/mL mediante adición del estándar por triplicado, en el mismo día .....	66
Tabla 9	Resumen de las DSR% obtenidas en la repetibilidad del método por adición del estándar por triplicado. ....	67
Tabla 10	Resumen de las DSR% obtenidas en la precisión intermedia del método por adición del estándar de Irbesartán, durante dos días por triplicado .....	67
Tabla 11	Resultados analíticos para los lotes utilizados en esta investigación para los ensayos de Valoración, Disolución y Uniformidad de Unidades de Dosificación (por variación de peso), según la USP38-NF33.....	69
Tabla 12.	Valores obtenidos de $f_1$ y $f_2$ en los lotes 548501, 548509 y 548523; de Irbesartán de Laboratorio C .....	72
Tabla 13	Resultados obtenidos de $f_1$ y $f_2$ , en los perfiles de disolución comparativos y el valor de Q para la prueba de disolución, por lote .....	73

Tabla 14	Lista de medicamentos adquiridos por la CCSS que deben de demostrar intercambiabilidad con el innovador. ....	93
Tabla 15	Factores para los límites de control y línea central, asociados con los gráficos de control para promedios, desviaciones estándar y rangos .....	96
Tabla 16.	Porcentaje de disolución por tableta en los últimos 20 lotes analizados de Fluoxetina 20 mg de Laboratorio B, en el LNCM.....	98
Tabla 17.	Porcentaje de disolución por tableta en los últimos 20 lotes analizados de Atenolol 50 mg de Laboratorio A, en el LNCM.....	99
Tabla 18.	Porcentaje de disolución por tableta en los últimos 20 lotes analizados de Irbesartán 150 mg de Laboratorio C, en el LNCM.....	100
Tabla 19.	Solubilidad saturada de Irbesartán ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ ), a diferentes pH .....	103
Tabla 20.	Datos obtenidos a partir de las lecturas de linealidad del sistema de Irbesartán.....	109
Tabla 21.	Análisis de varianzas de un factor para las tres curvas obtenidas en las lecturas de linealidad en la validación del sistema de Irbesartán .....	110
Tabla 22.	Datos obtenidos a partir de las lecturas de linealidad del sistema para el Irbesartán ..	111
Tabla 23.	Absorbancias (UA) obtenidas en las diluciones con concentraciones de Irbesartán a 60 $\mu\text{g}/\text{mL}$ , 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ y 160 $\mu\text{g}/\text{mL}$ por triplicado en el mismo día .....	112
Tabla 24.	Total de absorbancias (UA) obtenidas en las diluciones de Irbesartán a concentraciones de 60 $\mu\text{g}/\text{mL}$ , 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ y 160 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ; durante 5 días.....	113
Tabla 25.	Promedios de absorbancias (UA), porcentaje de error relativo, temperaturas y pH del medio diarios obtenidos en las diluciones de Irbesartán con concentraciones de 60 $\mu\text{g}/\text{mL}$ , 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ y 160 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ; durante 5 días.....	113
Tabla 26.	Comparación de las lecturas obtenidas antes y después de utilizar el filtro de 0,45 $\mu\text{m}$ en una solución de Irbesartán a 120 $\mu\text{g}/\text{mL}$ .....	114
Tabla 27.	Prueba F para varianzas de dos muestras para las mediciones de absorbancia de una solución de Irbesartán a 120 $\mu\text{g}/\text{mL}$ .....	115
Tabla 28.	Prueba t para dos muestras suponiendo varianzas iguales para las mediciones de absorbancia de una solución de Irbesartán a 120 $\mu\text{g}/\text{mL}$ .....	115

Tabla 29. Preparación de la curva de calibración por adición de estándar para evaluar la linealidad del método .....	118
Tabla 30. Datos obtenidos a partir de las lecturas de linealidad del método .....	119
Tabla 31. Análisis de varianzas de un factor para las tres curvas obtenidas en las lecturas de linealidad en la validación del método .....	120
Tabla 32. Datos obtenidos a partir de las lecturas de linealidad del método .....	121
Tabla 33. Absorbancias (UA) obtenidas en las diluciones de concentraciones de 80 µg/mL, 120 µg/mL y 200 µg/mL mediante adición del estándar por triplicado en el mismo día.....	123
Tabla 34. Porcentaje de recuperación (%R) obtenidos en las diluciones con concentraciones de 60 µg/mL, 100 µg/mL y 160 µg/mL por triplicado en el mismo día .....	124
Tabla 35. Porcentaje de recuperación (%R) obtenidos durante la evaluación de precisión intermedia para el método en diluciones con concentraciones de 80 µg/mL, 120 µg/mL y 160 µg/mL; durante 2 días.....	124
Tabla 36. Prueba t para medias de dos muestras emparejadas para los porcentajes de recuperación (%R) obtenidos durante la evaluación de precisión intermedia para el método en diluciones con concentraciones de 80 µg/mL, 120 µg/mL y 160 µg/mL; durante 2 días .....	125
Tabla 37 Lecturas de tres madres distintas preparadas con placebo (matriz equivalente a un comprimido de Irbesartán de 150 mg, sin el Principio Activo); junto con las lecturas de la curva del estándar del día y los cálculos de la linealidad.....	126
Tabla 38 Descripción de los criterios de aceptación aplicados para los ensayos de valoración promedio, disolución y uniformidad de unidades de dosificación (por variación de peso), según la USP41-NF36.....	128
Tabla 39 Porcentaje disuelto del medicamento de referencia por tiempo, con respecto al etiquetado en medio Fosfatos pH 6,8, por tableta.....	130
Tabla 40 Porcentaje disuelto del medicamento multiorigen (Irbesartán 150 mg de Laboratorio C, lote 548501) por tiempo, con respecto al etiquetado en medio Fosfatos pH 6,8, por tableta .....	131
Tabla 41 Porcentaje disuelto del medicamento multiorigen (Irbesartán 150 mg de Laboratorio C, lote 548509) por tiempo, con respecto al etiquetado en medio Fosfatos pH 6,8, por tableta .....	131

Tabla 42 Porcentaje disuelto del medicamento multiorigen (Irbesartán 150 mg de Laboratorio C, lote 548523) por tiempo, con respecto al etiquetado en medio Fosfatos pH 6,8, por tableta .....	132
Tabla 43 Calculo f1 y f2 para el lote 548501 (LNCN-ID-1418-2016) en el medio de solución amortiguadora de fosfatos pH 6,8.....	132
Tabla 45 Calculo f1 y f2 para el lote 548509 (LNCM-ID-1419-2016) en el medio de solución amortiguadora de fosfatos pH 6,8.....	134
Tabla 46 Calculo f1 y f2 para el lote 548523 (LNCM-ID-1420-2016) en el medio de solución amortiguadora de fosfatos pH 6,8.....	135

## LISTA DE FIGURAS

<i>Figura 1.</i> Proyección de la distribución de la población costarricense para el año 2015 en comparación con la proyección asociada al año 2050. Adaptado de Instituto Nacional de Estadística y Censos [INEC], 2014 .....	3
Figura 2. Proceso de disolución de formas sólidas. Adaptado de Lee et al, 2008. ....	7
Figura 3. Diagrama de los principales mecanismos de permeabilidad a través de la membrana celular. (a) difusión pasiva; (b) transporte activo; (c) endocitosis; (d) efusión y (e) transporte paracelular. Adaptado de Kerns and Di, 2008.....	10
Figura 4. Esquema del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB) y su posible elección para la bioexención. Adaptado de (Amidon et al. 1995; WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations 2005).....	15
Figura 5. Función de densidad de probabilidad normal Control Estadístico de Procesos .....	22
Figura 6. Ejemplo de gráfico de control. ....	24
Figura 7. Esquema de las zonas de acción para los datos de las medias. ....	27
Figura 8. Diagrama de selección del medicamento por analizar.....	40
<i>Figura 9.</i> Gráfica Xbarra-R que demuestra los resultados del porcentaje de producto disuelto según el etiquetado (Q) de diversos lotes de Fluoxetina HCl 20 mg de Laboratorio B.....	55
Figura 10. Gráfica Xbarra-R que demuestra el porcentaje de producto disuelto según el etiquetado (Q) de diversos lotes de Atenolol 50 mg de Laboratorios A.....	56
<i>Figura 11.</i> Gráfica Xbarra-R que demuestra el porcentaje de producto disuelto según el etiquetado (Q) de diversos lotes de Irbesartán 150 mg de Laboratorio C.....	58
<i>Figura 12.</i> Curva de calibración resultado en la evaluación de la linealidad del sistema, para un intervalo de concentración de irbesartán entre 40 a 200 $\mu\text{g}/\text{mL}$ .....	60
Figura 13. Estudio de residuales de la linealidad de la validación del sistema del método analítico de Irbesartán, para un intervalo de concentración de Irbesartán entre 40 a 200 $\mu\text{g}/\text{mL}$ . ....	61
<i>Figura 14.</i> Curva de calibración para la evaluación de la linealidad del método, por adición de estándar de irbesartán.....	64

<i>Figura 15.</i> Estudio de residuales para la validación del método .....	65
<i>Figura 16.</i> Curva comparativa de los perfiles de disolución de Irbesartán de Laboratorios C con respecto al producto de referencia. ....	71
<i>Figura 17.</i> Informe resumen de la correlación entre los valores $f_1$ y $Q$ , para los lotes multiorigen analizados en el perfil de disolución comparativo.....	74
<i>Figura 18.</i> Informe resumen de la correlación entre los valores $f_2$ y $Q$ , para los lotes multiorigen analizados en el perfil de disolución comparativo.....	75
<i>Figura 19.</i> <i>Estructura molecular del Irbesartán</i> .....	102
<i>Figura 20.</i> Farmacocinética del Irbesartán. Adaptado de (Anon 2014; Lexi-Comp 2014).....	104
<i>Figura 21.</i> Residuales de las concentraciones calculadas vs. concentraciones reales.....	121

## LISTA DE ECUACIONES

Ecuación 1. Noyes-Whitney.....	8
Ecuación 2. Factor de diferencia, $f_1$ .....	18
Ecuación 3. Factor de similitud, $f_2$ .....	18
Ecuación 4. Límite central .....	26
Ecuación 5. Límite superior .....	26
Ecuación 6. Límite inferior.....	26
Ecuación 7. Estimación de $\sigma$ .....	27
Ecuación 8. Límite central superior .....	28
Ecuación 9. Límite central inferior .....	28
Ecuación 10. Límite de detección .....	35
Ecuación 11. Límite de detección mediante regresión lineal.....	36
Ecuación 12. Límite de cuantificación.....	36
Ecuación 13 Límite de cuantificación mediante regresión lineal .....	36
Ecuación 14. Porcentaje de interferencia de otras señales .....	51
Ecuación 15. Cálculo de %Q, según la USP38-NF33.....	52



## GLOSARIO Y ABREVIATURAS

- **Autoridad sanitaria:** Entidad facultada legalmente que tiene la responsabilidad de regular sobre la calidad, seguridad y eficacia del medicamento en cada país. Esto incluye la revisión de los estudios, la revisión de las conclusiones de los estudios, la definición de qué laboratorios pueden hacer estudios de bioequivalencia y la realización de inspecciones y auditorías.
- **Bioequivalencia:** Relación entre dos productos farmacéuticos que son equivalentes farmacéuticos y cuya biodisponibilidad en términos de tasa y grado, después de ser administrados a la misma dosis molar, bajo las mismas condiciones, son similares a tal grado, que sus efectos serían esencialmente los mismos.
- **Buenas prácticas clínicas:** Normativa que debe regir para el diseño, dirección, realización, cumplimiento, monitoreo, auditoría, registro, análisis e información de ensayos clínicos que asegura que los datos y resultados obtenidos son correctos y confiables y que se protegen los derechos, la integridad y confidencialidad de los medicamentos del ensayo.
- **Buenas prácticas de laboratorio (BPL):** Conjunto de reglas, procedimientos operativos y prácticas estandarizadas adecuadas para garantizar que los datos generados por el laboratorio sean reproducibles, íntegros y de calidad.
- **Criterios de aceptación para un resultado analítico:** Indicadores predefinidos y documentados mediante los cuales un resultado se considera que está dentro de los límites o que excede los límites indicados en la especificación.
- **DSR:** Se refiere a las siglas en inglés de Desviación Estándar Relativa (en este idioma por los informes arrojados por las herramientas estadísticas utilizadas).
- **Equivalencia terapéutica:** Condición que se da entre dos productos farmacéuticos cuando son equivalentes farmacéuticos y después de la administración en la misma dosis molar, sus efectos con respecto a la eficacia y la seguridad serán esencialmente los mismos, cuando es administrado a los pacientes por la misma vía y bajo las condiciones especificadas en el etiquetado.
- **Equivalente farmacéutico:** Medicamento que contiene cantidades idénticas de uno o varios principios activos del producto al que es equivalente, en idéntica forma farmacéutica, cumpliendo con estándares similares o comparables y es administrado por

la misma vía, pero no necesariamente tiene los mismos excipientes ni el mismo proceso de fabricación.

- **Equivalente terapéutico:** Equivalente farmacéutico que debe producir los mismos efectos clínicos y poseer el mismo perfil de seguridad que el producto al que es equivalente, cuando se administra según las condiciones especificadas en su rotulación.
- **LNCM:** Laboratorio de Normas y Calidad de Medicamentos
- **Listado oficial acumulado de principios activos priorizados:** Documento emitido por el Ministerio de Salud de Costa Rica en el que siguiendo criterios de riesgo sanitario, se indican los principios activos de medicamentos multiorigen que deben cumplir con pruebas de Equivalencia Terapéutica respecto al Producto de Referencia oficial, según el orden de las publicaciones oficiales realizadas marco regulatorio y de aplicación.
- **Medicamento o producto farmacéutico:** Toda sustancia de origen natural, sintético o semisintético, y toda mezcla de esas sustancias o productos que se utilizan para el diagnóstico, prevención, tratamiento y alivio de las enfermedades, síntomas o estados físicos anormales, así como para restablecer o modificar funciones orgánicas en las personas o animales.
- **Ministerio:** Ministerio de Salud de Costa Rica.
- **OMS:** Organización Mundial de la Salud.
- **País de origen:** Es el país donde se fabrica el producto. En el caso de fabricación por terceros o entre filiales puede ser también en el país donde se localiza el dueño o representante de la comercialización del producto.
- **Perfil de disolución:** Representación gráfica que caracteriza al proceso de disolución cuando se representa la cantidad o porcentaje del medicamento disuelto contra el tiempo.
- **Producto, producto farmacéutico o medicamento intercambiable:** Es aquel producto que es terapéuticamente equivalente al producto de referencia y que puede ser intercambiado en la práctica clínica.
- **Producto de referencia:** Es el producto farmacéutico definido como tal por la autoridad reguladora (el cual puede ser el producto innovador o uno comparador que se reconoce su eficacia) y con el cual el medicamento multiorigen pretende demostrar ser terapéuticamente equivalente.

- **Producto de riesgo sanitario:** Es aquel producto farmacéutico que cumple uno o más de los criterios de riesgo sanitario definidos por el ente regulador, desde el punto de vista de su bioequivalencia, contemplando criterios epidemiológicos, clínicos, farmacocinéticos, fisicoquímicos y asociados con su forma farmacéutica.
- **Producto farmacéutico innovador:** Es aquel producto farmacéutico que se autorizó primero para su comercialización, en el primer país de origen, sobre la base de su documentación de eficacia, seguridad y calidad.
- **Producto innovador de origen alterno:** Es aquel producto innovador que no es fabricado en el primer país de origen.
- **Producto líder del mercado:** Es el producto que ha demostrado calidad, seguridad y eficacia y que a su vez es el más ampliamente utilizado en Costa Rica.
- **Producto farmacéutico multiorigen:** Es aquel producto equivalente farmacéutico que puede ser o no un equivalente terapéutico con el producto de referencia.
- **Riesgo sanitario:** es la estimación de la probabilidad de que un producto farmacéutico represente un peligro para la salud desde el punto de vista de su bioequivalencia, contemplando criterios epidemiológicos, clínicos, farmacocinéticos, fisicoquímicos y asociados con su forma farmacéutica.



**Autorización para digitalización y comunicación pública de Trabajos Finales de Graduación del Sistema de Estudios de Posgrado en el Repositorio Institucional de la Universidad de Costa Rica.**

Yo, Esteban Castiglioni Barrantes, con cédula de identidad 1-1269-0619, en mi condición de autor del TFG titulado Evaluación del impacto de resultados S2 (en las pruebas de disolución farmacopeicas) en los fármacos multiorigen presentes en la lista de medicamentos priorizados y que deben de demostrar equivalencia terapeutica in vitro.

Autorizo a la Universidad de Costa Rica para digitalizar y hacer divulgación pública de forma gratuita de dicho TFG a través del Repositorio Institucional u otro medio electrónico, para ser puesto a disposición del público según lo que establezca el Sistema de Estudios de Posgrado. SI  NO \*

\*En caso de la negativa favor indicar el tiempo de restricción: \_\_\_\_\_ año (s).

Este Trabajo Final de Graduación será publicado en formato PDF, o en el formato que en el momento se establezca, de tal forma que el acceso al mismo sea libre, con el fin de permitir la consulta e impresión, pero no su modificación.

Manifiesto que mi Trabajo Final de Graduación fue debidamente subido al sistema digital Kerwá y su contenido corresponde al documento original que sirvió para la obtención de mi título, y que su información no infringe ni violenta ningún derecho a terceros. El TFG además cuenta con el visto bueno de mi Director (a) de Tesis o Tutor (a) y cumplió con lo establecido en la revisión del Formato por parte del Sistema de Estudios de Posgrado.

**INFORMACIÓN DEL ESTUDIANTE:**

Nombre Completo: Esteban Castiglioni Barrantes

Número de Carné: A41226 Número de cédula: 1-1269-0619

Correo Electrónico: ecastiglioni@gmail.com

Fecha: 22 de noviembre del 2019 Número de teléfono: +(506) 8328-5296

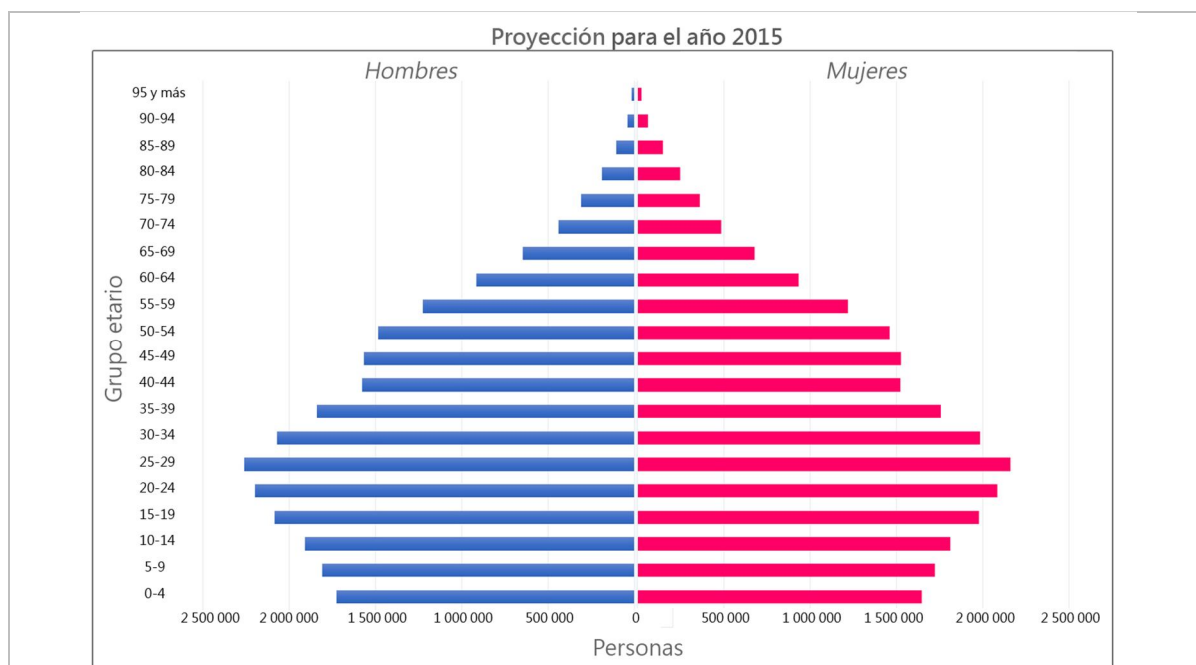
Nombre del Director (a) de Tesis o Tutor (a): Nils Ramírez Arquedas

**ESTEBAN CASTIGLIONI  
BARRANTES (FIRMA)  
2019.11.22 09:35:31 -06'00'  
FIRMA ESTUDIANTE**

Nota: El presente documento constituye una declaración jurada, cuyos alcances aseguran a la Universidad, que su contenido sea tomado como cierto. Su importancia radica en que permite abreviar procedimientos administrativos, y al mismo tiempo genera una responsabilidad legal para que quien declare contrario a la verdad de lo que manifiesta, puede como consecuencia, enfrentar un proceso penal por delito de perjurio, tipificado en el artículo 318 de nuestro Código Penal. Lo anterior implica que el estudiante se vea forzado a realizar su mayor esfuerzo para que no solo incluya información veraz en la Licencia de Publicación, sino que también realice diligentemente la gestión de subir el documento correcto en la plataforma digital Kerwá.

## CAPITULO I. INTRODUCCIÓN

De acuerdo con las proyecciones del Instituto Nacional de Estadística y Censos (INEC), en su informe anual del año 2013 y las proyecciones establecidas por esta instancia en el año 2014, el comportamiento de la pirámide poblacional va a ir disminuyendo en el grosor de la base con el pasar de los años, la cual está relacionada al grupo infantil (ver *Figura 1*); mientras que las franjas asociadas con las edades entre los 15 y 50 años se irán engrosando. Asimismo, según proyecciones de ésta misma institución, tendremos que para el 2050, el grupo poblacional de adultos mayores triplicará la cantidad que tenemos hoy en día; la cual, se ha determinado que al superar los 70 años, posee una incidencia de enfermedades crónicas o propias de edades avanzadas. Sumado a ello, estudios de la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS) en el 2006, indicaron que el perfil epidemiológico del adulto mayor muestra un predominio de las enfermedades de tipo crónico, degenerativas y en algunos casos discapacitantes, como por ejemplo tumores, diabetes mellitus e hipertensión; las cuales poseen un tratamientos farmacológicos asociados (Instituto Nacional de Estadística y Censos [INEC] 2013, 2008; Rojas Barahona 2007).



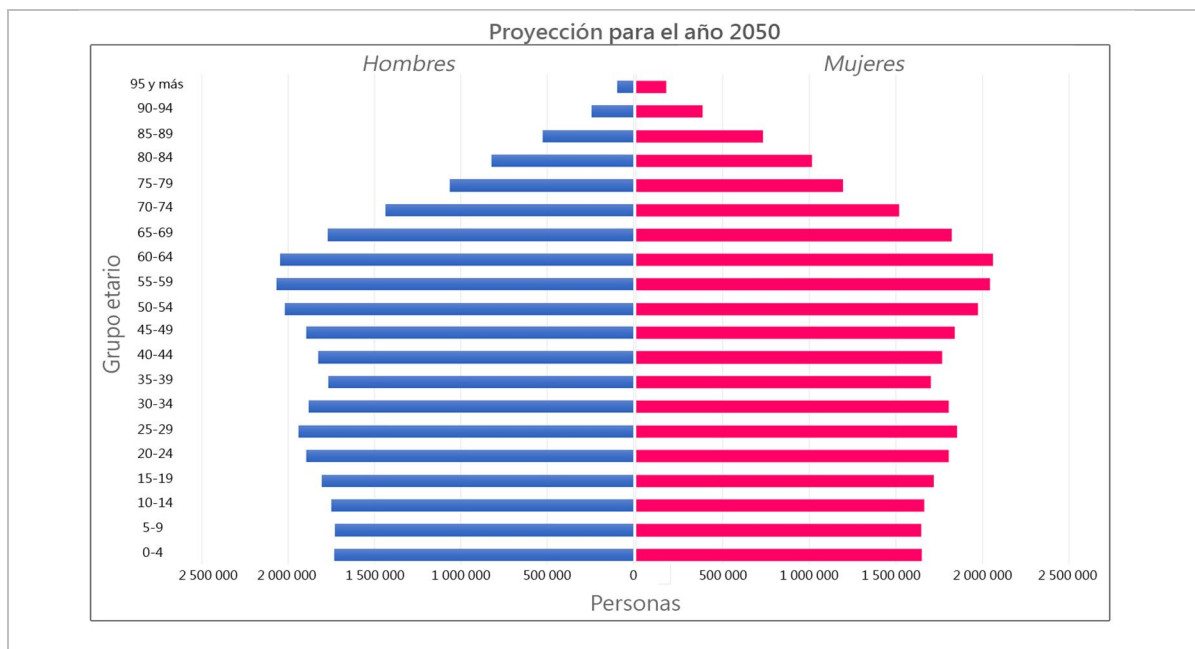


Figura 1. Proyección de la distribución de la población costarricense para el año 2015 en comparación con la proyección asociada al año 2050. Adaptado de Instituto Nacional de Estadística y Censos [INEC], 2014

Con estos antecedentes, es imperativo valorar la adquisición de medicamentos efectivos, eficaces y seguros, pero al menor costo posible; por lo que el mercado de los medicamentos genéricos se ha convertido en una atractiva oportunidad de desarrollo no solo en Costa Rica, sino hasta en países desarrollados. Ejemplo de lo anterior es el caso de Estados Unidos de América, en el cual se registró que para el año 2011, siete de cada diez prescripciones fueron medicamentos genéricos para el año 2011; mientras que de acuerdo con la Asociación de Medicinas Accesibles (Association of Accessible Medicines), el sistema de salud de este país ahorró 1,67 trillones en la última década, generando un ahorro de 253 billones de dólares solamente para el año 2016. Lo anterior, debido a que del total de prescripciones dispensadas en ese país, el 89% están asociadas con medicamentos genéricos, significando solo un 26% del costo total de los medicamentos en los Estados Unidos. Por otra parte, el mercado de genéricos en nuestro país tuvo un valor aproximado de 116 millones de euros (representando el 36% del mercado total de fármacos), con un crecimiento del 6% anual para ese mismo año (Carrillo Norte 2011; Vindas Quirós 2014).

Ahora bien, al hablar de medicamentos genéricos, se debe de tomar en consideración que la denominación depende de la jurisdicción de cada país. Debido a ello, en este documento se utilizará el término de *medicamento multiorigen*, para poder referirse a aquellos medicamentos farmacéuticamente equivalentes o bien productos farmacéuticos alternativos que pueden ser o no

equivalentemente terapéuticos al producto de referencia. Aquellos medicamentos que demuestran ser productos terapéuticamente equivalentes con el innovador, se les denominará *medicamentos intercambiables* (WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations 2005).

La demostración de intercambiabilidad en nuestro país es obligatoria únicamente para aquellos medicamentos que se encuentren en el listado priorizado de medicamentos del Ministerio de Salud de Costa Rica (MINSa). Estos medicamentos están categorizados en este grupo mediante el Decreto Ejecutivo N°32470-S, los cuales son seleccionados por la estimación de la probabilidad que un producto farmacéutico esté relacionado a un posible riesgo sanitario para la salud (contemplando criterios epidemiológicos, clínicos, farmacocinéticos, fisicoquímicos y asociados con su forma farmacéutica). Estos medicamentos son evaluados en su equivalencia terapéutica con respecto al producto de referencia, que el mismo Ministerio lo establece (Ministerio de Salud [MINSa] 2005b).

En la lista previamente mencionada y establecida por el ente regulador, se han incluido hasta la fecha 49 principios activos de medicamentos multiorigen, los cuales por obligatoriedad, deben de presentar equivalencia terapéutica *in vitro*, *in vivo*, o ambas; por medio de estudios de bioequivalencia (BE) en seres humanos y complementados con Perfiles de Disolución Comparativos (PDC) con el medicamento de referencia (Muñoz Salazar 2014).

Ahora bien, de los 49 principios activos en la lista de medicamentos priorizados, la CCSS cuenta con 64 presentaciones de distintas formas farmacéuticas y concentraciones, de las cuales 50 se administran por vía enteral y son sometidos a pruebas de verificación de la calidad de segunda parte en el Laboratorio de Normas y Control de Calidad (LNCM), previo a su distribución. En complemento a lo anterior, la CCSS posee mecanismos de vigilancia de la calidad posterior a la distribución de los medicamentos en la población asegurada. A este mecanismo institucional se le conoce como *Sistema de Reporte de Fallas Farmacéuticas*, y permite que cada uno de los centros regionales que prestan servicios de salud a la población, puedan mantener monitoreados los productos institucionales de cualquier cambio que se produzca en una forma farmacéutica, que no corresponda a las características propias del producto y su presentación según su ficha técnica institucional.

Sin embargo, la vigilancia institucional no contempla únicamente pruebas de verificación de la calidad, sino que también analiza los casos de reacciones adversas y fallas terapéuticas, en conjunto con el MINSA. Empero, todos los esfuerzos de descarte de este último van dirigidos únicamente a la verificación de las pruebas farmacopeicas y rendimiento del medicamento multiorigen, mas no así de la confirmación de intercambiabilidad que este tuvo que demostrar al ser registrado. Esta situación, deja un vacío procedimental al cual altos jerarcas institucionales han expresado en varias ocasiones la necesidad urgente de elaborar los análisis de perfiles de disolución comparativos; como sucedió con el caso de la Lamotrigina 100 mg multiorigen, la cual se relacionó con un caso de falla terapéutica, y se divulgó mediante la circular DFE-0860-08-11 (con fecha al 24 de agosto del 2011), tomando en consideración dicho análisis como un insumo de gran interés para completar dicha investigación. Tres años después, el 5 de diciembre del 2014, se registró un caso similar, pero esta vez con un medicamento cuyo principio activo era Venlafaxina.

De esta manera, con la renovación de los contratos para la adquisición de medicamentos para la población asegurada y la apertura de un mercado cada vez más globalizado de medicamentos multiorigen; se abre paulatinamente la necesidad de contar con métodos estandarizados y validados en la CCSS, que permitan evaluar la equivalencia terapéutica *in vitro* de los medicamentos multiorigen con respecto al medicamento de referencia nacionales y de esta manera se pueda analizar desde un punto de vista más integral las fallas terapéuticas reportadas, dentro de los marcos legales (Ministerio de Salud [MINSA] 2010).



## CAPITULO II. MARCO TEÓRICO

### 2.1 Generalidades sobre los fármacos

De acuerdo con la OMS (1969), se define fármaco o medicamento a toda aquella sustancia que al introducirla en el organismo, puede modificar una o más funciones de éste. Para que esto suceda, esta sustancia activa con determinada actividad intrínseca, debe lograr llegar a su sitio de acción en el organismo (Mycek, Harvey, and C. 2000; OMS 1969).

En el caso de los fármacos sólidos formulados para administración oral (tabletas o cápsulas), para que la acción ocurra deben acontecer una serie de procesos para causar el efecto, como lo son: la liberación, absorción, distribución, metabolismo y excreción (todos ellos englobados en un proceso conocido por su acrónimo como *LADME*) (Florez, Armijo, and Mediavilla 1997; Mycek et al. 2000).

### 2.2 Farmacocinética del medicamento sólido por vía oral

Del conjunto de procesos del *LADME*, la liberación es el primer paso que juega inicialmente un papel fundamental para el éxito terapéutico de un fármaco. Durante este paso, el principio activo debe librarse de la matriz del medicamento, para lo cual algunos autores establecen que pueden suceder en tres subprocesos, los cuales son (1) la desintegración de la forma farmacéutica, (2) la disgregación y (3) la disolución del fármaco (Baños Díez and Eladi Farré Albaladejo 2002; Florez et al. 1997; Martin and Sinko 2011).

Los eventos previamente mencionados, usualmente inician con la humectación y penetración del medio de disolución en la matriz del sólido, seguido de la desintegración de la forma farmacéutica en gránulos y su posterior disgregación en finas partículas (tal y como se ilustra en la *figura 2*). Sin embargo, estos pasos no necesariamente son excluyentes a la disolución, el cual es el paso final que permite que los demás procesos ocurran (*ADME*) (Lee, Raw, and Yu 2008a; Volonté and Quiroga 2013).

### 2.2.1 Proceso de disolución

En la disolución, el principio activo comienza a difundirse desde la matriz que conforma la forma farmacéutica hacia el medio que lo rodea en el tracto gastrointestinal. Este paso es dinámico, debido a que se modifica con el tiempo y explica el proceso por medio del cual se puede obtener una mezcla homogénea de un sólido o un líquido en el medio que lo rodea (Lee et al. 2008a; Volonté and Quiroga 2013).

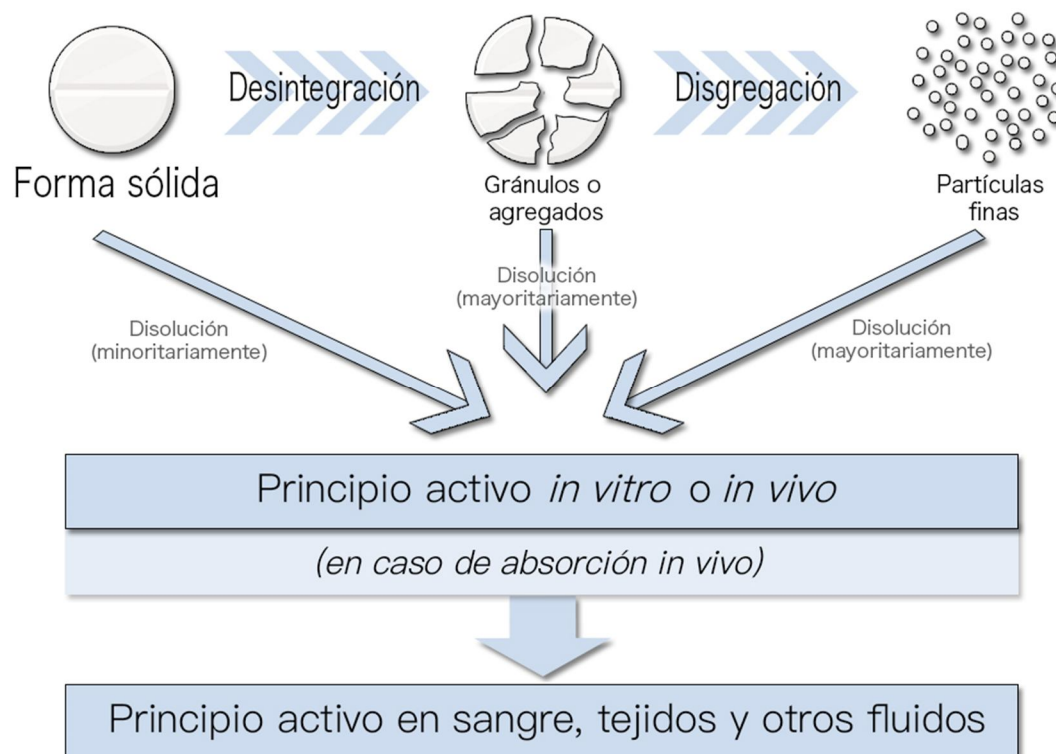


Figura 2. Proceso de disolución de formas sólidas. Adaptado de Lee et al, 2008.

Cuando se trata de un principio activo poco soluble, el proceso de disolución es lento en relación con los demás procesos, por lo que ésta será la etapa limitante de la velocidad de absorción. Como resultado, la tasa de disolución para estos fármacos en particular, determinará la tasa global y grado de absorción del fármaco en una circulación sistémica, y por lo tanto, la biodisponibilidad (Doménech, Martínez, and Plá 1998).

Para poder determinar la velocidad global de la disolución de un principio activo en una forma farmacéutica sólida, hay que tomar en consideración la intervención de varios procesos fisicoquímicos, los cuales se pueden agrupar en factores que dependen de (1) el medio de

disolución (fisiológicamente asociado con el tracto gastrointestinal), (2) principio activo y (3) tecnología o formulación (Lee et al. 2008a; Volonté and Quiroga 2013).

### 2.2.1.1 Factores que dependen del medio de disolución

#### a. Agitación.

Este elemento se explica desde la teoría de Nernst y Brunner (1904), donde expresa que el espesor de la capa de difusión estática que rodea a las partículas es inversamente proporcional a la velocidad de agitación. Esto quiere decir que si se aumenta la velocidad de agitación (motilidad), disminuirá el espesor de la capa, favoreciendo de esta manera la difusión de las moléculas al medio de disolución (Brunner 1904; Lee et al. 2008a; Nernst 1904).

#### b. Temperatura.

De acuerdo con la ley de *Le Chatellier*, el aumento de temperatura incrementa la disolución para todo proceso endotérmico. Asimismo, la mayoría de los sólidos presentan calores de disolución positivos, por lo que al incrementar la temperatura aumente la solubilidad y la velocidad de disolución (Volonté and Quiroga 2013).

Adicionalmente, la ecuación de Noyes-Whitney (Ecuación 1) muestra la relación directamente proporcional entre velocidad de disolución y coeficiente de difusión de una molécula,

$$\frac{dC}{dt} = k' \cdot (C_s - C) \quad \text{Ecuación 1. Noyes-Whitney}$$

donde  $dC/dt$  representa la velocidad de disolución del principio activo,  $k'$  está asociado a una constante de proporcionalidad o constante de disolución,  $C$  es la concentración del principio activo en el seno de la solución,  $C_s$  es la concentración a saturación del principio activo (Lee et al. 2008a; Volonté and Quiroga 2013).

#### c. Composición del medio de disolución.

Específicamente el factor de acidez del medio (pH) es importante para todos los productos de naturaleza iónica, debido a que la solubilidad de un electrolito depende de éste. De esta forma, la velocidad de disolución de un principio activo (PA) con naturaleza ácida, aumenta si

se incrementa el pH; mientras que para las bases débiles sucede lo contrario. Este elemento toma importancia en el sistema GI, debido a que durante su trayecto, el pH va modificando su valor desde 1 hasta 8,5 (Blass 2015; Devadasu et al. 2018; Doménech et al. 1998; Krishna et al. 2008).

Adicionalmente, los agentes tensioactivos como sales biliares, provocan una disminución de la tensión superficial y contribuyen así a aumentar la velocidad de disolución de un sólido y la tasa de penetración del medio o solvente, lo cual provoca una aceleración de la desintegración de la forma farmacéutica (Dumitrescu et al. 2012). Este efecto se puede explicar mediante los siguientes tres mecanismos (1) promoción de la humectación de las partículas del medicamento, (2) mediante la formación de micelas, y (3) por fenómenos de difusión asociados a los procesos de disolución (Krishna et al. 2008).

#### **2.2.1.2 Factores que dependen del sólido (principio activo) a disolver.**

##### *a. Solubilidad*

Este parámetro termodinámico representa la concentración de la solución de un fármaco en equilibrio con su forma sólida. Tal y como se indicó en la Ecuación 1, la solubilidad ( $C_s$ ) es el factor más importante en la velocidad de disolución. A su vez, existen otros factores que pueden modificar la solubilidad de una sustancia sólida, los cuales son (1) la naturaleza química del sólido, (2) el polimorfismo, (3) impurezas o trazas de impurezas (Lee et al. 2008a; Volonté and Quiroga 2013).

##### *b. Área superficial*

Esta propiedad depende de su porosidad y forma geométrica de la partícula del fármaco, pero principalmente del tamaño (Volonté and Quiroga 2013).

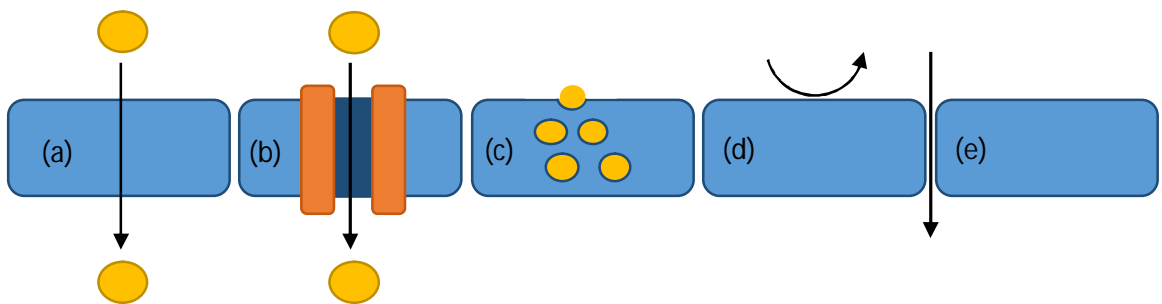
#### **2.2.1.3 Factores tecnológicos y de formulación.**

Algunos autores como Lee *et al* (2008), tratan estos factores individualmente; sin embargo, Volonté & Quiroga (2013) facilitan su clasificación en un solo grupo que relaciona todos los procedimientos de fabricación (mezcla, granulación y fuerza de compresión), así como los excipientes que acompañan a los principios activos en la formulación, los cuales efectivamente pueden influir en el proceso de disolución (Lee et al. 2008a; Volonté and Quiroga 2013).

### 2.2.2 Permeabilidad de los fármacos

La permeabilidad es la capacidad de un principio activo de atravesar las barreras celulares que separan el tracto gastrointestinal con la circulación sistémica, una vez que está en solución. Esto permite que el fármaco pueda llegar a su destino para generar la acción terapéutica deseada (Blass 2015; Doménech et al. 1998; Kerns and Di 2008; Lee et al. 2008a).

Asimismo, las distintas membranas presentes en el organismo, poseen diferentes permeabilidades para el mismo fármaco. Esta diferencia se debe a las distintas composiciones lipídicas de las membranas, los transportadores embebidos en la misma membrana o la estreches entre las mismas células. Debido a lo anterior, existen diversos tipos de mecanismos de permeabilidad, las cuales se detallan en la Figura 3 (Blass 2015; Kerns and Di 2008).



*Figura 3. Diagrama de los principales mecanismos de permeabilidad a través de la membrana celular. (a) difusión pasiva; (b) transporte activo; (c) endocitosis; (d) efusión y (e) transporte paracelular. Adaptado de Kerns and Di, 2008*

De los mecanismos de permeabilidad descritos anteriormente, el más común es la difusión pasiva, el cual se estima abarca un 95% del transporte para los medicamentos orales. Su velocidad estará determinada de acuerdo a la ley de Fick, la cual está relacionada con el gradiente de concentración, el tamaño de la molécula y su liposolubilidad. De esta forma, el grado de ionización de la molécula juega un papel fundamental, debido a que la forma ionizada no difunde a través de la membrana, mientras que la forma no ionizada difundirá hasta que la concentración en ambos lados llegue a su estado de equilibrio (Blass 2015; Florez et al. 1997; Kerns and Di 2008).

Para cuantificar la permeabilidad a través de una membrana, se utiliza el coeficiente de reparto (P), el cual se define como la relación de las concentraciones en equilibrio de una sustancia disuelta en un sistema de dos fases con disolventes considerablemente inmiscibles. Este valor es

expresado usualmente con el logaritmo base diez del coeficiente de reparto (LogP) y a partir de él, se han desarrollado diversos valores calculados, entre ellos se encuentra el clogP, el cual es un cálculo matemático que descompone las moléculas en fragmentos y calcula el valor de logP según los valores obtenidos de los fragmentos individuales y los factores de corrección (Blass 2015; Hongmao 2016; Kerns and Di 2008).

Por otra parte, el coeficiente de distribución (D) es el cociente de la suma de las concentraciones de las formas ionizadas y no ionizadas del compuesto en cada una de las dos fases. Al igual que el coeficiente de reparto, el coeficiente de distribución se expresa como el logaritmo base diez (logD). De esta forma, el aumento de la permeabilidad de ciertos fármacos se puede lograr haciendo modificaciones estructurales de los fragmentos de la molécula. En general, el valor de cLogP óptimo se encuentra entre 1 y 3, aunque el valor óptimo real para cualquier conjunto determinado de compuestos dependerá de la naturaleza específica de la serie en sí (Florez et al. 1997; Hongmao 2016; Kerns and Di 2008).

### 2.3 Bioequivalencia y biodisponibilidad

Desde 1940, con el auge de la industria farmacéutica, se han estado gestando esfuerzos dirigidos a la comprobación de la calidad de los medicamentos, aunque para este tiempo estuvieron basados únicamente en garantizar la pureza del principio activo y el contenido de la formulación. Sin embargo, no fue sino hasta que Oser, Melnick y Hochberg (1945) determinaron que existían diferencias significativas durante el proceso de absorción de los medicamentos según la forma farmacéutica. De esta manera, Oser *et al* (1945) lograron diferenciar la cantidad de medicamento que se absorbe de una formulación en relación a otra de referencia; a esta comparación la llamó "disponibilidad fisiológica" (Oser, Melnick, and Hochberg 1945; WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations 2005).

Las investigaciones y hallazgos anteriores permitieron que otros investigadores, como Wagner (el cual introdujo el término de "bioequivalencia", dirigido sobre todo al control de calidad de los preparados farmacéuticos), estudiaran el tema hasta lograr la publicación de la primera guía de ensayos biofarmacéuticos en humanos en 1972. En esta guía, la Asociación de Farmacéuticos Americanos (APhA) define la biodisponibilidad como la fracción (porcentaje o cuantía) de dosis que accede inalterada a la circulación sistémica y la velocidad a la que tiene lugar el proceso. Dicha

definición fue aceptada por los organismos científicos reguladores (Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas. 1996; Wagner 1975).

Finalmente, en 1992, la FDA definió el término de **biodisponibilidad** como "*velocidad y cantidad a la cual un fármaco o componente activo, absorbido a partir de la forma de dosificación que lo contiene se hace disponible en su sitio de acción*". Mientras que la OMS, define **bioequivalencia** como la condición en que dos productos farmacéuticos son farmacéuticamente equivalentes o alternativas farmacéuticas y su biodisponibilidad, en términos de pico ( $C_{max}$  y  $T_{max}$ ) y la exposición total o área bajo la curva (por sus siglas en inglés, AUC); son similares a un grado tal que sus efectos se pueden esperar para ser esencialmente los mismos, después de la administración de la misma dosis molar en las mismas condiciones. No obstante, con estas condiciones, su demostración quedaría reducida prácticamente a estudios de comparación *in vivo* (Kefalas and Ciociola 2011; WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations 2005).

De esta manera, utilizando los términos de bioequivalencia descrito por Wagner en 1972 y biodisponibilidad aceptado por la comunidad científica; se determina que con la comprobación de la bioequivalencia, se podría analizar si el principio activo contenido en una forma farmacéutica fabricada por un laboratorio multiorigen, se libera en cantidad y velocidad similar al innovador, para que con ello se garantizara la equivalencia terapéutica o intercambiabilidad entre las formulaciones, sin correr el riesgo de falla terapéutica (Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas. 1996; Doménech et al. 1998; Hellriegel, Bjornsson, and Hauck 1996).

## 2.4 Equivalentes Farmacéuticos y Equivalentes Terapéuticos

Es importante aclarar que el término introducido previamente de *equivalencia terapéutica* difiere considerablemente en relación con la *equivalencia farmacéutica*. Para este último, se contempla la relación entre dos medicamentos que contienen la misma concentración del principio activo, en la misma forma de dosificación, pero no así los mismos excipientes. Mientras que para la equivalencia terapéutica, existe una relación de dos medicamentos (uno el medicamento de estudio o multiorigen y otro de referencia) en donde se asegura que ambas formulaciones poseen el mismo principio activo, y también que mantiene la misma eficacia y seguridad (Doménech et al. 1998).

Ahora bien, para comprobar la equivalencia terapéutica y por consiguiente la intercambiabilidad entre dos fármacos, la OMS ha propuesto guías para demostrar la equivalencia terapéutica *in vivo* e *in vitro*. Para ello, se debe tomar en consideración las características del principio activo, en cuanto a la solubilidad y permeabilidad, según lo descrito en el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (Amidon et al. 1995; Doménech et al. 1998; WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations 2005; Yu et al. 2002).

#### 2.4.1 Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB)

Este sistema de clasificación es un marco de referencia en el cual se toman en consideración la permeabilidad intestinal y la solubilidad acuosa de los principios activos del fármaco o medicamento, el cual se resume en la Figura 4 (WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations 2005).

Se define que un principio activo es **altamente soluble**, cuando la dosis de mayor concentración de un producto disponible en el mercado (como forma de dosificación oral sólida) se solubiliza completamente en volumen de 250 mL o menos de un medio acuoso que se encuentre en un rango de pH de 1,2 a 6,8, para. Para esta medida, se recomienda que el perfil de disolución del principio activo esté determinado a  $37 \pm 1$  °C en medio acuoso, y ejecutado por triplicado en cada punto de pH. Mientras que cuando un principio activo posee un grado de absorción en los humanos mayor o igual a 85% basado en una determinación de balance de masas o en comparación con una dosis parenteral de referencia, podríamos considerarlo como un principio activo **altamente permeable**. Alternativamente, pueden usarse sistemas *in vitro* capaces de predecir el grado de la absorción del fármaco en los humanos (i.e. métodos de cultivo de células epiteliales *in vitro*) (US Food and Drug Administration [FDA] 2000b; WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations 2005; Yu et al. 2002).

Así, cuando se combinan la solubilidad y permeabilidad con el comportamiento de disolución del producto farmacéutico, se logra agrupar los tres factores importantes que rigen tanto la velocidad como el grado de absorción de los medicamentos orales de liberación inmediata. (WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations 2005).

Ahora bien, así como se puede categorizar la permeabilidad y solubilidad de un principio activo, la disolución posee distintas categorías, según su velocidad. Un principio activo se define como de *muy rápida disolución*, cuando no menos del 85% de la cantidad señalada en el etiquetado, se



disuelve en 15 minutos o menos. Para ello, se deben cumplir las condiciones de uso del aparato de paletas a 75 rpm o el aparato de canastillas a 100 rpm, en un volumen de 900 mL o menos en cada uno de los siguientes medios:

- Solución de HCl de pH 1,2
- Solución amortiguadora acetato de pH 4,5
- Solución amortiguadora fosfato de pH 6,8

En caso de que el medicamento en análisis se logre disolver no menos del 85% de la cantidad del principio activo señalado en la etiqueta, en 30 minutos; entonces se considera que es de *rápida disolución* (WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations 2005).

De esta forma, entender el comportamiento de un principio activo con los tres elementos anteriores permite evaluar la exención de la prueba *in vivo* (*bioexención*) para establecer la intercambiabilidad entre dos fármacos, basado en los criterios asociados con las categorías que este sistema establece y el tipo de liberación del medicamento en estudio.

#### 2.4.2 Bioexención y criterios para aplicación

El SCB permite establecer criterios de evaluación en donde es posible exentar la evaluación *in vivo*; basándose únicamente en estudios previamente aportados por otro medicamento equivalente y la evaluación *in vitro*. A esta posible exoneración de evaluación *in vivo* se le denomina *bioexención*, y por ende, aquellos medicamentos que cumplan con estas características se les denominan *bioexentables* (WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations 2005).

Para que un medicamento multiorigen pueda ser considerado *bioexentable* por SCB de acuerdo con los criterios de la FDA, (1) debe contener un principio activo de clase I; (2) el principio activo debe ser de rápida disolución; (3) no debe contener excipientes que podrían influir en la absorción del principio activo; (4) no debe contener un principio activo con un estrecho margen terapéutico; y (5) no debe estar diseñado para ser absorbido de la cavidad oral (US Food and Drug Administration [FDA] 2000b; WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations 2005).

Cabe destacar que para aquellos productos farmacéuticos que contienen un principio activo con un estrecho margen terapéutico, siempre deben ser evaluados con métodos *in vivo*. Lo anterior, debido al posible riesgo en el que un paciente podría estar expuesto, como resultado de una

decisión de bioequivalencia. Adicionalmente, otro limitante para la bioexención está asociada con aquellos productos en donde el principio activo se absorbe fuera del intestino (*i.e.* productos que se absorben en la cavidad bucal como el caso de la vía sublingual). (US Food and Drug Administration [FDA] 2000b; WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations 2005).

A pesar de lo anterior, la OMS amplía los criterios y permite que medicamentos multiorigen clase II y clase III puedan ser considerados como bioexenciones por SCB, sin embargo, deben de cumplir las pautas según la Figura 4.

Asimismo, los excipientes también se deben evaluar críticamente en términos de tipo y cantidades de tensioactivos en la formulación (WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations 2005).

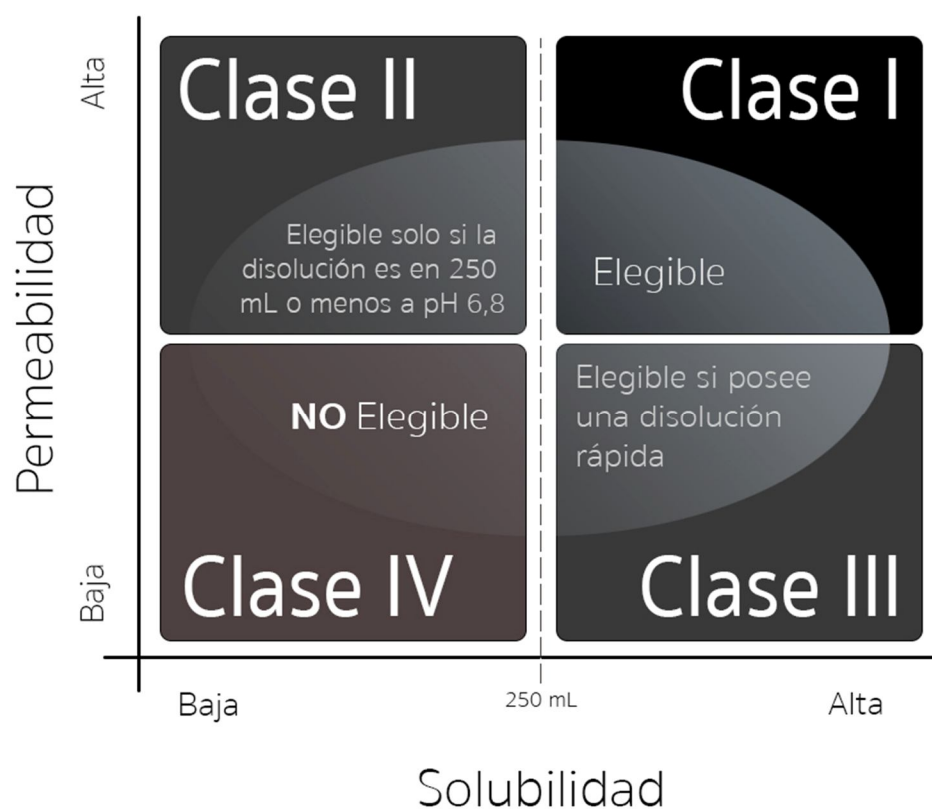


Figura 4. Esquema del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB) y su posible elección para la bioexención. Adaptado de (Amidon et al. 1995; WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations 2005)

## 2.5 Ensayos *in vitro*

### 2.5.1 Ensayo de disolución (prueba farmacopeica)

El proceso de disolución aplicado a los medicamentos es evaluado de maneras estandarizadas en las diversas farmacopeas y posee una evolución de aproximadamente un siglo, sin embargo, en las últimas décadas ha presentado principal interés debido a que su aplicación sobre medicamentos sólidos puede estar directamente relacionado con la biodisponibilidad del fármaco. Ésta evaluación se ejecuta con el fin de valorar el rendimiento del producto mediante el monitoreo de la velocidad y el grado en que se libera el fármaco de la formulación en un medio determinado (Shargel, Yu, and Wu-Pong 2012; Volonté and Quiroga 2013; WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations 2005).

De esta forma, esta prueba se asocia directamente al control de calidad de un producto farmacéutico, en la cual se evalúa principalmente las propiedades fisicoquímicas del principio activo y de la forma farmacéutica, en condiciones que simulen el ambiente gastrointestinal y en un tiempo determinado. Por último, de acuerdo al  $Q^1$  obtenido en un tiempo determinado y cantidad de unidades analizadas, se establece un grado de conformidad (etapa 1, 2 o 3) (Lee, Raw, and Yu 2008b; USP Convention 2018a)

### 2.5.2 Perfiles de disolución comparativa (PDC).

A diferencia del ensayo de disolución, los PDC están diseñados para ser pruebas biorelevantes que simulan las condiciones fisiológicas en las que estaría expuesto un medicamento administrado por vía oral. Es por esta razón que agencias regulatorias como la FDA recomiendan la elaboración de perfiles de disolución comparativos en las últimas guías publicadas con el fin de identificar (Kefalas and Ciociola 2011; US Food and Drug Administration [FDA] 2000a, 2000b; WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations 2005).

Ahora bien, para poder establecer las metodologías de comparación, múltiples autores se han propuesto diversas formas de evaluación y comparación entre los perfiles de disolución, tal es el caso de Shah *et al* (1987), quienes indicaron la posibilidad de evaluar dos perfiles de disolución según su varianza; o bien, Chow *et al* (1997), quienes propusieron una evaluación basada en la

---

<sup>1</sup> Se le conoce a  $Q$ , como la cantidad de ingrediente activo disuelto expresada como un porcentaje del contenido declarado de la unidad de dosificación.

diferencia de mediciones y similitudes de pruebas basada en parámetros de ajuste posterior de un modelo de auto regresión de tiempos de un grado (Chow and Fanny 1997; Shah et al. 1998).

Múltiples son las propuestas, las cuales al final se pueden clasificar en tres grandes grupos, según su naturaleza y estructura, las cuales son:

- Métodos de análisis exploratorio de datos, resúmenes gráficos y datos numéricos (O'Hara et al. 1998).
- Métodos matemáticos, los cuales utilizan típicamente un número para describir la diferencia entre dos o más perfiles de disolución (Moore and Flanner 1996; Rescigno 1992).
- Métodos estadísticos y de modelización, algunos de los cuales tienen tanto la variabilidad y la estructura de correlación entre los datos de la comparación (Chow and Fanny 1997; O'Hara et al. 1998).

Sin embargo, para los alcances de nuestra investigación y la reglamentación costarricense, se considera que el modelo matemático de Moore y Flanner (1996) es el que se apega a los objetivos de esta investigación. De acuerdo con estos autores, el modelo propuesto es de tipo matemático y contempla la inter-comparación entre dos perfiles de disolución utilizando un factor de diferencia ( $f_1$ ) y un factor de similitud ( $f_2$ ); los cuales son derivaciones de la diferencia de Minkowski (diferencias del promedio absoluto) y la diferencia del promedio cuadrado, respectivamente (esta metodología será ahondada más adelante) (Ministerio de Salud [MINSAL] 2009; Moore and Flanner 1996; Shah et al. 1998).

Cabe destacar que para la ejecución del PDC de dos productos (multiorigen y el de referencia, o evaluación de dos medicamentos de un fabricante determinado con el mismo principio activo, pero con distinta concentración de su principio activo), se deberán hacer las pruebas bajo las mismas condiciones de ensayo y utilizando un aparato que se ajuste con las especificaciones de la farmacopea a utilizar. A su vez, las muestras deberán tomarse en un número suficiente de intervalos de tiempo para caracterizar el perfil de disolución del medicamento por completo (por ejemplo, a los 15, 30, 45 y 60 minutos) y un mínimo de 12 unidades de dosificación de cada producto, tanto para el medicamento multiorigen como para el de referencia (Ministerio de Salud [MINSAL] 2009; US Food and Drug Administration [FDA] 1992).

Con los resultados analíticos del porcentaje de disolución con respecto al etiquetado para cada uno de los tiempos establecidos previamente, podemos establecer curvas de comportamiento para los medicamentos en estudio y de esta forma compararlos entre sí. De acuerdo con Moore y Flanner (1996), al calcular el factor de diferencia ( $f_1$ ), podemos determinar la discrepancia entre las dos curvas en cada punto de tiempo y determinar de esta manera una medida del error relativo entre las dos curvas en términos de porcentaje (%). Este cálculo matemático se expresa en la Ecuación 2,

$$f_1 = \frac{\sum_{i=1}^n R_j - T_j \times 100}{\sum_{j=1}^n R_j} \quad \text{Ecuación 2. Factor de diferencia, } f_1$$

donde  $n$  es el número de puntos temporales,  $R_j$  es la cantidad de fármaco disuelto acumulado a cada tiempo  $t$  a partir de la formulación de referencia, y  $T_j$  es la cantidad de fármaco disuelto acumulado a cada tiempo  $t$  a partir de la formulación problema (Doménech et al. 1998; Shah et al. 1998; US Food and Drug Administration [FDA] 1997).

Para este cálculo, se debe respetar que las diferencias porcentuales entre las cantidades disueltas deben pertenecer a los mismos tiempos de toma de muestra, y su expresión debe ser en valores absolutos. En caso de determinar que las curvas a comparación son superponibles, el valor  $f_1$  será cero e irá aumentando conforme se aumente la diferencia entre los perfiles de las curvas (Doménech et al. 1998).

El otro factor de esta metodología es el **factor de similitud** ( $f_2$ ), el cual se expresa como la transformación de raíz cuadrada recíproca logarítmica de la sumatoria del error al cuadrado y es una medición de la semejanza en la disolución porcentual entre las dos curvas, la cual se calcula mediante la siguiente ecuación:

$$f_2 = 50 \log \left\{ \left[ 1 + \frac{1}{n} \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2 \right]^{-0,5} \times 100 \right\} \quad \text{Ecuación 3. Factor de similitud, } f_2$$

donde  $n$  es el número de puntos obtenidos en el experimento  $R_t$  equivale al porcentaje de fármaco disuelto en cada tiempo considerado correspondiente a la formulación de referencia y  $T_t$  a la formulación problema (Doménech et al. 1998; US Food and Drug Administration [FDA] 1997).

Es importante indicar que de acuerdo a O'Hara et al (1998), si en la práctica se obtienen diferencias superiores al 100% entre los valores obtenidos del medicamento de referencia y el medicamento de prueba, para un punto específico, el valor de  $f_2$  podría acercarse a 0 (O'Hara et al. 1998).

Adicionalmente a las unidades y los tiempos establecidos previamente, la FDA recomienda que para poder emplear el factor de similitud, hay que tomar en consideración los siguientes puntos:

- a. El coeficiente de variación debe ser inferior al 20% para los primeros tiempos (por ejemplo, a los 15 minutos) y para el resto de los datos no debe ser superior al 10%.
- b. Alcanzado el 85% de la cantidad máxima susceptible de disolverse, sólo debe tomarse una muestra por encima de ese valor (US Food and Drug Administration [FDA] 1997).

De esta manera, el ente regulador estadounidense (FDA), indica que para que las curvas sean consideradas similares, los valores del factor de diferencia,  $f_1$ , deben de estar cercanos a 0 (entre 0-15), mientras que para el factor de similitud,  $f_2$ , deben ser mayores a 50 (entre 50 y 100). Sin embargo, la Ecuación 3 sólo puede aplicarse cuando la diferencia en el porcentaje liberado entre la formulación de referencia y la formulación problema no sea  $\geq 100$ , ya que se obtendría como resultado un valor negativo. El cumplimiento de ambos criterios no solamente permitiría asegurar que ambas curvas son similares, sino también que son equivalentes (Kefalas and Ciociola 2011; US Food and Drug Administration [FDA] 2000a, 2000b).

Ahora bien, con el fin de evaluar el comportamiento de productos equivalentes farmacéuticos, se debe diseñar el estudio de manera que permita discriminar las diferencias entre los dos productos ensayados. Debido a que el pH, la temperatura, la agitación, la composición y el volumen del medio de disolución son variables que afectan significativamente el comportamiento *in vitro* del medicamento, el diseño del estudio debe corresponder a las condiciones fisiológicas. A continuación, se indican las condiciones requeridas:

- Los valores de pH deben ser similares a los del jugo gástrico, intestinal y una solución a pH intermedio.
- Temperatura del medio de  $37\text{ °C} \pm 0.5\text{ °C}$ .
- Volumen del medio de 900 mL, salvo excepciones en que se justifique un volumen diferente, siempre que este no sea menor de 500 mL (Ministerio de Salud [MINSA] 2000).

Los equipos de disolución que se aceptan para este tipo de estudios son el aparato I y II de la farmacopea de los Estados Unidos y el Formulario Nacional (los cuales están armonizados con la farmacopea japonesa y la europea). Las características y especificaciones de estos equipos deben estar estandarizadas para controlar las variables físicas que puedan afectar los resultados como por ejemplo las vibraciones, forma de la superficie interna del vaso, temperatura del medio y velocidad de agitación; las cuales puedan afectar las propiedades hidrodinámicas. La estandarización incluye el proceso de calificación y calibración del equipo (Ministerio de Salud [MINSa] 2009).

Por último, el método de disolución empleado para realizar el estudio *in vitro*, debe estar validado de acuerdo con los requerimientos de la normativa en esta materia y sus actualizaciones (Ministerio de Salud [MINSa] 2009).

Gracias a estas pruebas, tanto la industria como los entes regulatorios, han podido verse beneficiados, ya que estas les permiten; (1) establecer las especificaciones finales para ciertas formas farmacéuticas, y (2) la intercomparación de diversos productos multiorigen con los productos de referencia establecidos (O'Hara et al. 1998).

## 2.6 Gráficos de control estadístico

### 2.6.1 La variación

La historia de la producción industrial puede dirigirse a cientos de años atrás, sin embargo, no es hasta finales del siglo XIX e inicios del siglo XX, que la carrera por la calidad comenzó a tener sitio en la industria (Guido Sáenz 2010).

Ahora bien, el proceso de manufactura usualmente está sometido a múltiples factores aleatorios que hacen imposible generar dos productos exactamente iguales. De esta manera, es válido indicar que las características de los productos manufacturados no son uniformes y presentan una variabilidad, la cual es indeseable en la gran mayoría de los casos. Algunos autores afirman que la calidad es inversamente proporcional a la variabilidad, por lo que el objetivo siempre será reducirla o al menos mantener dicha variación entre los límites establecidos (Guido Sáenz 2010; Oakland 2008c).

Debido a lo anterior, surge el Control Estadístico de Procesos (CEP) como una herramienta útil para el monitoreo y vigilancia de la variación de los procesos de manufactura. Dado que su aplicación es durante el momento de la manufactura, este recurso contribuye a la mejora de la calidad de la fabricación de los productos mediante un monitoreo *in situ*; lo que permite aumentar el conocimiento del proceso y generar la oportunidad de mejora del mismo en tiempo real (Oakland 2008b).

A pesar de ello, aun cuando la variabilidad sea un elemento indeseable e inevitable en la producción, ésta puede estar presente en procesos que se encuentren bajo control estadístico y se exhibe de forma aleatoria (factores pequeños e independientes); para estos casos, se puede esperar que la mayoría de las partes o productos que se fabriquen durante el proceso de manufactura, se encuentren dentro de los límites de la capacidad del proceso. De esta manera, cuando la variabilidad está relacionada a errores del operador o indicadores mal ajustados en una máquina, se indica que ella está relacionada a “causas asignables” no aleatorias y esto se considera como que el sistema está fuera de control estadístico (Guido Sáenz 2010).

## 2.6.2 Fundamentos estadísticos

### 2.6.2.1 Distribución Normal.

Es la distribución de probabilidad continua más importante de la estadística teórica y aplicada. Su gráfica, denominada curva normal, describe de manera aproximada la gran mayoría fenómenos que componen la naturaleza, industria e investigación (Guido Sáenz 2010).

Esta distribución depende de dos parámetros  $\mu$  (media) y  $\sigma$  (desviación típica). Describe una forma acampanada, la cual le otorga su nombre, y es simétrica en relación con  $\mu$ . Asimismo, todos los datos que la componen se pueden agrupar en secciones relativas a los múltiplos de  $\sigma$  a ambos lados de  $\mu$ ; es decir, para el área equivalente a una desviación estándar ( $1\sigma$ ) podemos encontrar el 68,27% de la población, el 95,45% de la población está contenido en un entorno entre las  $2\sigma$  alrededor de  $\mu$  y que el 99,73% está comprendido en  $3\sigma$  alrededor de  $\mu$ ; tal y como se ilustra en la Figura 5.



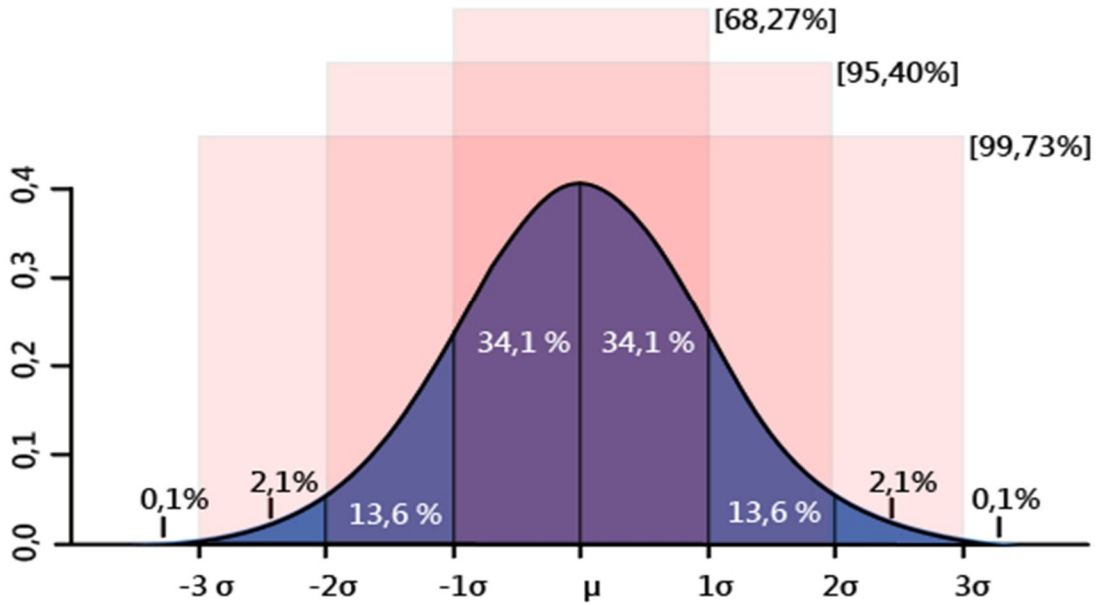


Figura 5. Función de densidad de probabilidad normal Control Estadístico de Procesos

### 2.6.2.2 Teorema del Límite Central (TLC).

Este teorema establece que si una variable aleatoria se obtiene como una suma de muchas causas independientes, siendo cada una de ellas de poca importancia respecto al conjunto, entonces su distribución es asintóticamente normal. Es decir:

Si

$$X = x_1 + x_2 + \dots + x_n, \text{ donde las } x_i \text{ son variables aleatorias de media } \mu_1 \text{ y varianza } \sigma_1^2$$

$$\text{Entonces: } X \rightarrow N\left(\sum_{i=1}^n \mu_i, \sqrt{\sum_{i=1}^n \sigma_i^2}\right)$$

Independientemente de cómo sea la distribución de la población de donde se extrajo la muestra, la distribución de  $\bar{x}$  se aproxima a la normal  $N(\mu, \sigma^2)$  conforme  $n$  crece. La forma límite de la distribución de  $z = \frac{\bar{x} - \mu}{(\sigma/\sqrt{n})}$  conforme  $n \rightarrow \infty$ , es la distribución normal estándar  $N(0,1)$ .

### 2.6.2.3 Distribución de las medias muestrales.

Si  $X$  es una variable aleatoria  $N(\mu, \sigma)$  de la que se extraen muestras de tamaño  $n$ , entonces las medias muestrales se distribuyen según otra ley normal:

$$\bar{x}_m \propto N\left(\mu, \frac{\sigma}{\sqrt{n}}\right)$$

Por tanto, como consecuencia del TLC, la distribución de las medias muestrales tiende a ser normal aún en el caso que la población base no lo sea, siempre que el tamaño de la muestra sea suficientemente grande  $n \geq 25$ , si bien este número depende de la asimetría de la distribución (Guido Sáenz 2010; Oakland 2008d).

### 2.6.3 Control estadístico de procesos (CEP)

Como se identificó previamente, la variación es inherente de cualquier proceso y puede afectarlo, provocando que este se encuentre fuera de control. Sin embargo, esta situación no se debe de ver como una amenaza o debilidad, sino como una oportunidad de mejora de este. Dicho esto, podemos establecer el primer objetivo del CEP, el cual es permitir la identificación de las causas que generan la variación (Guido Sáenz 2010; Oakland 2008d).

Sin embargo, antes de definir las variaciones, se debe de establecer los límites naturales entre los que se encontrarán los valores en control (estos valores pueden ser variables o atributos). Una vez que se logra identificar el origen de la variación, el segundo objetivo es disminuir dicha variación lo más que se pueda. Esto se puede lograr, debido a que el CEP puede proveer de la información necesaria para determinar el momento en que el proceso es afectado por un agente identificable de variación. Con esta información se puede determinar la causa raíz, y plantear de esta manera tanto acciones correctivas como preventivas, hasta llegar a su posible eliminación (Guido Sáenz 2010).

Adicionalmente, con el CEP, podemos evaluar todas aquellas mejoras que hemos implementado al sistema, con el fin de identificar si han tenido algún tipo de impacto (ya sea positivo, o bien negativo) (Guido Sáenz 2010).

### 2.6.4 Gráficos de control estadístico

Este recurso es una de las herramientas estadísticas más útiles para analizar la variación en los procesos. Estos gráficos pueden ser utilizados para medir tanto atributos (clasificación dicotómica;

conforme o no conforme) como variables (en nuestro caso, relacionadas a variables continuas provenientes de mediciones) (Quality Council of Indiana 2011).

En términos generales, los gráficos de control estadístico para variables están conformados por una escala de tiempo en el eje X y una escala de valores continuos en el eje Y. La línea central identifica el punto medio, se calcula en dos etapas para las gráficas de promedios; inicialmente se debe obtener el promedio de los valores para cada subgrupo ( $\bar{x}$ ) y posteriormente se promedia los promedios obtenidos inicialmente ( $\bar{\bar{x}}$ ). Para el caso de las demás franjas superiores e inferiores, estas indican los rangos de aproximadamente una desviación estándar, dos desviaciones estándar y tres desviaciones estándar; a partir de la línea central. Las franjas más extremas son llamadas límite de control superior (LCS) y límite de control inferior (LCI), las cuales están diseñadas para que la mayoría de los valores individuales se encuentren dentro de las mismas y permitiendo que la probabilidad de superarlas sea baja. En otras palabras, la probabilidad de encontrar un valor fuera de estos límites es de 0,0027, ya que, al tratarse de límites de 3 sigma, se espera que el 99,73% de los puntos graficados estén contemplados dentro de los límites (ver el ejemplo en el Figura 6) (Guido Sáenz 2010).

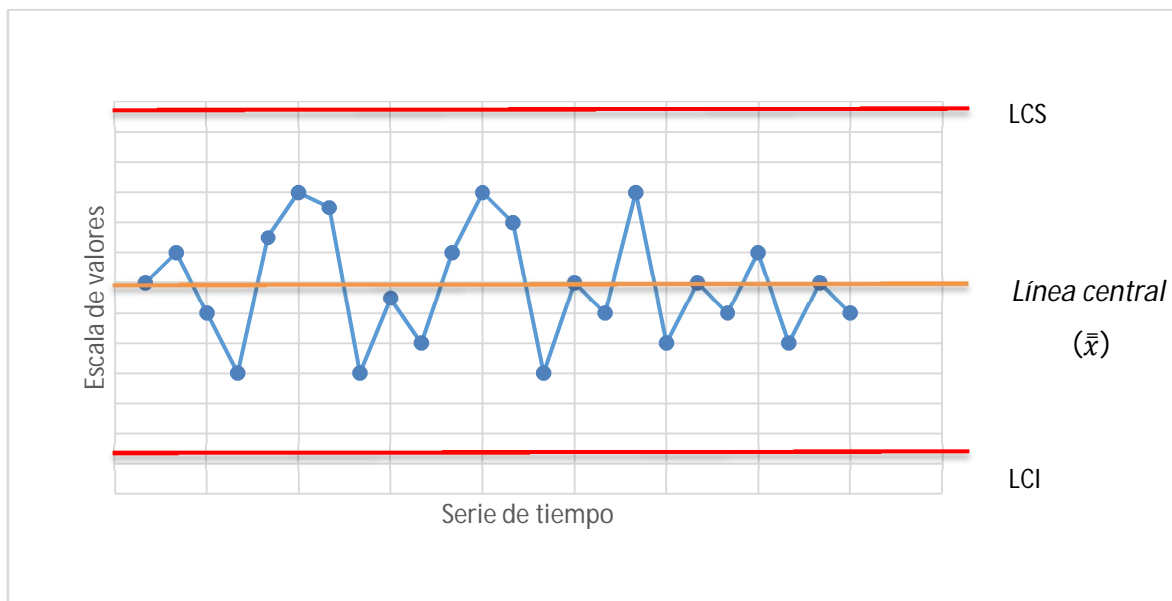


Figura 6. Ejemplo de gráfico de control.

Cada valor individual obtenido, se conecta con líneas rectas, con el fin de identificar cualquier cambio y secuencia de lectura; la cual facilita el análisis de variables y permite establecer controles

de comportamiento, identificando comportamientos normales o atípicos (los cuales podrían estar asociados a descontrol estadístico) (Rojas and Ruiz 2006).

Ahora bien, el control estadístico de variables está compuesta de dos gráficos donde se monitorean tanto la exactitud (mediante la gráfica de promedios), como la precisión (mediante las gráficas de rango o desviación estándar). De esta manera, dependiendo de la naturaleza del proceso a monitorear y el número de muestras por analizar, se seleccionará el tipo de gráfico de control estadístico a utilizar. Para esta investigación, debido al tamaño de muestra que requieren los análisis de disolución, se consideró únicamente las gráficas de control  $\bar{x}$ -R, las cuales se componen de una gráfica de promedios o medias ( $\bar{x}$ ) para evaluar la exactitud y una gráfica de rangos (R), para evaluar la precisión. (Oakland 2008a).

#### **2.6.4.1 Límites de control estadístico**

Antes de definir los límites de control, cabe señalar que existe una diferencia entre estos límites de control y los límites de especificación para evaluar la calidad de un producto en particular. Para empezar, los límites de especificación están relacionados estrictamente a los valores extremos que puede tomar la variable que estamos analizando, y establecen los criterios de aceptación del producto o medición que estamos analizando, pues su fundamento está basado en los resultados deseados para el producto u objeto analizado. De esta manera, si los resultados se salen de los valores establecidos como límites de especificación, el producto u objeto que estamos midiendo, se considera como no conforme o inaceptable (Hansen and Ghare 1989).

Dicho lo anterior, se puede definir los límites de control estadístico como las líneas horizontales ubicadas tanto superior como inferior de la línea central, que se utilizan para determinar si un proceso está fuera de control poseen una función específica para determinar los parámetros de distribución de una muestra, basado en los valores mismos de la muestra. Se sugiere que dicha muestra sea pequeña, de entre 4 a 6 unidades, con el fin de minimizar la variación de una lectura a otra, y de esta manera controlar la variación entre una muestra y la siguiente. (Guido Sáenz 2010)

El fundamento de los límites de control estadístico es similar a las estructuras de la prueba de hipótesis. Lo anterior debido a que con ellos se controla la probabilidad de cometer el error de concluir que el proceso está fuera de control, cuando en realidad estamos frente a un dato fuera de los resultados usuales, pero que pueda tratarse de una variación normal en un proceso bajo

control. O bien, estar frente a un proceso en el cual se considera que los datos poseen una variabilidad usual, pero que en realidad está fuera de control con datos por encima de los límites establecidos previamente. De esta manera, el establecimiento de los límites de control para una gráfica de control estadístico, se puede considerar homólogo al establecimiento de la región crítica o valores críticos para la prueba de hipótesis (Walpole et al. 2012).

Cabe destacar que como en todo proceso estadístico, el tamaño de la muestra en cada punto es importante, pues cuanto más grande sea el tamaño de la muestra en cada período, más representativo serán los límites establecidos para un proceso en particular y por ende más rápida será la detección de que el proceso se encuentre fuera de control (Walpole et al. 2012).

Los límites de control estadístico se calculan dependiendo de la naturaleza de cada gráfica, de esta forma existen ecuaciones individuales tanto para la gráfica de promedio como para la gráfica de rangos. A continuación, se detalla el cálculo de los límites de control para ambos casos:

a. Gráfica de promedios o medias (exactitud)

En esta sección del control estadístico del proceso, se van a monitorear las medias de subgrupos racionales de la variable en estudio, mediante una línea central calculada a base de la media de medias ( $\bar{\bar{x}}$ ) y los límites superiores e inferiores. Estos valores se calculan mediante la siguientes ecuaciones (Guido Sáenz 2010; Oakland 2008a; Quality Council of Indiana 2011).

$$\text{Línea central} = \bar{\bar{x}} = \frac{1}{m} \sum_{i=1}^m (\bar{x}_i), \quad \text{donde } \bar{x} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i \quad \text{Ecuación 4. Límite central}$$

$$\text{Límite superior} = \bar{\bar{x}} + A_2 \bar{R} \quad \text{Ecuación 5. Límite superior}$$

$$\text{Límite inferior} = \bar{\bar{x}} - A_2 \bar{R} \quad \text{Ecuación 6. Límite inferior}$$

$$\text{donde } A_2 = \frac{3}{d_2 \sqrt{n}} \quad \text{y} \quad \bar{R} = \frac{1}{m} \sum_{i=1}^m (x_{iMax} - x_{iMin})$$

Para las constantes  $d_2$  y  $A_2$ , se deberán tomar los valores que se encuentran en el

Anexo 3. Cabe destacar que estas dos variables se obtienen de la *amplitud relativa* ( $W$ ), la cual es una variable aleatoria que describe como  $W = R/\sigma$ , obteniendo entonces un estimador de  $\sigma$ , mediante la Ecuación 7,

$$\sigma = \frac{\bar{R}}{d_2} \quad \text{Ecuación 7. Estimación de } \sigma$$

(Montgomery 1991)

Como se mencionó en el segmento de *Distribución Normal*, si tenemos un comportamiento normal en nuestros datos, deberíamos esperar que el 99,73% de los datos se encuentren dentro del rango de  $\bar{x} \pm 3\sigma$ . Por otra parte, dicho comportamiento de normalidad nos permite establecer tres zonas de tipo semáforo, las cuales se describen como zona bajo control, zona de precaución y la zona de acción (ver Figura 7).

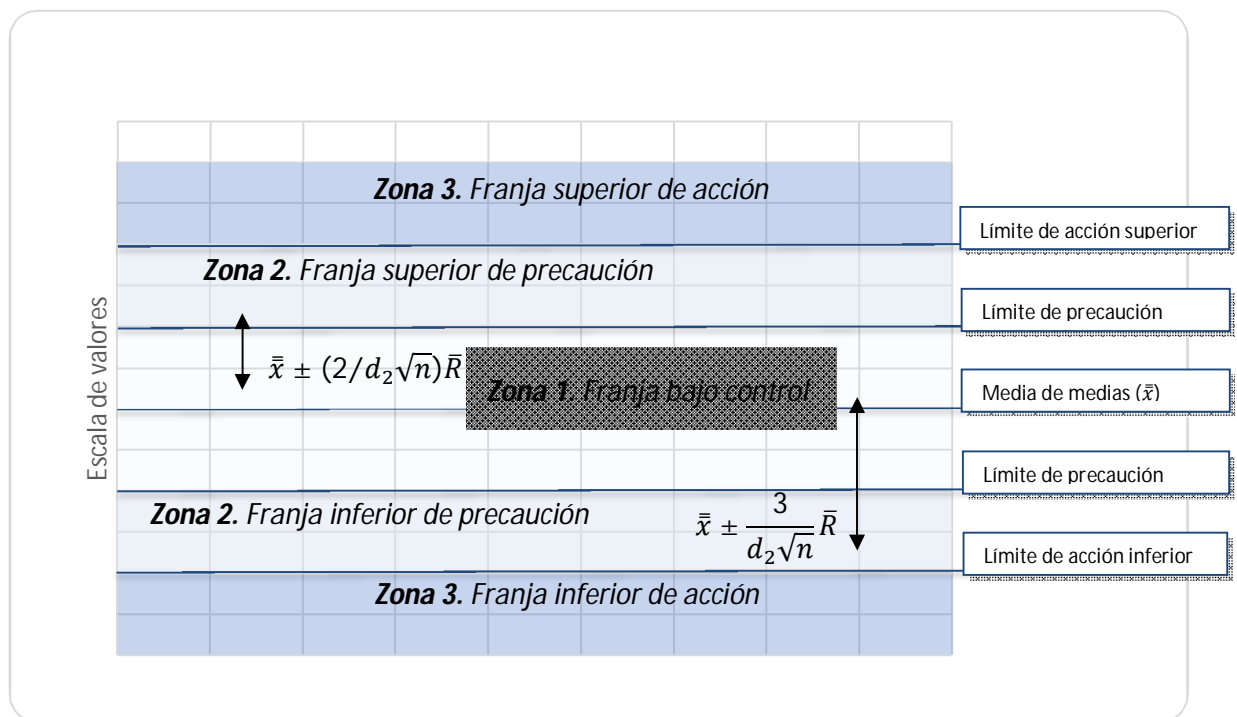


Figura 7. Esquema de las zonas de acción para los datos de las medias.

De esta manera, si el proceso en análisis posee datos bajo control estadístico, quiere decir que la mayor parte de los promedios de las muestras se encontrarán dentro de las zonas 1 y 2 (lo cual significa que estadísticamente están dentro del 99,7% de la población). Adicionalmente, como se

indicó previamente, las zonas establecidas permitirán definir la respuesta o toma de decisiones al encontrar datos en zonas de precaución (zona 2) y o zonas de acción (zona 3) (Oakland 2008a; Quality Council of Indiana 2011).

Para el caso de la *franja de precaución*, es importante indicar que lo esperado en un proceso controlado, es la incidencia de aparición de datos en esta zona con una frecuencia aparición de 1 por cada 40 datos, por lo que la recurrencia de puntos en esta sección no se debe de considerar un evento alarmista, pero si se debe mantener la alerta frente a cualquier tipo de tendencias. Para la *franja de acción*, el comportamiento normal indica que podrán presentarse datos con una frecuencia de 1/1000, y la presencia de datos en este punto deberán ser estrechamente monitoreados y generar acciones sobre el proceso de manufactura (Oakland 2008a; Quality Council of Indiana 2011).

#### b. Gráfica de rango (precisión)

En esta gráfica, el tipo de variabilidad que se registra está relacionada con datos que afectan la dispersión y se obtienen mediante el cálculo del rango (R) de los datos asociados a un punto o tiempo determinado ( $R_i = x_{iMax} - x_{iMin}$ ). De esta manera, cada grupo muestral tendrá un valor R, el cual será ilustrado mediante un gráfico similar al de los promedios; ubicando en el eje X los valores asociados con tiempo, y en el eje Y los valores de R.

Los cálculos de los límites de este gráfico se calculan utilizando el límite central como valor de  $\bar{R}$  de todos los rangos obtenidos en los grupos muestrales, mientras que los límites centrales superior e inferior se calculan mediante las siguientes ecuaciones:

$$LCS = D_4(\bar{R})$$

*Ecuación 8. Limite central superior*

$$LCI = D_3(\bar{R})$$

*Ecuación 9. Limite central inferior*

Donde tanto  $D_4$  como  $D_3$ , son constantes que se obtienen en la tabla del

Anexo 3.

Según Guido (2010), el comportamiento del gráfico del rango es fundamental, pues la variabilidad es una de las maneras en que se demuestra que un proceso no está bajo control. Si la variabilidad supera los límites establecidos, los promedios pierden sentido (Guido Sáenz 2010).

#### **2.6.4.2 Reglas para identificar un gráfico fuera de control**

Una vez que se establecen los límites del gráfico de control y se traza la gráfica con los valores por analizar de las muestras obtenidas, se puede observar cual es el comportamiento del proceso e identificar si éste se encuentra bajo control.

Como se mencionó anteriormente, en todo proceso de manufactura existe una variabilidad intrínseca asociada a él, sin embargo, esta variabilidad debe tener un comportamiento normal y sin tendencias que puedan evidenciar una pérdida de control. Distintos autores han establecido criterios para identificar y evaluar dichas tendencias, las cuales se han denominado en diversas fuentes como *reglas*. A continuación, se indican las reglas más comunes:

- **Regla 1.** Un punto u observación fuera de los límites de control (superior e inferior).
- **Regla 2.** Cuatro de cinco puntos consecutivos situados encima o debajo de los límites a más/menos una desviación estándar.
- **Regla 3.** Dos de tres puntos consecutivos situados por encima o por debajo de los límites de control más/menos dos desviaciones estándar.
- **Regla 4.** Ocho puntos consecutivos situados en lado superior/inferior de la línea central.
- **Regla 5.** Tendencia de 6 o más puntos en crecimiento o decrecimiento (Guido Sáenz 2010; Oakland 2008a; Quality Council of Indiana 2011).

De esta forma, al tipificar cada uno de los comportamientos que demuestran un proceso fuera de control, se puede establecer las posibles causas y acciones correctivas para cada uno de ellos. Así, quien esté encargado de tomar decisiones, podrá identificar cual es el comportamiento observado, ejecutar un análisis causa-raíz para establecer las acciones de manera asertiva y de esta forma corregir dicha conducta del proceso (Quality Council of Indiana 2011).



### 2.6.5 Gráficos de control estadístico y su posible aplicación para en los perfiles de disolución comparativos.

Si bien, los perfiles de disolución comparativos son imprescindibles para determinar la equivalencia terapéutica *in vitro* de productos que requieren demostrar esta propiedad; la realización de estas pruebas puede ser muy costosa. De acuerdo con el tarifario de costos por pruebas del LNCM, una prueba estándar de disolución por determinación espectrofotométrica (hasta una Etapa S1), tiene un costo aproximado de 53 148,56 colones; mientras que una prueba de un perfil de disolución comparativa completa para un lote (en los tres medios), puede costar aproximadamente 637 782,72 colones (12 veces el costo de una prueba de disolución farmacopeica, por determinación espectrofotométrica hasta la etapa S1).

De esta manera, la elaboración de un sistema de alerta que permita discriminar de una forma asertiva cuando se puede recomendar la realización de un PDC, es fundamental para enfocar los recursos en los casos a resolver alguna duda asociada con un medicamento que se pueda encontrar en distribución nacional.

Por ello, se considera que los gráficos de control estadístico pueden ser una herramienta útil y estratégica al analizar aquellas propiedades de los medicamentos que deban permanecer dentro de los parámetros de conformidad (tales como el rendimiento de un producto en la prueba de disolución), durante toda la vida útil de cada lote de medicamentos analizado. Asimismo, se considera la posibilidad de aplicar dichas graficas de control estadístico interlote, basado en que todos aquellos medicamentos inscritos en nuestro país deben contar con buenas prácticas de manufactura, las cuales aseguran que cada lote manufacturado por ese fabricante en particular debe haber pasado por procesos de producción homogéneos y por ende un cumplimiento de las especificaciones de manera similar entre sí (Ministerio de Salud [MINSA] 2008; Oakland 2008a; Rojas and Ruiz 2006).

Sin embargo, el LNCM como evaluador de la conformidad de segunda parte, tendría la limitante de no poder determinar causas asignables a los comportamientos fuera de control estadístico, sino únicamente a ejecutar perfiles de disolución a aquellos lotes que se salen de los límites de control.

Adicionalmente, una característica que parece indicar que la prueba farmacopeica de disolución es compatible con las gráficas de control estadístico, es debido a que la literatura recomienda que el tamaño de los subgrupos de observaciones que sean monitoreadas con este tipo de gráficas de control posea entre 2 y 12 observaciones. Lo anterior, sería compatible con la cantidad de muestras que se analizan en la prueba farmacopeica usual de medicamentos, hasta las etapas de S1 y S2; sin excluir el uso de más observaciones (como lo es en el caso de análisis hasta S3) (Oakland 2008a; Rojas and Ruiz 2006; US Pharmacopeia/National Formulary 2017).

## 2.7 Generalidades de validación de procedimientos analíticos

De acuerdo con el MINSa (2005), la validación de un procedimiento analítico es un procedimiento que establece una base de datos para demostrar científicamente que un método analítico tiene las características de desempeño adecuadas para cumplir los requerimientos de las aplicaciones analíticas pretendidas. Para ello, se debe demostrar que el laboratorio en cuestión ejecutó un procedimiento capaz de brindar resultados analíticos de la calidad requerida y evaluados en parámetros tales como exactitud, precisión, especificidad, límite de detección, límite de cuantificación, linealidad, intervalo de linealidad y robustez (International Conference on Harmonization 2005; Ministerio de Salud [MINSa] 2005a; Thompson, Ellison, and Wood 2002).

Ahora bien, no siempre se deben validar todos los parámetros de desempeño enunciados anteriormente; es por esta razón que existen diversas categorías de pruebas analíticas, las cuales tienen ligeras variaciones dependiendo del ente regulador o región de publicación. Para nuestro caso, una clasificación funcional es la descrita en la farmacopea de los Estados Unidos, la cual toma en consideración la naturaleza de los métodos analíticos (químicos, físicos y microbiológicos) y los divide en:

- **Categoría I.** Pruebas cuantitativas del contenido del o los principios activos.
- **Categoría II.** Pruebas para la determinación del contenido de impurezas o valores límites para el contenido de impurezas. Estas pruebas pueden ser cuantitativas o simplemente cualitativas (para identificar la presencia de la impureza en relación con los límites especificados).
- **Categoría III.** Pruebas fisicoquímicas de desempeño del medicamento.

- **Categoría IV.** Pruebas de identificación, las cuales aseguran la identidad del analito en una muestra (USP Convention 2018d).

De esta manera, en la Tabla 1, se describe los parámetros que la USP recomienda evaluar, según cada una de las categorías descritas:

Tabla 1  
Parámetros de desempeño de los procedimientos analíticos fisicoquímicos.

Parámetro de desempeño	Categoría I	Categoría II		Categoría III	Categoría IV
	Principio(s) Activo(s)	Prueba de límite Cuantitativa	Prueba de límite Cualitativa	Físico químico desempeño	Identificación
Exactitud	Si	Si	*	*	No
Precisión	Si	Si	No	Si	No
Especificidad	Si	Si	Si	*	Si
Límite de detección	No	No	Si	*	No
Límite de Cuantificación	No	Si	No	*	No
Linealidad	Si	Si	No	*	No
Intervalo	Si	Si	*	*	No

\* Puede requerirse o no, dependiendo de la naturaleza del ensayo (USP Convention 2018d).

Tomando en consideración que esta investigación está asociada directamente con los perfiles de disolución comparativo, y que dicha prueba analítica se asocia con la categoría III, se describirán a continuación los parámetros asociados esta categoría:

### 2.7.1 Linealidad e intervalo

La *linealidad* se conoce como la capacidad (dentro de un ámbito dado) de un procedimiento analítico en obtener resultados de una prueba determinada y que estos sean directamente proporcionales a la concentración de analito en la muestra. Posteriormente, el *intervalo* se refiere al ámbito entre la menor y la mayor concentración del analito donde se ha demostrado que se cuenta con precisión, exactitud y linealidad (Instituto de Salud Pública de Chile 2010; Ministerio de Salud [MINSAL] 2005a).

Para poder establecer ambos elementos, es necesario trabajar de manera consecutiva, por varios días y obtener cierta cantidad de valores mediante la lectura del blanco y varios patrones a diferentes concentraciones conocidas (Instituto de Salud Pública de Chile 2010; International Conference on Harmonization 2005; Magnusson 2014). La literatura recomienda diversos rangos dependiendo de la naturaleza del procedimiento analítico, los cuales se indican a continuación:

- a. *Ensayo de un principio activo*. Se recomienda un rango entre el 80% a 120% de la concentración esperada del analito en la prueba.
- b. *Determinación de una impureza*: Se recomienda un rango de 50% a 120% de la especificación.
- c. *Ensayo de uniformidad de Contenido*: Se debe considerar la naturaleza de la forma farmacéutica, pero en términos generales se recomienda un rango de entre el 70% a 130% de la concentración de trabajo.
- d. *Pruebas de Disolución*:  $\pm 20\%$  sobre la especificación. Cabe aclarar que, en los casos de fármacos con liberación controlada, en que existe una especificación mínima al inicio de la prueba y una máxima al finalizar, el intervalo debe ser menos un 20% de la especificación mínima y más 20% de la especificación máxima (Ministerio de Salud [MINSA] 2005a; USP Convention 2018d).

Ahora bien, para el caso de los perfiles de disolución comparativos, no hay una recomendación por parte de diversos entes regulatorios ni farmacopeas consultadas. Por lo que basado en las recomendaciones anteriores y conociendo la naturaleza de este método analítico en particular, se debe verificar que el intervalo por seleccionar permita asegurar que el procedimiento analítico cuente con precisión, exactitud y linealidad aceptables. De esta manera, en un PDC usualmente se espera obtener un rango de concentraciones que permitan describir el comportamiento del medicamento por analizar, debido a que estas dependen directamente de la cantidad disuelto de principio activo en cada tiempo de muestreo.

Por último, la evaluación de los datos obtenidos debe ser mediante el uso de herramientas estadísticas, tales como el análisis de varianzas de la regresión lineal de los datos obtenidos, identificación de tendencias mediante la distribución aleatoria de los residuos y pruebas de Homocedasticidad (como la prueba de Hartley) (Ministerio de Salud [MINSA] 2005a).

### 2.7.2 Precisión

Este parámetro indica la proximidad de coincidencia (grado de dispersión) entre un grupo de mediciones obtenidas de múltiples muestreos de una misma muestra homogénea, bajo condiciones establecidas. Es usualmente expresada como la desviación estándar relativa (% DSR) o coeficiente de variación de una serie de mediciones (Ministerio de Salud [MINSAL] 2005a; USP Convention 2018d).

Este parámetro en particular está comprendido en tres niveles, los cuales son:

- a. **Precisión intermedia.** Es la obtenida dentro del laboratorio y puede ser variando los analistas, los equipos o días distintos, pero con la misma muestra homogénea.
- b. **Repetibilidad (repetitividad).** Se obtiene al obtener una serie de resultados analíticos bajo las mismas condiciones de operación en un intervalo corto de tiempo (mismo día), por un mismo analista, en la misma muestra homogénea y en el mismo equipo.
- c. **Reproducibilidad.** Expresa la precisión entre laboratorios como resultado de estudios interlaboratoriales diseñados para estandarizar la metodología (Ministerio de Salud [MINSAL] 2005a).

De acuerdo con la *International Conference on Harmonization (ICH)* (2005), las pruebas de ensayo y desempeño ejecutadas en un mismo laboratorio pueden ser evaluadas mediante los parámetros de precisión intermedia y repetibilidad. Para ello, el Ministerio de Salud de Costa Rica (2005), recomienda que este procedimiento deba ejecutarse en tres niveles distintos de concentración (80%, 100% y 120%), con tres muestras independientes en cada nivel (para un total de 9 lecturas); o bien, seis muestras independientes a la concentración usual de trabajo del procedimiento analítico (International Conference on Harmonization 2005; Ministerio de Salud [MINSAL] 2005a).

No obstante, se debe considerar que las recomendaciones de las concentraciones están basadas en el rango de trabajo usual para una prueba de ensayo, por lo tanto, análisis de desempeño (como en el caso de las pruebas de disolución), deben valorarse según los niveles recomendados desde la definición del rango de linealidad establecido.

### 2.7.3 Exactitud

Este parámetro expresa la cercanía entre el resultado obtenido y el valor real, expresado en porcentaje de recuperación (%R). Asimismo, recomienda que el análisis de este parámetro deberá realizarse mediante una determinación de 9 lecturas en tres concentraciones distintas (por triplicado) (International Conference on Harmonization 2005).

De acuerdo con el Ministerio de Salud de Costa Rica (2005), se considera que este parámetro puede evaluarse mediante la comparación entre métodos (contra un método oficial, validado o estandarizado), por adición de un estándar de referencia, comparando curvas de regresión lineal de estándar contra placebos enriquecidos o comparando los resultados de un estándar o material de referencia certificado (Ministerio de Salud [MINSAL] 2005a).

### 2.7.4 Límite de detección (LD)

Este parámetro expresa la cantidad más pequeña del analito que puede ser detectada (mas no necesariamente cuantificada) por una única medición, con un nivel de confianza determinado. Es comúnmente expresado como concentración del analito (Ministerio de Salud [MINSAL] 2005a).

De acuerdo con Miller & Miller (1993), se considera que el límite de detección es la cantidad de concentración de analito que proporciona una señal igual a la señal del blanco,  $y_B$ , más dos veces la desviación estándar del blanco,  $s_B$ . Lo anterior se podría traducir en la Ecuación 10,

$$y - y_B = 3s_B \quad \text{Ecuación 10. Límite de detección}$$

Ahora bien, el mismo autor indica que los términos  $y_B$  y  $s_B$  se pueden obtener a partir del análisis de regresión lineal de una curva de calibración, mediante el cálculo de mínimos cuadrados para cada uno de los puntos de la gráfica, permitiendo así calcular la variación distribuida normalmente (solo en la dirección del eje y) con un error estándar estimado por  $S_{y/x}$  (Miller and Miller 1993).

Por otra parte, el cálculo de  $y_B$ , también puede ser obtenido, mediante el valor del intercepto ( $a$ ), siendo este último valor una estimación más exacta de la señal del blanco. Por lo tanto, se podría considerar que una manera de cálculo del límite de detección, mediante la regresión lineal y expresado en términos de concentración, la Ecuación 10 podría expresarse como:

$$LD = \frac{3 * S_{y/x}}{m}$$

*Ecuación 11. Límite de detección  
mediante regresión lineal*

Donde,  $m$  es la pendiente de la recta obtenida mediante la regresión lineal. (Miller and Miller 1993)

### 2.7.5 Límite de cuantificación (LC)

El límite de cuantificación se define como, la cantidad más pequeña del analito en una muestra que puede ser cuantitativamente determinada con una exactitud aceptable. Este se considera un parámetro del análisis cuantitativo para concentraciones bajas de compuestos en matrices de muestra y se usa particularmente para impurezas y productos de degradación. Se expresa como concentración del analito (Ministerio de Salud [MINSA] 2005a).

Adicionalmente, Thomson et al (2002) definen este parámetro como la concentración que permite una precisión suficiente para poder determinar la concentración del analito. En algunas ocasiones, se define como 10 veces la desviación estándar relativa, o bien como 2 veces el valor del límite de detección (Instituto de Salud Pública de Chile 2010; International Conference on Harmonization 2005; Thompson et al. 2002).

De esta forma, el cálculo para obtener el LC se expresa según la siguiente ecuación:

$$LC = y_B + 10s_B$$

*Ecuación 12. Límite de  
cuantificación*

Aplicando las mismas consideraciones que con el límite de detección, se puede adecuar la Ecuación 12 a la regresión lineal, lo cual genera la Ecuación 13:

$$LC = \frac{10 * S_{y/x}}{m}$$

*Ecuación 13 Límite de  
cuantificación mediante  
regresión lineal*

Donde,  $m$  es la pendiente de la recta obtenida mediante la regresión lineal (Miller and Miller 1993).

### 2.7.6 Especificidad.

De acuerdo con la formulación de los medicamentos, el principio activo se encuentra múltiples componentes (excipientes) los cuales conforman la *matriz* del medicamento. Para todo análisis cuantitativo o cualitativo, es fundamental poder diferenciar inequívocamente el analito en presencia de sus posibles interferentes (impurezas, productos de degradación u otros componentes de la formulación) (Instituto de Salud Pública de Chile 2010; International Conference on Harmonization 2005; Ministerio de Salud [MINSA] 2005a; USP Convention 2018d).

Aunque, la prueba de especificidad puede diseñarse de distintas maneras para procedimientos analíticos categoría I y III, se implementa la comparación del comportamiento de la matriz con respecto al comportamiento del estándar, cuando se cuente con disponibilidad de la matriz. En esta comparación, se prepara una solución estándar del analito a la concentración esperada en el procedimiento de ensayo y se compara con una solución de matriz a la misma concentración relativa. Para esta prueba en particular, se esperaría que en la matriz (o blanco) no exista ninguna señal que interfiera con la longitud de onda en la que se cuantifica el analito en el ensayo respectivo (si la técnica es por medio de espectrofotometría) (Ministerio de Salud [MINSA] 2005a).



## CAPITULO III. OBJETIVO E HIPÓTESIS

### 3.1 Objetivo Principal

Evaluar si la variabilidad de los resultados de la prueba farmacopeica, ensayo de disolución de rutina en lotes específicos de medicamentos presentes en la lista de medicamentos priorizados por el Ministerio de Salud de Costa Rica los cuales se adquieren y distribuyen en la CCSS, tienen impacto en la similitud de los perfiles de disolución comparativos (PDC) para la toma de decisiones.

### 3.2 Objetivos Específicos

- 3.2.1 Definir los criterios de selección del medicamento de estudio, de acuerdo con el comportamiento histórico institucional en la prueba disolución y reportes de fallas farmacéuticas asociados.
- 3.2.2 Desarrollar un procedimiento operativo estándar en el Laboratorio de Normas y Calidad de Medicamentos de la CCSS para la ejecución de los estudios de perfil de disolución comparativo.
- 3.2.3 Desarrollar método que será validado para los perfiles de disolución comparativo del medicamento seleccionado, en el Laboratorio de Normas y Calidad de Medicamentos de la CCSS
- 3.2.4 Verificar (de acuerdo con los criterios del MINSA y otras guías como FDA y OMS) la demostración de la similitud de los lotes multiorigen definidos previamente, mediante el PDC.
- 3.2.5 Identificar si existe una correlación entre los resultados de los ensayos de disolución y los perfiles de disolución comparativos, el cual permita establecer un sistema de alerta activo que indique cuando ejecutar una prueba de equivalencia terapéutica *in-vitro*.

### 3.3 Hipótesis

Los medicamentos multiorigen que presenten resultados analíticos fuera de control estadístico en la prueba de disolución de rutina, no serán equivalentes terapéuticos *in vitro* con respecto al producto de referencia.

## CAPÍTULO IV. MARCO METODOLÓGICO

Esta investigación se fundamenta en el paradigma positivista, con un enfoque correlacional y diseño cuasiexperimental (Kuhn and Solis 2013; Quesada Alpízar 2007; Sampiere Hernandez, Roberto; Fernández Collado, Carlos; Baptista Lucio 2010).

### 4.1 Criterios de selección para el medicamento por analizar

Para seleccionar el medicamento de estudio, se realizará el siguiente proceso:

- a) Identificar los productos adquiridos por parte de la CCSS, que se encuentran en la lista de medicamentos priorizados del Ministerio de Salud de Costa Rica y que hayan sido adquiridos por la institución en el año 2015.
- b) Seleccionar todos los medicamentos que se administran por vía enteral y que posean una forma farmacéutica sólida (se descartarán todas aquellas soluciones orales); y descartar todos aquellos medicamentos que posean alguna recubierta entérica o que posean una liberación controlada, así como aquellos que por la clasificación SCB, no se consideren un medicamento bioexentable.
- c) Realizar una revisión de los reportes de falla farmacéutica entre los años 2010 a 2014 en la Unidad Operativa de Coordinación Externa del LNCM de todos los medicamentos contemplados hasta este punto y se ordenarán orden descendente (del que posee más fallas farmacéuticas reportadas al que tiene menos fallas farmacéuticas asociadas). Seleccionar los primeros tres medicamentos y elaborar un gráfico de control Xbarra-R con los resultados obtenidos en la prueba de disolución ejecutadas en el LNCM, cuyo subgrupo muestral será conformado únicamente por los valores Q de las primeras 6 unidades (en caso de que el lote en análisis haya sido aprobado en etapa S2 o S3, no se tomarán en cuenta las demás unidades requeridas durante el ensayo de disolución); que contemple los últimos 20 lotes por producto analizados.
- d) Seleccionar como medicamento de estudio, el que posea la mayor cantidad de tendencias o patrones fuera de control (reglas) sobre el proceso de evaluación interlote; según el gráfico generado en el apartado 4.1 c.

- e) De las gráficas de control obtenidas en el punto 4.1 c, se deberá tomar tres lotes del medicamento seleccionado cuyo subgrupo muestral se encuentre en alguna de las siguientes condiciones:
- Fuera de control estadístico en la gráfica de promedios,
  - Fuera de control estadístico en la gráfica de rangos, o
  - Fuera de control estadístico en ambas gráficas,

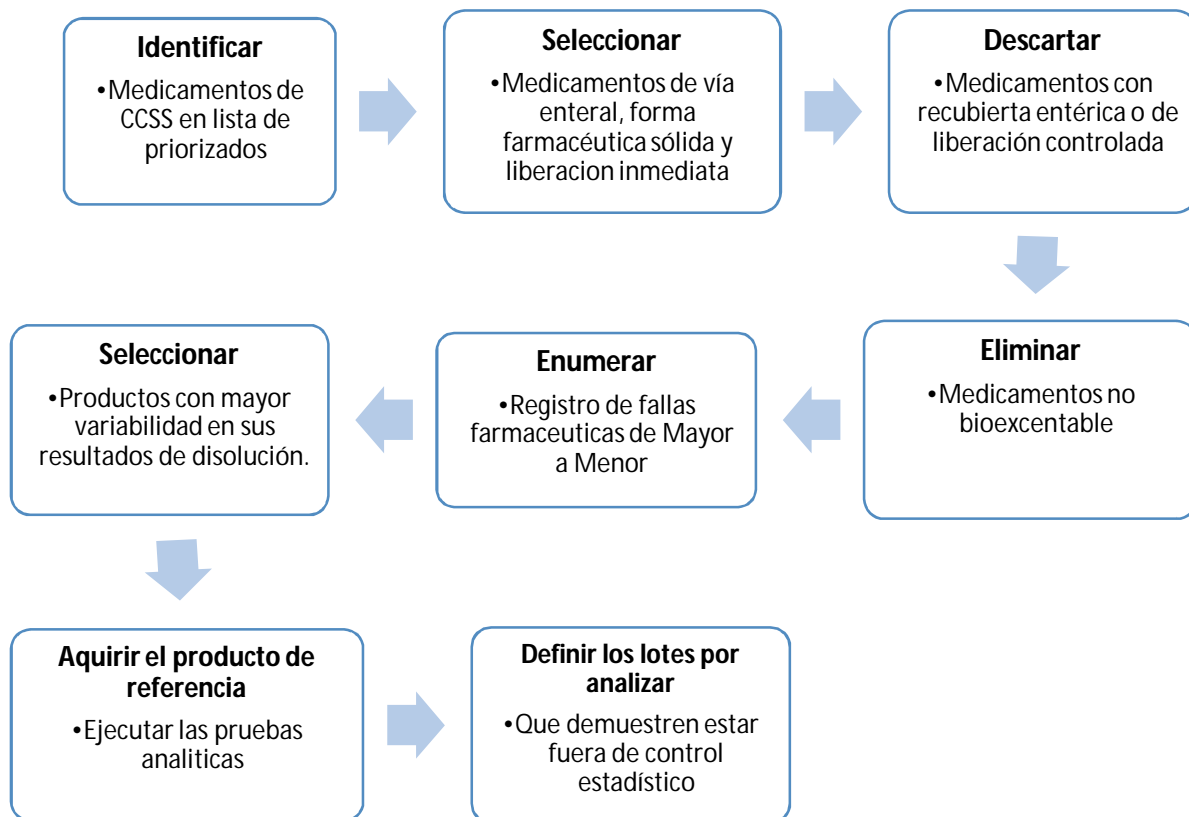


Figura 8. Diagrama de selección del medicamento por analizar.

## 4.2 Validación del procedimiento analítico

Para este segmento, se debe de considerar que dentro de los resultados obtenidos en la selección del medicamento, se definió que se trabajara con Irbesartán de Laboratorios C. Los detalles de la selección y la discusión de los criterios utilizados se detallan en el segmento 5.1 del CAPITULO V.

## 4.2.1 Insumos utilizados

### 4.2.1.1 Equipos

- Balanza analítica Sartorius modelo LA620S (código institucional de equipo E-015)
- Espectrofotómetro UV-VIS Agilent modelo G1102A (código institucional de equipo E-192)
- Disolutor Agilent modelo 708-DS (código institucional de equipo E-191)
- Bomba peristáltica Agilent serial 478175-3
- Muestreador automático Agilent
- Agitador magnético con calentador Corning modelo PC-220 (código institucional de equipo 481738)
- Ultrasonido Branson 8510 (código institucional de equipo E-130)
- pHmetro Sartorius modelo Professional Meter PP-15 (código institucional de equipo E-034)
- Refrigerador Fagor, serie Snack (código institucional de equipo E-085)
- Purificador de agua tipo II & II<sup>+</sup>, marca Elga modelo OPT060XXXX11503-1 (código institucional de equipo E-156)

### 4.2.1.2 Cristalería y materiales de laboratorio

- Balones aforados de 50, 100 y 400 mL
- Beakers de 50 mL, 100 mL, 200 mL y 400 mL
- Pipetas clase A de 1 mL, 2 mL, 3 mL, 4 mL, 5mL, 6mL y 7mL
- Probeta graduada clase A de 100 mL
- Tubos de ensayo
- Cubetas de cuarzo 1 cm
- Pastilla de agitación magnética
- Mortero y pistilo
- Gradillas para tubos de ensayo
- Goteros
- Piseta
- Espátula
- Papel aluminio
- Jeringas
- Filtros de nylon de 0,45 µm
- Papel de parafina
- Mortero y pistilo

### 4.2.1.3 Reactivos químicos

- Ácido clorhídrico G.R. Grado A.C.S. J.T. BakerR, lote G18030
- Hidróxido de sodio (NaOH). Grado A.C.S. GammaR, lote 0000055319
- Fosfato monobásico de potasio (KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>) J.T. BakerR lote AM0655773 518
- Agua Tipo II & II<sup>+</sup>

### 4.2.1.4 Medicamentos y estándares de referencia

- Irbesartán estándar, lote 40640
- Irbesartán 150 mg tabletas recubiertas vía oral de Laboratorio C, lotes 548553
- Irbesartán 150 mg tabletas recubiertas vía oral de Sanofi Aventis-Francia, lotes 4A303

#### 4.2.2 Preparación de soluciones y medios

- **Solución madre del Estándar.** Pesar una cantidad suficiente de Irbesartán estándar para poder obtener una solución cuya concentración sea de 1000 µg/mL en metanol (US Pharmacopeia/National Formulary 2017; USP Convention 2018c).
- **Medio.** Amortiguadora fosfatos, pH 6,8. Preparar una solución de fosfato de potasio monobásico (KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>) al 0,2 M, agregando 27,22 g por cada 1000mL de agua destilada. Colocar 50 mL de la solución anterior y 22,4 mL de NaOH al 0,2 M en un matraz volumétrico y llevar a 200 mL con agua. Ajustar a pH 6,80 ± 0,05 con ácido fosfórico concentrado, si es necesario (USP Convention 2018b).
- **Solución muestra.** Pesar y reducir a polvo fino no menos de 10 Tabletas. Transferir a un matraz volumétrico de 250 mL una porción del polvo, pesada con exactitud, equivalente aproximadamente a 250 mg de Irbesartán. Agregar *medio* hasta tres cuartas partes del volumen del matraz y 5 mL de metanol. Someter a ultrasonido durante 15 minutos, agitando a intervalos de 5 minutos. Aforar a volumen con *medio* y pasar una porción de esta solución a través de un filtro de membrana de microfibra de vidrio con un tamaño de poro de 0,45 µm.

#### 4.2.3 Validación del sistema.

##### 4.2.3.1 Linealidad e intervalo del sistema.

###### Procedimiento:

- a. Preparar tres *soluciones madre del estándar* de Irbesartán de forma independiente con una concentración de 1000 µg/mL (según se indica en el apartado 4.3.2 de preparación de soluciones y medios).
- b. Preparar los patrones del estándar a partir de la solución madre del estándar según Tabla 2, usando como diluyente el amortiguadora fosfatos pH 6,80.

Tabla 2.  
Diluciones del estándar para elaborar la curva de calibración

Porcentaje del estándar con respecto al etiquetado (%)	Concentración nominal (µg/mL)	Volumen de solución madre de concentración de 1000 µg/mL (mL)	Volumen final de la disolución (mL)
--	-------------------------------	---	-------------------------------------

27%	40	1	25
40%	60	3	50
53%	80	4	50
67%	100	5	50
80%	120	3	25
107%	160	4	25
133%	200	5	25

- c. Utilizar la solución del medio (amortiguadora fosfatos de pH 6,80), como blanco.
- d. Verificar la longitud de onda de máxima absorción realizando un espectro de absorción con la solución patrón media de la curva en un rango de 200 a 400 nm.
- e. Medir la absorbancia de las soluciones patrones a la longitud de onda de máxima absorción (244 nm), utilizando una celda de flujo de cuarzo 1 cm.
- f. Graficar las absorbancias contra la concentración de cada uno de los patrones de Irbesartán.
- g. Realizar un análisis de varianza de la regresión lineal.
- h. Calcular el coeficiente de correlación y el coeficiente de determinación.
- i. Calcular y graficar los residuos (resta del valor real de la concentración menos el cálculo por la ecuación de regresión lineal para cada valor de concentración, versus el valor real de la concentración)

**Criterios de aceptación** (Ministerio de Salud [MINSA] 2005a)

Se confirma la linealidad si se cumplen los siguientes criterios:

- Homocedasticidad (la varianza es constante para todas las concentraciones), debe cumplir con la prueba F-máx. de Hartley.
- El análisis de varianza de la regresión lineal debe demostrar:
  - Paso del intercepto por cero, mediante una prueba de t con un nivel de probabilidad del 5%.
  - Desviación no significativa con respecto a la regresión, mediante una prueba de t con un nivel de probabilidad del 5%.
- El coeficiente de correlación ( $R$ ) de la regresión lineal debe estar entre 0,98 y 1,00, el coeficiente de determinación ( $R^2$ ) de cada una de las curvas debe ser mayor de 0,995.

- Distribución aleatoria de los residuos, sin tendencias sistemáticas indicativas de no linealidad.

#### 4.2.3.2 Precisión y exactitud del sistema.

##### i. Repetibilidad del sistema.

###### **Procedimiento:**

- a. Preparar los patrones del 40% (80 µg/mL), 67% (100 µg/mL) y 106% (160 µg/mL), por triplicado cada uno, para obtener un total de 9 soluciones independientes.
- b. Medir la absorbancia de los patrones anteriores según las condiciones del apartado 4.2.3 de *linealidad*.
- c. Calcular el promedio, la desviación estándar, la desviación estándar relativa y el porcentaje de error relativo de cada medición.

###### **Criterio de aceptación** (Ministerio de Salud [MINSa] 2005a).

El porcentaje de error relativo (ER%) a cada nivel de concentración no debe ser mayor que el 2% y la desviación estándar relativa (DSR%) debe ser menor o igual al 2%.

##### ii. Precisión intermedia del sistema.

###### **Procedimiento:**

- a. Tomar las soluciones patrones descritas en el inciso *a* de la *repetibilidad intermedia* (soluciones a concentración de 80 µg/mL, 100 µg/mL y 160 µg/mL) y realizar tres lecturas de absorbancia individuales para cada una de las diluciones; durante cinco días consecutivos, en condiciones de entre 23 y 24°C (anotar la temperatura inicial, final y pH del medio).
- b. Una vez terminadas las lecturas de cada día, se deberá almacenar las muestras y el medio, según el siguiente procedimiento:
  - i. Sellar los balones aforados utilizando papel de parafina.
  - ii. Envolver por completo cada balón aforado con papel de aluminio y el *beaker* que contiene el medio cubriendo la boca del mismo.

- iii. Almacenar los balones aforados protegidos de la luz bajo condiciones de refrigeración (entre 2 a 8 °C). Antes de hacer las lecturas para los días posteriores, se deberá permitir que las soluciones patrón alcancen una temperatura ambiente (aproximadamente 24°C)
- iv. Calcular el promedio de las mediciones a cada uno de los niveles del patrón (bajo, medio y alto), la desviación estándar relativa y el porcentaje de error relativo de cada concentración.

### **Criterio de aceptación**

Para los datos obtenidos cada día, el porcentaje de error relativo a cada concentración (%ER) no debe ser mayor que el 2%. Además, la desviación estándar relativa (DSR) debe ser menor o igual al 2% (Ministerio de Salud [MINSa] 2005a).

#### **4.2.3.3 Influencia del filtro en las mediciones analíticas.**

##### **Procedimiento:**

- a. Obtener a partir de la solución madre del estándar, una solución de 120 µg/mL
- b. Medir la absorbancia a la longitud de onda de máxima absorción (244 nm), utilizando una celda de flujo de cuarzo 1 cm.
- c. Filtrar la solución obtenida en el punto a. y filtrar a través de un filtro 100/FULL FLOW FILT, 10 MICRON (descartando los primeros mililitros).
- d. Medir la absorbancia a la longitud de onda de máxima absorción (244 nm), utilizando una celda de flujo de cuarzo 1 cm.
- e. Comparar los resultados obtenidos en los puntos b. y d, mediante una prueba de varianzas y de t para detectar diferencias estadísticamente significativas.

##### **Criterio de aceptación:**

No debe existir una diferencia estadísticamente significativa entre los resultados obtenidos antes y después de utilizar el filtro mediante pruebas de varianzas (f) y de medias (t) (Ministerio de Salud [MINSa] 2005a).



#### 4.2.3.4 Límite de detección (LOD) y Límite de cuantificación (LOQ)(Ministerio de Salud [MINSa] 2005a)

##### Procedimiento:

- a. Utilizar el valor de la pendiente ( $m$ ) y del error estándar para el eje  $y$  ( $S_{y/x}$ ), obtenidos con el análisis de regresión lineal realizada de los datos obtenidos en el punto 2.1.1, para calcular el LOD y el LOQ del sistema, según las ecuaciones 14 y 16.
- b. Expresar ambos resultados en términos de concentración de Irbesartán (mg/mL).

##### Criterio de aceptación

El límite de detección debe ser menor al límite de cuantificación y a su vez, este último debe ser menor a la concentración menor utilizada en el intervalo de la curva de calibración (Ministerio de Salud [MINSa] 2005a).

#### 4.2.4 Validación del método.

##### 4.2.4.1 Linealidad del método por adición de estándar.

##### Procedimiento:

- a. Pesar exactamente y en forma independiente 10 tabletas del Irbesartán multiorigen del lote 548553 de Laboratorio C.
- b. Triturar (morterizar) y homogenizar, hasta reducir a polvo fino, las tabletas pesadas anteriormente.
- c. Realizar tres pesadas independientes de polvo de tabletas equivalentes a 15 mg de Irbesartán base y transferir cada porción de polvo a un balón aforado de 100,0 mL; agregar 50 mL de diluyente y someter cada uno a un baño ultrasonido durante unos 20 minutos.
- d. Enfriar a temperatura ambiente y llevar a la marca de aforo con el diluyente, hacerlo por triplicado a una concentración equivalente a 150  $\mu$ g/mL Irbesartán.
- e. Filtrar una porción de cada solución a través de un filtro de 0,45  $\mu$ m, descartar los primeros mililitros y recolectar el resto del filtrado.
- f. Preparar las soluciones enriquecidas a partir de la combinación entre la *solución muestra* y la *solución madre* del estándar, según la siguiente tabla:

Tabla 3.  
Diluciones de la preparación de valoración con adición de solución madre estándar, para elaborar la curva de calibración

Porcentaje del estándar con respecto al etiquetado (%)	Concentración nominal (ug/mL)	Volumen de solución muestra (mL)	Volumen de solución madre estándar (mL)	Volumen final de la disolución (mL)
27%	40	2	0	50
40%	60	2	1	50
53%	80	2	2	50
67%	100	2	3	50
80%	120	2	4	50
107%	160	2	6	50
120%	180	2	7	50

- g. Realizar un espectro de absorción con una solución de concentración media, para verificar la longitud de onda de máxima absorción.
- h. Medir las soluciones a la longitud de 244 nm.
- i. Graficar la respuesta de la medición contra la cantidad adicionada del estándar de Irbesartán en cada una de las soluciones. Se verifican datos con comportamiento atípico mediante mediciones adicionales.
- j. Realizar un análisis de varianza de la regresión lineal.
- k. Calcular el coeficiente de correlación y el coeficiente de determinación.
- l. Calcular y graficar los residuos (valor real de la cantidad adicionada menos el cálculo por la ecuación de regresión lineal para cada valor de cantidad adicionada, versus el valor real de la cantidad adicionada)

**Criterio de aceptación** (Ministerio de Salud [MINSA] 2005a)

Se confirma la linealidad si se cumplen los siguientes criterios:

- Homocedasticidad (la varianza es constante para todas las concentraciones), debe cumplir con la prueba F-Max de Hartley.
- El análisis de varianza de la regresión lineal debe demostrar:
  - Paso del intercepto por cero, mediante una prueba de t con un nivel de probabilidad del 5%.

- Desviación no significativa con respecto a la regresión, mediante una prueba de t con un nivel de probabilidad del 5%.
- El coeficiente de correlación ( $R$ ) de la regresión lineal debe estar entre 0,98 y 1,00, el coeficiente de determinación ( $R^2$ ) de cada una de las curvas debe ser mayor de 0,995.
- Distribución aleatoria de los residuos, sin presencia de tendencias sistemáticas indicativas de no linealidad.

#### 4.2.4.2 Exactitud del método por adición de estándar.

##### Procedimiento:

- a. Realizar tres pesadas independientes de polvo de tabletas equivalentes a 15 mg de Irbesartán base y transferir cada porción de polvo a un balón aforado de 100,0 mL; agregar 50 mL de diluyente y someter cada uno a un baño ultrasonido durante unos 20 minutos.
- b. Enfriar a temperatura ambiente y llevar a la marca de aforo con el diluyente, hacerlo por triplicado a una concentración equivalente a 150  $\mu\text{g/mL}$  Irbesartán.
- c. Filtrar una porción de cada solución a través de un filtro de 0,45  $\mu\text{m}$ , descartar los primeros mililitros y recolectar el resto del filtrado.
- d. Preparar las soluciones enriquecidas a partir de la combinación entre la *solución muestra* y la *solución madre* del estándar, según la Tabla 4:

Tabla 4.  
Diluciones de la preparación de valoración con adición de solución madre estándar, para elaborar la curva de calibración

Porcentaje del estándar con respecto al etiquetado (%)	Concentración nominal ( $\mu\text{g/mL}$ )	Volumen de solución muestra (mL)	Volumen de solución madre estándar (mL)	Volumen final de la disolución (mL)
53%	80	2	2	50
80%	120	2	4	50
133%	200	2	7	50

- e. Realizar un espectro de absorción entre 200-400 nm, con una solución de concentración media, para verificar la longitud de onda de máxima absorción.
- f. Medir las soluciones a la longitud de 244 nm.

- g. Graficar la respuesta de la medición contra la cantidad adicionada del estándar de Irbesartán en cada una de las soluciones. Se verifican datos con comportamiento atípico mediante mediciones adicionales.
- h. Realizar un análisis de varianza de la regresión lineal.
- i. Calcular el coeficiente de correlación y el coeficiente de determinación.
- j. Calcular y graficar los residuos (valor real de la cantidad adicionada menos el cálculo por la ecuación de regresión lineal para cada valor de cantidad adicionada, versus el valor real de la cantidad adicionada)

**Criterio de aceptación** (Instituto de Salud Pública de Chile 2010; Ministerio de Salud [MINSAL] 2005a)

Los porcentajes de recuperación obtenidos deben encontrarse entre 98 y 102%, además la desviación estándar relativa del porcentaje de recuperación debe ser menor o igual al 3%.

#### **4.2.4.3 Precisión del método (Ministerio de Salud [MINSAL] 2005a).**

- i. Repetibilidad del método.

Procedimiento:

- a. Preparar en forma independiente, por adición de estándar, tres soluciones que contienen Irbesartán, a tres niveles de concentración bajo, medio y alto (80, 120 y 200  $\mu\text{g/mL}$ ) en balones aforados de 50,0 mL, a partir de una misma solución madre de 1000  $\mu\text{g/mL}$  del estándar de Irbesartán, y de una solución muestra (de polvo de tabletas). Diluir y llevar a la marca de aforo con el diluyente.
- b. Medir la absorbancia de las muestras enriquecidas a la longitud de onda de máxima absorción (244 nm).
- c. Calcular con la pendiente y el intercepto de la curva de calibración, la concentración ajustada para cada medición y obtener el promedio, la desviación estándar, la desviación estándar relativa correspondiente.

**Criterio de aceptación:**

La desviación estándar relativa (DSR%) a cada nivel de concentración debe ser menor o igual al 3%.

- ii. Precisión intermedia del método (se evalúa el efecto día).

**Procedimiento:**

- a. Preparar en forma independiente, por adición de estándar, una solución que contenga Irbesartán, a tres niveles de concentración bajo, medio y alto (80, 120 y 160 µg/mL) en balones aforados de 50,0 mL, a partir de una misma solución madre de 1000 µg/mL del estándar de Irbesartán, y de una misma solución madre de polvo de tabletas. Diluir y llevar a la marca de aforo con el diluyente.
- b. Medir la absorbancia de las muestras a la longitud de onda de máxima absorción (244 nm).
- c. Calcular con la pendiente y el intercepto de la curva de calibración, la concentración ajustada para cada medición y obtener el promedio, la desviación estándar, la desviación estándar relativa correspondiente.
- d. Preparar al día siguiente por parte del mismo analista, una solución que contenga Irbesartán, a tres niveles de concentración bajo, medio y alto (80, 120 y 160 µg/mL) en balones aforados de 50,0 mL, a partir de una misma solución madre de 1000 µg/mL del estándar de Irbesartán, y de una misma solución madre de polvo de tabletas. Diluir y llevar a la marca de aforo con el diluyente.
- e. Medir la absorbancia de las muestras a la longitud de onda de máxima absorción.
- f. Calcular con la pendiente y el intercepto de la curva de calibración, la concentración ajustada para cada medición y obtener el promedio, la desviación estándar, la desviación estándar relativa correspondiente.

**Criterio de aceptación:**

Para los datos obtenidos en ambos días, la desviación estándar relativa (DSR%) de cada una de las concentraciones debe ser menor o igual al 3%.

**4.2.4.4 Especificidad (Instituto de Salud Pública de Chile 2010; International Conference on Harmonization 2005; Ministerio de Salud [MINSA] 2005a).****Procedimiento:**

- a. Preparar una solución de la matriz del Irbesartán de Laboratorio C, calculando el contenido equivalente de los excipientes de una tableta en 900 mL de medio.
- b. Realizar lecturas por triplicado y comparar con las lecturas de la disolución de 100% del punto a de *Repetibilidad del método*.

### **Criterio de aceptación**

La matriz no debe presentar ningún tipo de señal que interfiera con la señal de Irbesartán. Para calcular el porcentaje de señal equivalente al principio activo en la matriz, se realizará la ecuación 20:

$$\% PA_{equivalente} = \frac{\bar{A} - b/a}{m_{etiq}} * 100$$

*Ecuación 14. Porcentaje de interferencia de otras señales*

Donde,

$\bar{A}$  es el promedio de Unidades de absorbancia de las soluciones placebo a 244 nm.

$m_{etiq}$  es la masa de principio activo etiquetada en el producto analizado.

$b$  es el intercepto de la curva del estándar.

$a$  es la pendiente de la curva del estándar.

### **4.3 Caracterización de los lotes por analizar.**

Elaborar un cuadro con los resultados analíticos de las pruebas de valoración promedio, uniformidad de unidades de dosificación (por variación de peso) y ensayo de disolución (según la farmacopea vigente); tanto para el producto de referencia, como para cada uno de los lotes multiorigen seleccionados (USP Convention 2018c).

### **4.4 Perfiles de disolución comparativo (PDC).**

- a. Colocar 900 mL del medio de disolución (amortiguadora fosfatos pH 6.8), en cada uno de los vasos del equipo de disolución.

- b. Una vez que el medio alcance la temperatura en cada vaso, colocar cada tableta de Irbesartán en la canasta respectiva.
- c. Programar el equipo para que los ejes de las paletas giren a 75 revoluciones por minuto.
- d. Ajustar el auto muestreador para tomar alicuotas de 10 mL utilizando filtros de 10 µm; a los 15, 20, 30, 45, 60, 90, 100 y 110 minutos. No se deberá realizar reposición del medio de forma manual, debido a que la bomba en línea hace la reposición de forma automática.
- e. Medir la absorbancia de las muestras en el espectrofotómetro, en una longitud de onda de 244 nm.
- f. Realizar diariamente un análisis de soluciones patrones de 60, 80, 130, 160 y 220 µg/mL de Irbesartán base para establecer la curva de calibración con la cual se puede calcular la concentración de Irbesartán en cada una de las muestras.
- g. Repetir el procedimiento hasta completar la evaluación de las doce unidades de cada lote del producto y del de referencia, en medio amortiguadora fosfatos pH 6,8 ± 0,1.
- h. Comparar los perfiles de disolución por medio de la prueba la prueba  $f_2$  y  $f_1$
- i. Determinar el porcentaje de fármaco disuelto (%Q) se calculó de la siguiente manera:

$$\%Q = \frac{\left( \text{Respuesta (UA)} - \text{ordenada} / \text{pendiente} \right) * V * Pot}{\text{Etiquetado de la dosis}}$$

Ecuación 15. Cálculo de %Q, según la USP38-NF33

donde  $V$  es el volumen por vaso (900 mL),  $Pot$  es la potencia de Irbesartán obtenida en la valoración, por lote y el Etiquetado de la dosis es equivalente a 150 mg.

#### 4.4.1 Criterios de evaluación

1. Un valor del factor de similitud ( $f_2$ ) de 50 o mayor (50-100) refleja la similitud de las dos curvas y así la equivalencia del desempeño *in vitro* de los dos productos.
2. Un valor del factor de diferencia ( $f_1$ ) de 0 a 15, indica que no hay diferencia significativa entre las dos curvas (US Food and Drug Administration [FDA] 2000a) (Moore and Flanner 1996).

#### 4.5 Evaluación de correlación entre ensayo de disolución y PDC.

- 4.5.1 Realizar una gráfica X-Y, con los valores de  $f_1$  y  $f_2$  en el eje X y los valores de Q (del ensayo de disolución) en el eje Y; correspondientes para cada lote seleccionado.
- 4.5.2 Comparar e identificar si existe alguna correlación entre ambos valores (obtener valor  $R^2$  y  $R^2$  ajustado)

#### 4.6 Identificación de tendencias en la gráfica de control estadístico.

Si se concluye que alguno de los lotes anteriores no es equivalente terapéutico *in vitro* con relación al producto de referencia, se procederá a analizar las condiciones de control estadístico, con el fin de identificar si la no equivalencia pueda asociarse con:

- a. **Variabilidad intra-lote.** La presencia de gráficos de rangos fuera de control estadístico permitiría establecer que un factor de poca uniformidad de unidades de dosificación pueda estar relacionado como un elemento predominante en la no equivalencia terapéutica *in vitro*.
- b. **Variabilidad inter-lotes.** La presencia de gráfico de promedios fuera de control estadístico permitiría establecer que la variación de un lote individual ante la normalidad de producción pueda asociarse como un elemento predominante en la no equivalencia terapéutica *in vitro*.



## CAPÍTULO V. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 5.1 Criterios de selección para el medicamento por analizar

De acuerdo con el MINSA (2014), el listado oficial acumulado de principios activos priorizados actualizado el 07 de abril del 2014, indica que el país cuenta con un listado de 49 principios activos contenidos en medicamentos multiorigen que deben cumplir con pruebas de Equivalencia Terapéutica respecto al Producto de Referencia oficial (Ministerio de Salud [MINSA] 2014).

De esta manera, al ordenar los medicamentos disponibles en la institución, según la cantidad de reportes de falla farmacéutica que han reportado los centros de salud de la institución e identificar cuáles de ellos cuentan con al menos 20 lotes del mismo fabricante analizados por el LNCM; se logra determinar que los tres productos posibles productos por analizar son: Atenolol 50 mg tabletas de Laboratorio A, Fluoxetina HCl 20 mg cápsulas de Laboratorio B e Irbesartán 150 mg tabletas de Laboratorio C.<sup>2</sup>

#### 5.1.1 Histórico de resultados analíticos para la prueba de disolución

Una vez que se obtuvieron los tres medicamentos preliminares, se recopiló un histórico de los resultados analíticos para cada uno de los medicamentos (tomando en consideración únicamente los manufacturados por laboratorios seleccionados) y se obtuvo los siguientes resultados por producto:

##### 5.1.1.1 Fluoxetina HCl 20 mg cápsulas, de Laboratorio B

Con este producto, se determinó que el 100% de los últimos 20 lotes de Fluoxetina manufacturado por Laboratorio B y analizados por el LNCM, arrojaron resultados conformes en etapa S1, con un promedio del porcentaje de la cantidad declarada en la etiqueta (Q) equivalente a 97,10% y una desviación estándar relativa de 4,09% (ver Tabla 16 en Anexo 4).

Por otra parte, la

---

<sup>2</sup> Debido a que el alcance de esta investigación es analizar el comportamiento de resultados analíticos, la identificación y publicación de los fabricantes asociados a los medicamentos en análisis es irrelevante.

Figura 9 permite concluir que la media del proceso posee un subgrupo (5,0% de todos los lotes analizados) fuera de control en la gráfica X barra; no obstante, el valor fuera de control se encuentra por encima del LCS. Para este estudio, un resultado por encima del LCS se considera de bajo riesgo a la salud del paciente por evidenciar mayor disponibilidad del principio activo y por ende no es trascendental para este estudio; mientras que los resultados que si deben de generar alerta son aquellos en donde el valor de Q es inferior al LCI, ya que podría estar evidenciando un riesgo en la disponibilidad del principio activo al ser ingerido.

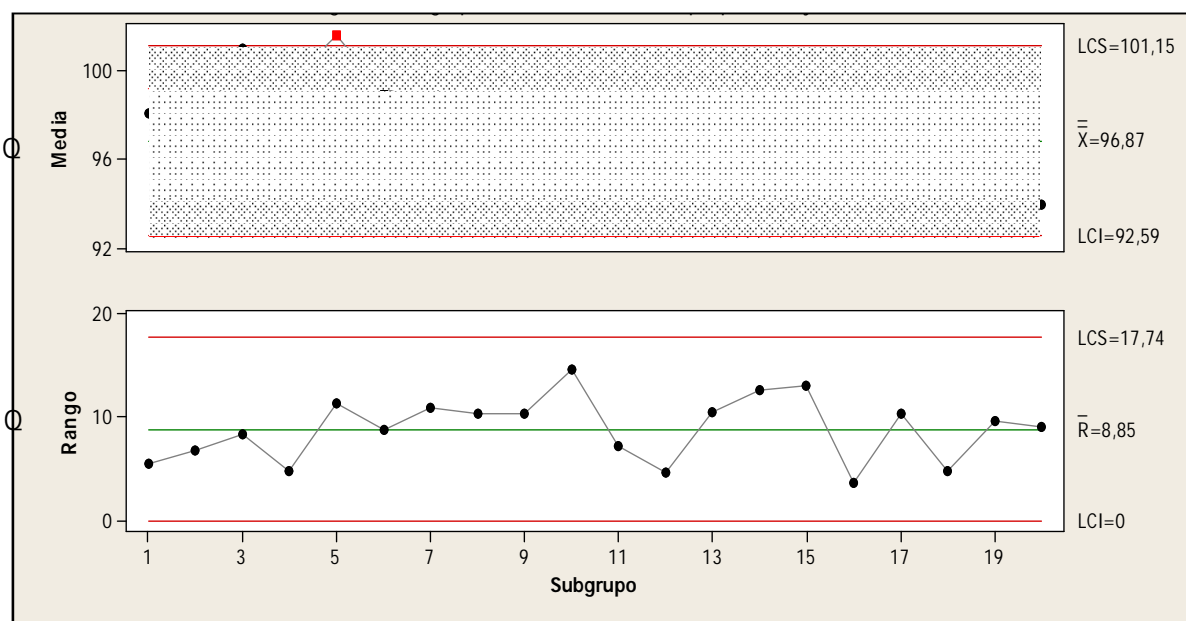


Figura 9. Gráfica Xbarra-R que demuestra los resultados del porcentaje de producto disuelto según el etiquetado (Q) de diversos lotes de Fluoxetina HCl 20 mg de Laboratorio B.

Para el caso de la variación del proceso, se considera que esta es estable, debido a que en la gráfica de rangos no hay subgrupos fuera de control estadístico.

### 5.1.1.2 Atenolol 50 mg tabletas, de Laboratorio A

Según los resultados analíticos obtenidos en el LNCM, para los últimos 20 lotes manufacturados por Laboratorio A, se puede observar que únicamente dos de los lotes analizados poseen resultados en la prueba de disolución de rutina en etapa S2 (lotes 4077051 y 4077022), mientras que los 18 lotes restantes fueron dictaminados como conformes en etapa S1. Asimismo, el

promedio de todas las lecturas de Q fue de 96,32%, con una desviación estándar relativa de 6,49% (ver Tabla 17 en el Anexo 4).

Ahora bien, al ingresar esos datos y analizarlos en una gráfica de control X barra-R (ver

Figura 10), el sistema de análisis indica que algunos de los lotes analizados no son estables la gráfica de medias o en la de rangos (variación del proceso).

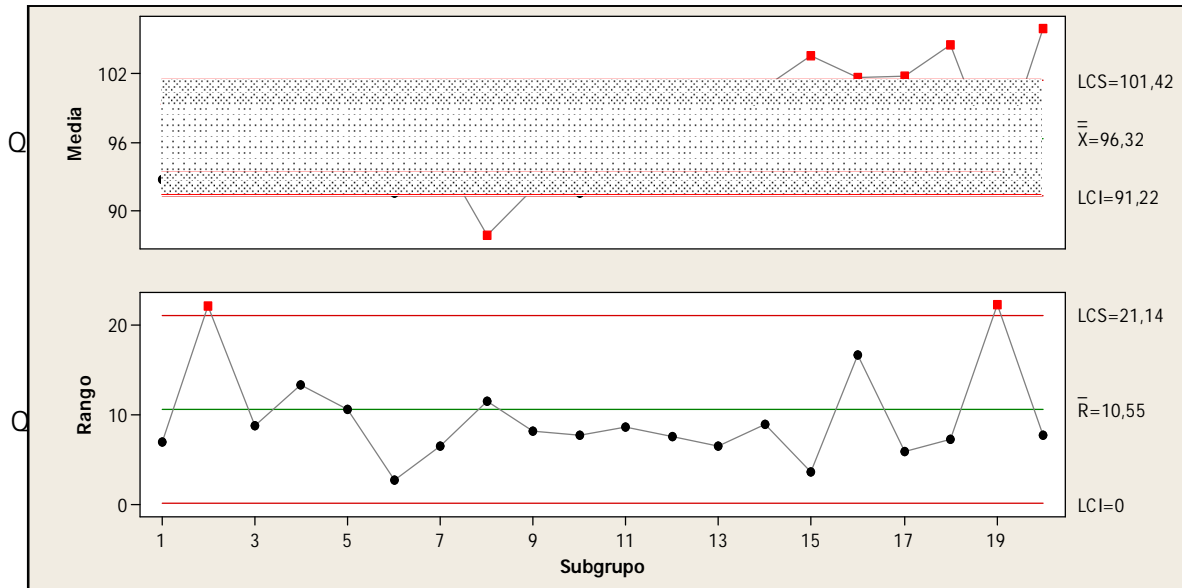


Figura 10. Gráfica Xbarra-R que demuestra el porcentaje de producto disuelto según el etiquetado (Q) de diversos lotes de Atenolol 50 mg de Laboratorios A.

Al analizar la

Figura 10, se observa que en la gráfica de rango existen 2 subgrupos (lotes 3077083 y 4077051) por encima del límite central superior. Debido a ello, se analizaron los valores individuales y se determinó que los valores mínimos de Q para cada uno de los lotes en cuestión son de 92,80% y 82,41% respectivamente (es decir, cada una de las tabletas de cada subgrupo obtuvieron resultados superiores al Q que establece la farmacopea en la monografía específica de este medicamento, de forma individual). Esto permite evidenciar que en el peor de los casos, el valor mínimo de los datos individuales supera el valor establecido como valor Q en la monografía del Atenolol, por lo que el riesgo de contar con dos subgrupos fuera de control para la variabilidad de

las unidades individuales es bastante bajo ya que ambos lotes demuestran tener resultados individuales superiores al mínimo requerido.

Adicionalmente, se puede observar 6 subgrupos fuera de control en la gráfica X-barras (5 de ellos superior al LCS y solamente uno es inferior al LCI). Al igual que lo descrito en el caso de la Fluoxetina de laboratorio A, los valores superiores al LCS son considerados como desviaciones de bajo riesgo o irrelevantes, pues debido a la naturaleza de esta prueba, estos valores superiores no representan un desempeño bajo o deficiente del lote en disolución que pueda poner en riesgo la cantidad de producto disuelto. En contraparte, el caso del subgrupo 8 (lote 4077022), éste posee una media inferior al LCI, lo cual si pudiera afectar el desempeño del medicamento; no obstante, se debe recordar que los límites establecidos en las gráficas de control estadístico distan de los criterios de aceptación de un producto farmacéutico. Esto quiere decir que, a pesar de evidenciar un subgrupo por debajo del LCI, el porcentaje asociado con ese promedio es de 89%, lo cual es un valor superior al Q establecido en la monografía individual y no representa un riesgo con respecto al desempeño del producto. A pesar de ello, las limitaciones de esta investigación impiden identificar las causas atribuibles a este comportamiento (debido a que se desconocen los procesos de manufactura propios del fabricante), es por esta razón que el lote mencionado aún no se puede descartar para ser valorado más adelante para ser analizado en esta investigación.

#### **5.1.1.3 Irbesartán 150 mg tabletas, de Laboratorio C.**

Para este medicamento, se logró evidenciar que cuatro lotes (548501, 548509, 548519 y 548523) poseen resultados en etapa S2. Asimismo, se observa un promedio de Q de 93,13% y una desviación estándar relativa de 6,72%; siendo esta la más alta de los tres medicamentos analizados.

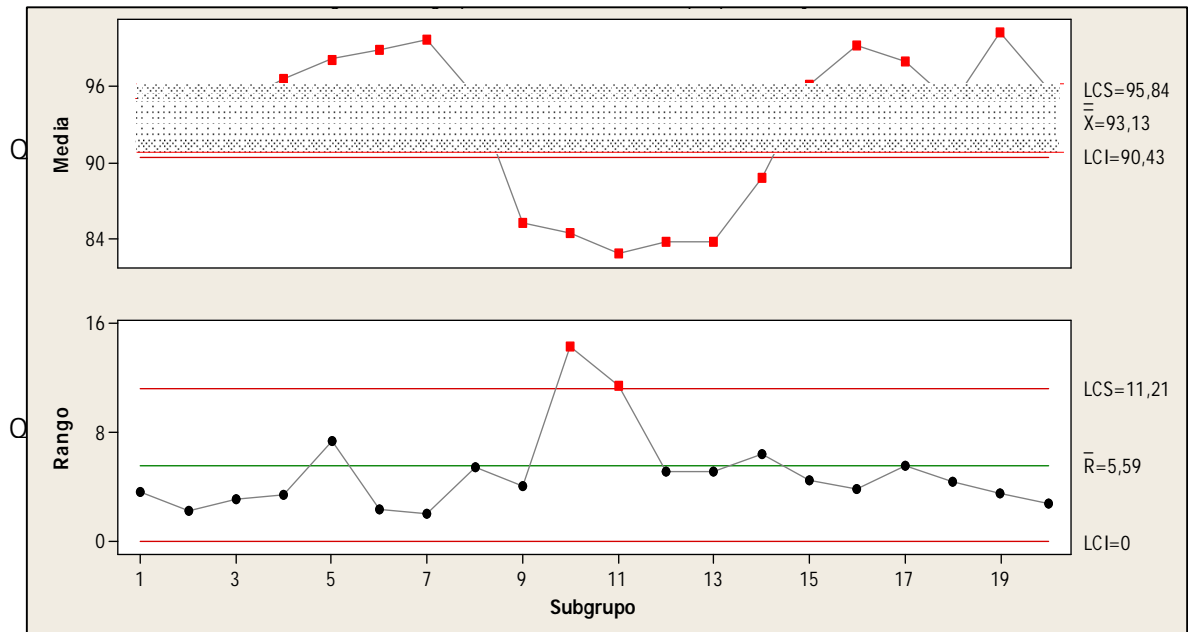


Figura 11. Gráfica Xbarra-R que demuestra el porcentaje de producto disuelto según el etiquetado (Q) de diversos lotes de Irbesartán 150 mg de Laboratorio C.

De acuerdo con la *Figura 11*, se logra determinar que tanto la media como la variación del proceso pudieran no ser estables, con presencia de valores de medias y rangos fuera de los límites centrales superior e inferior. Lo anterior, se logra evidenciar al determinar que 14 de los 20 lotes analizados, están fuera de control en la gráfica de promedios (de los cuales 6 subgrupos obtuvieron promedios de Q inferiores al LCI). Es importante indicar que, a diferencia de los dos medicamentos anteriores, los valores inferiores al límite central inferior se consideran relevantes pues pueden evidenciar un rendimiento bajo del medicamento. Adicionalmente, los lotes 548509 y 548519, presentan un comportamiento fuera de control asociado con la regla 1 (valores individuales por fuera de los límites de control) para la gráfica de medias y también se encuentran fuera del LCS de la gráfica de Rangos.

Como se indicó previamente, no se pueden evidenciar las causas asignables de los comportamientos descritos, por lo que los hallazgos detectados no poseen elementos para disminuir el riesgo asociado con un posible bajo desempeño en los lotes citados.

### 5.1.2 Selección del medicamento por analizar

Como se indicó previamente, para todos los lotes analizados, se obtuvieron resultados conformes para las pruebas farmacopeicas de rutina. Ahora bien, resultado de los pasos anteriores, se considera que tanto el Atenolol de Laboratorio B como el Irbesartán de Laboratorio C, cuentan con

un historial que podría permitir la evaluación de la hipótesis planteada (productos con variabilidad lote-lote demostrada mediante gráficas de control estadístico). Sin embargo, se descarta el Atenolol de Laboratorio B, debido a que en los peores casos, existen subgrupos fuera de control estadístico pero que no representan riesgo sobre los criterios de aceptación del producto mientras que para el caso de Irbesartán de 150 mg tabletas manufacturado por el Laboratorio C, existen valores de Q conformes pero muy cercanos al límite de aceptación (con etapas en la prueba de disolución en S2), por lo que se considera a este último como producto por analizar.

Una vez seleccionado el medicamento, se analizaron todos los lotes contemplados en el histórico y según los parámetros establecidos en la metodología y se determinó que los lotes por analizar son:

- Lote 548509: este lote posee un resultado de la prueba de disolución en etapa S2 (con un promedio de disolución de 82,84%) y está fuera de control estadístico en ambas gráficas de control (gráfico  $\bar{x}$  y gráfico R).
- Lote 548523: debido a que posee un resultado de la prueba de disolución en etapa S2 (con un promedio de disolución de 83,70%) y está fuera de control estadístico en la gráfica de control de promedio (gráfico  $\bar{x}$ ).
- Lote 548519: se selecciona este lote pues tiene un resultado de la prueba de disolución en etapa S2 (promedio de disolución de 83,70%) y está fuera de control estadístico en ambas gráficas de control (gráfico  $\bar{x}$  y gráfico R). Sin embargo, se determinó que este lote no estaba disponible en las bodegas de almacenamiento del LNCM, y por la falta de existencias, se seleccionó como lote alternativo el 548501, debido a que posee un resultado de la prueba de disolución en Etapa S2 (con un promedio de disolución de 85,27%) y está fuera de control estadístico en la gráfica de control de promedio (gráfico  $\bar{x}$ ).

## 5.2 Validación del procedimiento analítico

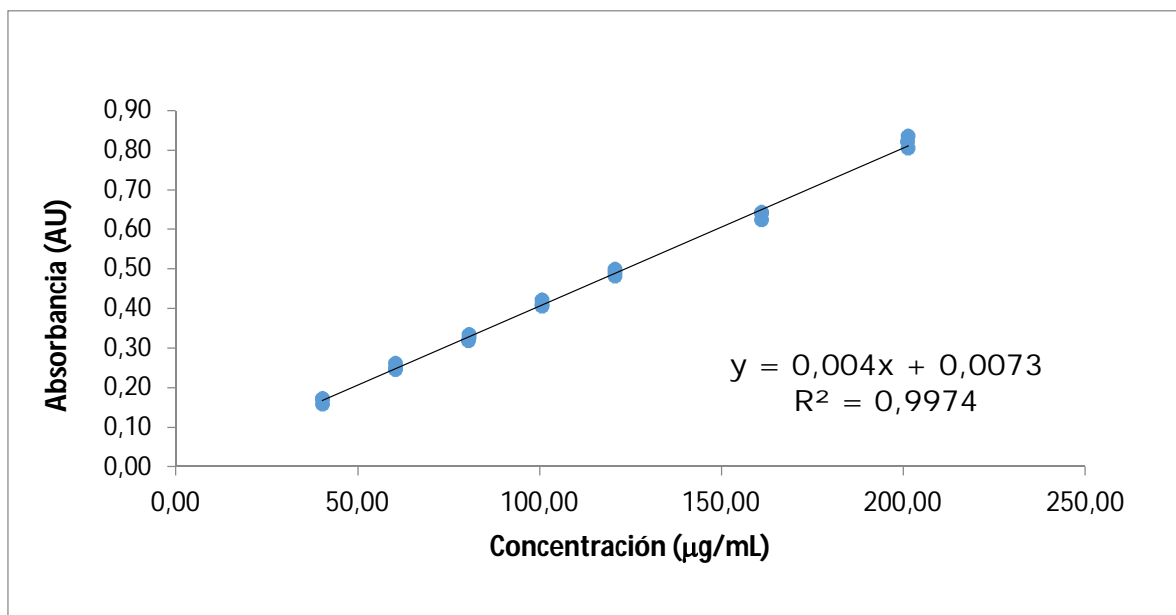
Para toda la validación del procedimiento analítico, se hicieron las pruebas con el patrón estándar y producto terminado de Irbesartán (medicamento seleccionado en el apartado anterior).

### 5.2.1 Validación del sistema

A continuación, se indican los resultados de los parámetros evaluados en la validación del sistema, sin embargo, para mayor detalle se podrán encontrar los datos crudos en el Anexo 6.

### 5.2.1.1 Linealidad e intervalo del sistema.

Como se puede observar en *Figura 12*, se puede evidenciar el comportamiento lineal de los resultados obtenidos para el intervalo de concentración de Irbesartán analizado entre 60 y 200 µg/mL.



*Figura 12.* Curva de calibración resultado en la evaluación de la linealidad del sistema, para un intervalo de concentración de Irbesartán entre 40 a 200 µg/mL.

Adicionalmente, de acuerdo con los criterios de aceptación del marco metodológico, se obtuvo que la varianza es constante para todas las concentraciones derivadas de las tres soluciones madre, mediante la prueba de Homocedasticidad de la prueba de Hartley. Asimismo, al aplicar la prueba t, se concluye que el intercepto por cero (con un nivel de probabilidad del 5%); mientras que mediante la aplicación prueba F, se evidenció que no existe desviación significativa con respecto a la regresión con un nivel del 5% de probabilidad, mediante la aplicación de la prueba F

El coeficiente de correlación (R) obtenido de la regresión lineal, tiene un valor de 0,999 (el cual se encuentra entre 0,98 y 1,00 según criterio establecido en la metodología) y el coeficiente de determinación ( $R^2$ ) de fue de 0,9974.

Al evaluar la distribución aleatoria de los residuos, se obtuvo una gráfica de residuales sin tendencias sistemáticas o patrones de los datos (ver *Figura 13*).

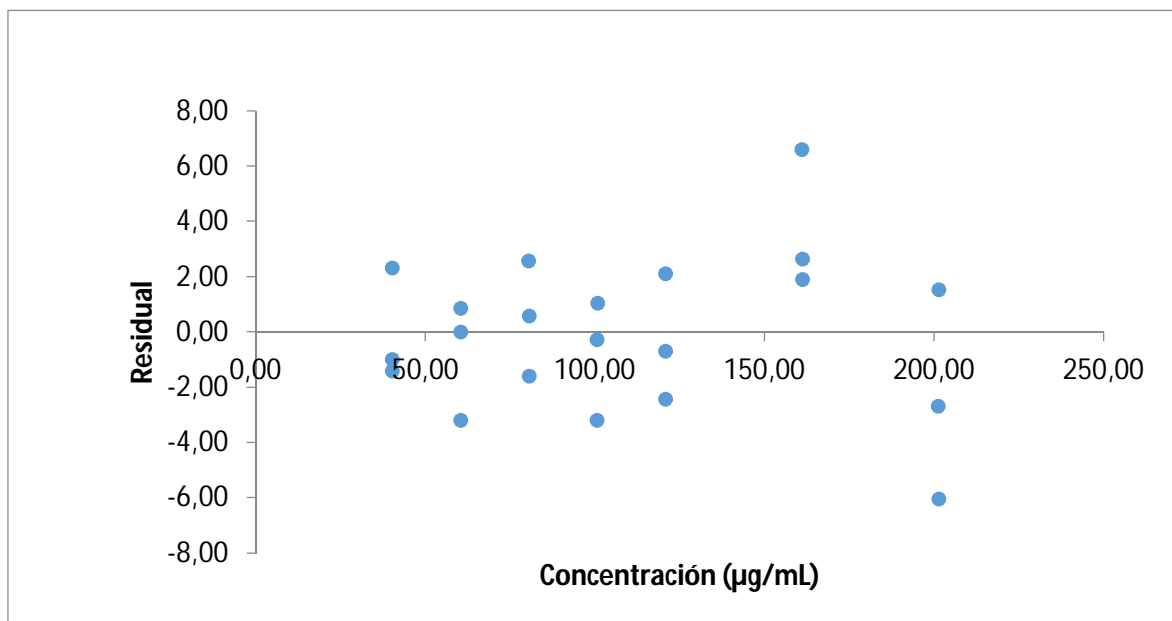


Figura 13. Estudio de residuales de la linealidad de la validación del sistema del método analítico de Irbesartán, para un intervalo de concentración de Irbesartán entre 40 a 200 µg/mL.

Debido a lo anterior, se puede establecer un comportamiento lineal en el intervalo de estudio para las concentraciones entre 40,0 µg/mL y 200 µg/mL.

### 5.2.1.2 Precisión y exactitud del sistema.

#### i. Repetibilidad del sistema.

Para el caso de la repetibilidad del sistema, se obtuvo los siguientes resultados:

Tabla 5  
Resultados obtenidos en la precisión intermedia del sistema, expresados en error relativo por cien (ER%), para las diluciones de Irbesartán a 60 µg/mL, 100 µg/mL y 160 µg/mL

	Concentración de las diluciones		
	60 µg/mL	100 µg/mL	160 µg/mL
Repetición	(ER%)	(ER%)	(ER%)
1	1,74%	0,15%	0,27%
2	-1,22%	-0,45%	-0,43%
3	-0,52%	0,30%	0,15%
<b>Promedio</b>	0,253	0,422	0,625
<b>DS</b>	0,004	0,002	0,002
<b>DSR</b>	1,54%	0,40%	0,37%



De acuerdo con la Tabla 5, se puede evidenciar que el porcentaje de error relativo (ER%) a cada nivel de concentración no es menor que el 2% y la desviación estándar relativa (DSR%) en todos los casos es menor al 2%; demostrando que las respuestas analíticas son precisas y exactas con las mismas muestras durante 1 mismo día.

ii. Precisión intermedia del sistema.

Este parámetro de desempeño se evaluó midiendo la absorbancia y el ER% de soluciones a tres niveles de concentración de; pero variando el día de medición, durante 5 días consecutivos.

A continuación, se detallan los resultados obtenidos:

Tabla 6  
Resultados obtenidos en la precisión intermedia del sistema, expresados en error relativo por cien (ER%), para las diluciones de Irbesartán a 60 µg/mL, 100 µg/mL y 160 µg/mL.; durante 5 días

Día	Concentración de las diluciones		
	60 µg/mL	100 µg/mL	160 µg/mL
	(ER%)	(ER%)	(ER%)
1	-1,04%	-2,99%	-1,97%
2	-0,04%	1,02%	0,70%
3	-0,11%	-0,51%	-0,54%
4	0,62%	1,25%	0,99%
5	0,57%	1,23%	0,82%
<b>Prom.</b>	0,233	0,395	0,625
<b>DS</b>	0,002	0,007	0,008
<b>DSR</b>	0,67%	1,82%	1,25%

De acuerdo con la Tabla 6, se puede evidenciar que el porcentaje de error relativo (ER%) a cada nivel de concentración es menor que el 2% y la desviación estándar relativa (DSR%) en todos los casos es menor al 2%; demostrando que las respuestas analíticas son precisas y exactas con las mismas muestras durante 5 días consecutivos.

### 5.2.1.3 Influencia del filtro en las mediciones analíticas.

Para este apartado, se evaluó el filtro *Agilent 10 Micron Full Flow Filter*® por el cual pasa la muestra durante el ensayo de perfil de disolución, los resultados se muestran en la tabla 7. Este fue evaluado con una solución patrón de Irbesartán a una concentración de 120 µg/mL, obteniendo los resultados que se detallan a continuación:

Tabla 7  
Promedio y desviación estándar de las lecturas obtenidas antes y después de utilizar el filtro de 0,45 µm en una solución de 120 µg/mL

Lectura	ABS (AU)	
	con filtro	sin filtro
1	0,484110	0,48447
2	0,484140	0,48303
3	0,484080	0,48335
Promedio	0,484110	0,483617
DS	0,000030	0,000756
$t_{exp}$	1,129	

Se ejecuta la prueba F para varianzas y se obtiene que el valor crítico de F es de 0,0526 mientras que el valor calculado es de 0,00157; por lo que se concluye que las varianzas son iguales a una probabilidad del 5% y 2 grados de libertad. De esta forma, se ejecuta la prueba t de varianzas iguales y se obtiene que el valor de  $t_{exp}$  es de 1,129, mientras que el  $c_{critico}$  bilateral es de 2,776; por tanto, debido a que se logra evidenciar que el primero es menor que el segundo, se concluye que no existe una diferencia estadísticamente significativa entre los resultados obtenidos antes y después de utilizar el filtro con soluciones a concentración usual de trabajo, a un nivel de probabilidad del 5% y 2 grados de libertad.

### 5.2.1.4 Límite de detección (LOD) y Limite de cuantificación (LOQ)

Realizando una banda de ajuste (Anexo 6) y mediante el uso de la Ecuación 11 y la Ecuación 13; se encontró que el LOD es 8,46 µg/mL, mientras que el LOQ es 28,21 µg/mL; lo cual permite cumplir con las especificaciones determinadas en el procedimiento, en donde LOD es menor que LOQ y

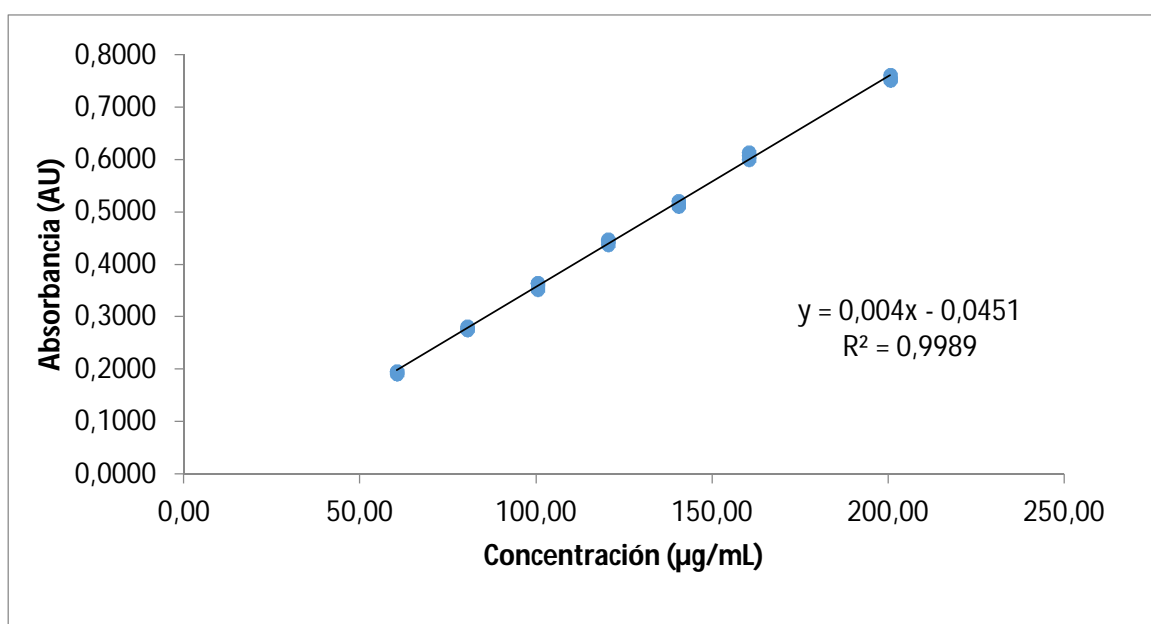
éste a su vez es menor que la solución de Irbesartán con concentración más baja utilizada en el intervalo de la curva de calibración (60 µg/mL).

## 5.2.2 Validación del método

A continuación, se indican los resultados de los parámetros evaluados en la validación del método, sin embargo, para mayor detalle se podrán encontrar los datos crudos en el Anexo 7.

### 5.2.2.1 Linealidad e intervalo del método por adición de estándar.

De acuerdo con los datos obtenidos, se obtuvo la gráfica descrita en la *Figura 14*



*Figura 14.* Curva de calibración para la evaluación de la linealidad del método, por adición de estándar de Irbesartán.

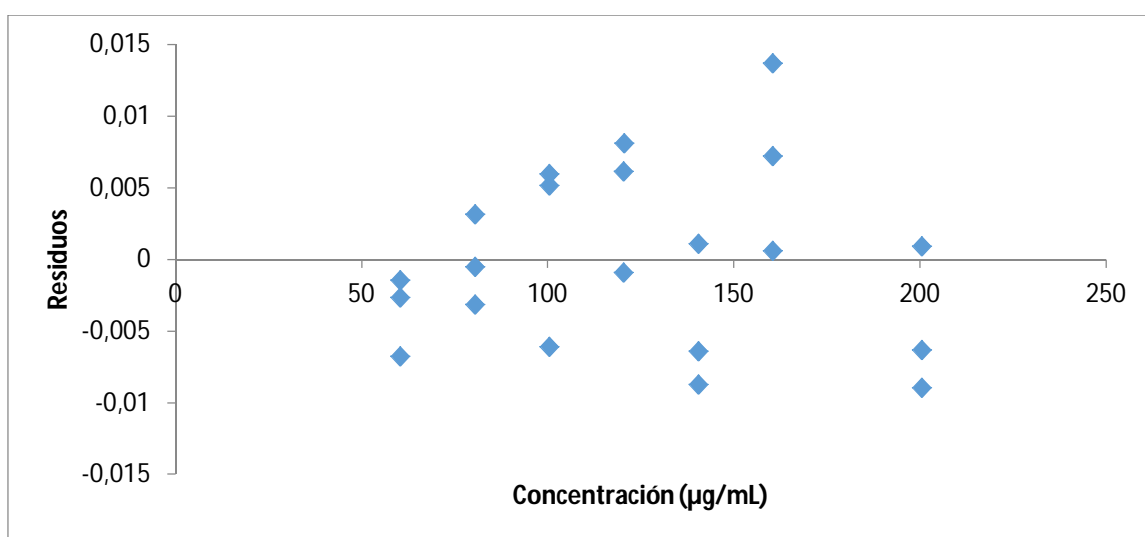
Con la prueba de Hartley y el análisis de varianzas de la regresión lineal, se pudo comprobar que la varianza es constante para todas las concentraciones derivadas de las tres soluciones madre, mediante la prueba de Homocedasticidad de la prueba de Hartley.

Asimismo, al aplicar la prueba t, se determinó que el intercepto pasa por cero (con un nivel de probabilidad del 5% y 20 grados de libertad); mientras que con la aplicación de la prueba F, se

comprobó que no existe desviación significativa con respecto a la regresión (con un nivel de probabilidad del 5% y 20 grados de libertad).

Para el caso del valor de  $R$  de la regresión lineal, se obtuvo un valor de 0,999 (el cual se encuentra entre 0,98 y 1,00); mientras que para el valor de  $R^2$ , se obtuvo un valor de 0,999.

Al evaluar la distribución aleatoria de los residuos, se obtuvo una gráfica de residuales sin tendencias sistemáticas o patrones de los datos (ver *Figura 15*), por lo que cumple con la Homocedasticidad.



*Figura 15.* Estudio de residuales para la validación del método

#### **5.2.2.2 Exactitud del método por adición de estándar.**

A continuación, en la Tabla 8 se presentan los resultados de los porcentajes de recuperación obtenidos al evaluar la exactitud del método por adición del estándar en tres concentraciones baja (80 µg/mL), media (120 µg/mL) y alta (200 µg/mL),

Tabla 8  
 Porcentaje de recuperación obtenidos en las diluciones de concentraciones de Irbesartán a 80 µg/mL, 120 µg/mL y 200 µg/mL mediante adición del estándar por triplicado, en el mismo día

Concentración teórica (µg/mL)	%R
80	99,85%
	100,97%
	99,03%
120	99,81%
	101,67%
	101,27%
200	98,89%
	100,11%
	99,21%
<b>%R<sub>max</sub> =</b>	101,67%
<b>%R<sub>min</sub> =</b>	98,89%
<b>Promedio %R</b>	100,09%
<b>DS %R</b>	0,010
<b>DSR %R</b>	1,01%

(Fuente propia)

Se puede observar que el promedio del porcentaje de recuperación (%R) obtenido para las tres concentraciones es de 100,1% (con valores individuales entre 98% y 102%) y la desviación estándar relativa (DRS) es inferior al 3%. Por lo tanto, se considera que existe cercanía entre el valor que es aceptado (como un valor convencional verdadero) y el valor encontrado (valor promedio) obtenido al aplicar el procedimiento de análisis.

### 5.2.2.3 Precisión del método

#### i. Repetibilidad del método.

Este parámetro de rendimiento se evaluó, mediante la preparación de muestras enriquecidas en tres niveles de concentración, por triplicado.

Tabla 9  
Resumen de las DSR% obtenidas en la repetibilidad del método por adición del estándar por triplicado.

Concentración real ( $\mu\text{g/mL}$ )	Precisión (DSR%)
80,551	1,06%
120,575	0,08%
160,599	0,36%

(Fuente propia)

De acuerdo con la Tabla 9, las desviaciones estándar relativas (DRS%) obtenidas en el mismo día para las tres concentraciones evaluadas, son menores a 2%.

#### ii. Precisión intermedia del método (se evalúa el efecto día).

Tabla 10  
Resumen de las DSR% obtenidas en la precisión intermedia del método por adición del estándar de Irbesartán, durante dos días por triplicado

Concentración ( $\mu\text{g/mL}$ )	Precisión (DSR%)		
	Entre los datos del Día 1	Entre los datos del Día 2	Entre los datos de ambos días <sup>1</sup>
80	0,036%	0,126%	0,25%
120	0,046%	0,041%	0,08%
160	0,132%	0,175%	1,63%

(Fuente propia)

<sup>1</sup> Esta es la DSR donde se encuentran los datos de ambos días, con el fin de comparar la variación de este factor.

Según los datos de la Tabla 10, los resultados demuestran que se obtienen respuestas analíticas precisas con las mismas muestras homogéneas durante 2 días consecutivos, ya que el método cumple con el criterio de aceptación para el parámetro de desempeño de precisión intermedia, con un valor de DSR% menor a 3%. Adicionalmente, al ejecutar la prueba de  $t$ , se cumple con la  $H_0$  ( $-t_{\text{critico}} < t < t_{\text{critico}}$ ); por lo que se concluye que no existe diferencia estadísticamente significativa entre ambos días (con  $p=0,05$  y  $df=7$ ).

#### **5.2.2.4 Especificidad**

Con los resultados obtenidos, se determina que la lectura promedio de las soluciones placebo es equivalente a un 0,006% de la respuesta en unidades de absorbancias que genera el principio activo, bajo la misma concentración relativa a 244 nm. De esta forma se concluye que la matriz no interfiere con las mediciones obtenidas del principio activo, pudiéndose cuantificar con una adecuada precisión.

### 5.3 Caracterización del lote de referencia y lotes multiorigen utilizados en la investigación

Todos los lotes involucrados en esta investigación, tanto en la validación como en los perfiles de disolución comparativos, fueron evaluados para los ensayos de valoración promedio, disolución y uniformidad de unidades de dosificación por variación de peso. Asimismo, los criterios de aceptación implementados son los descritos en la USP41-NF36 (ver en Anexo 8). A continuación, en la se detalla de forma comparativa los resultados obtenidos en los ensayos descritos:

Tabla 11  
Resultados analíticos para los lotes utilizados en esta investigación para los ensayos de Valoración, Disolución y Uniformidad de Unidades de Dosificación (por variación de peso), según la USP38-NF33

Prueba		Resultados obtenidos por lote				
		Producto de Referencia <sup>1</sup>	Multiorigen lote 548553 <sup>2</sup>	Multiorigen lote 548501 <sup>2</sup>	Multiorigen lote 548509 <sup>2</sup>	Multiorigen lote 548523 <sup>2</sup>
Valoración	Promedio	99,2 ± 0,4%	101,9 ± 0,4%	99,0 ± 0,4%	99,0 ± 0,4%	100,9 ± 0,4%
	DS	1,82%	0,5%	1,21%	1,25%	0,77%
	%DSR	1,83%	0,5%	1,22%	1,26%	0,77%
Disolución	% Etiquetado mín.	92,2 ± 0,5%	91,6 % ± 0,8	86,0 ± 0,8%	82,6 ± 0,8%	89,0 ± 0,8%
	% Etiquetado máx.	101,2 ± 0,5%	94,9 % ± 0,8	91,8 ± 0,8%	85,1 ± 0,8%	93,9 ± 0,9%
	% Etiquetado prom.	95,4 ± 0,5%	93,2 % ± 0,8	87,7 ± 0,8%	83,5 ± 0,8%	90,9 ± 0,9%
	DS	3,16	1,24	2,15	0,96	2,07
	%DSR	3,31	1,33 %	2,45	1,15	2,28
Uniformidad de Unidades de dosificación (por variación de peso)	% Etiquetado mín.	97,8 ± 0,8%	99,8 ± 0,1%	97,0 ± 0,1%	99,2 % ± 0,1	96,6 ± 0,1%
	% Etiquetado máx.	100,6 ± 0,8%	104,0 ± 0,1%	98,7 ± 0,1%	102,3 % ± 0,1	99,1 ± 0,1%
	% Etiquetado prom.	99,2 ± 0,8%	101,9 ± 0,1%	98,0 ± 0,1%	101,4 % ± 0,1	97,9 ± 0,1%
	DS	0,86	1,46	0,53	1,31	0,95
	%DSR	0,87	1,43	0,55	1,28	0,97
	AV	2,08	3,89	3,82	3,82	2,90

Base de datos del sistema de calidad del LNCM

<sup>1</sup> Archivado bajo la orden de trabajo LNCM-OT-6770-2015

<sup>2</sup> Archivado bajo la orden de trabajo LNCM-OT-0407-2015 y LNCM-OT-0482-2016

En resumen, tanto el lote de referencia como los lotes multiorigen utilizados en los distintos puntos de la metodología, se encuentran conformes para las pruebas farmacopeicas descritas en la USP38-NF33 y sus criterios de aceptación; por lo tanto, se considera que todos los lotes cumplen con la equivalencia farmacéutica.



#### 5.4 Perfiles de disolución comparativo (PDC).

La ejecución de los perfiles de disolución comparativos de Irbesartán de laboratorio C se realizaron únicamente en medio amortiguador de fosfatos a pH 6,80. Para poder llegar a la conclusión anterior, se descartó el medio de HCl con pH a 1,2, debido a que autores como Ramu *et al* (2013) y Boghra *et al* (2011) indican que este fármaco posee una solubilidad muy alta en este medio, lo cual fue corroborado por Alfaro (2015) en su investigación obteniendo un 88% de la concentración etiquetada del producto disuelto en 900 mL con 75 rpm en el aparato de paletas a los 15 minutos. De esta forma, al tener una disolución muy rápida este medio, la curva de concentración versus tiempo tendría un comportamiento creciente en ambos productos, haciendo que los factores de  $f_1$  y  $f_2$  pierdan sentido, ya que el estado de equilibrio (meseta de la gráfica) se comenzaría a presentar prácticamente desde el segundo tiempo de muestreo (Alfaro 2015; Boghra et al. 2011; Ramu et al. 2013).

Por otra parte, se descarta el medio amortiguador de acetatos con pH de 4,50, debido a que Ramu et al (2013) indican que este principio activo posee muy baja solubilidad en este medio, siendo comprobado en su investigación por Alfaro (2015), en donde tuvo que hacer uso de lauril sulfato como tensioactivo para obtener una disolución adecuada. En la misma línea, Nokhodchi *et al* (2008), establecieron que los tensioactivos pueden usarse para controlar la velocidad de liberación del principio activo de una formulación, en donde establece que la magnitud del aumento o disminución de la velocidad de liberación depende notablemente del tipo de tensioactivo y de la concentración; sin embargo, se debe de limitar su uso y justificar ampliamente cuando se considere necesario (Alfaro 2015; Nokhodchi et al. 2008; Ramu et al. 2013).

En relación con los tiempos de muestreo, se determinó que hasta el minuto 100 se logró obtener una disolución superior a 85%, para el producto de referencia. Debido a lo anterior, y conforme a la guía técnica para la presentación y evaluación de los estudios de perfiles de disolución comparativo, se realizó un tiempo adicional asociado a los 110 minutos.

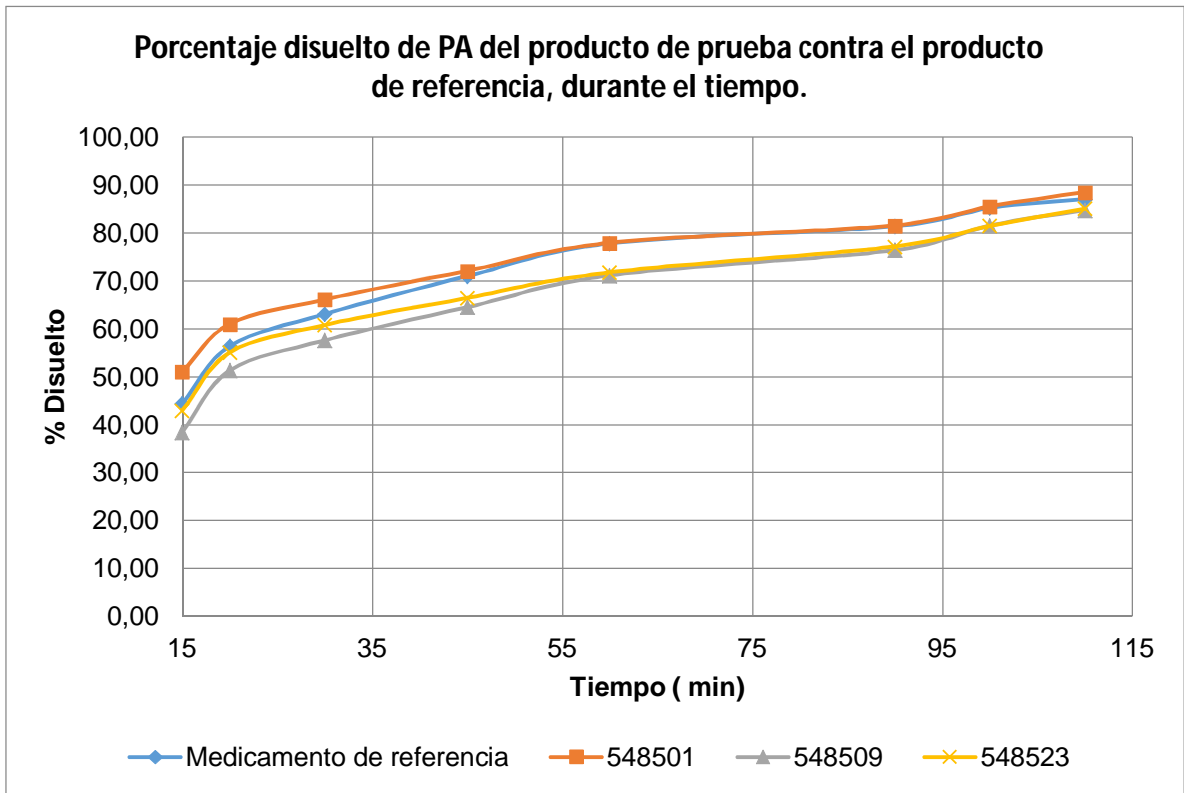


Figura 16. Curva comparativa de los perfiles de disolución de Irbesartán de Laboratorios C con respecto al producto de referencia.

Como se puede observar en la

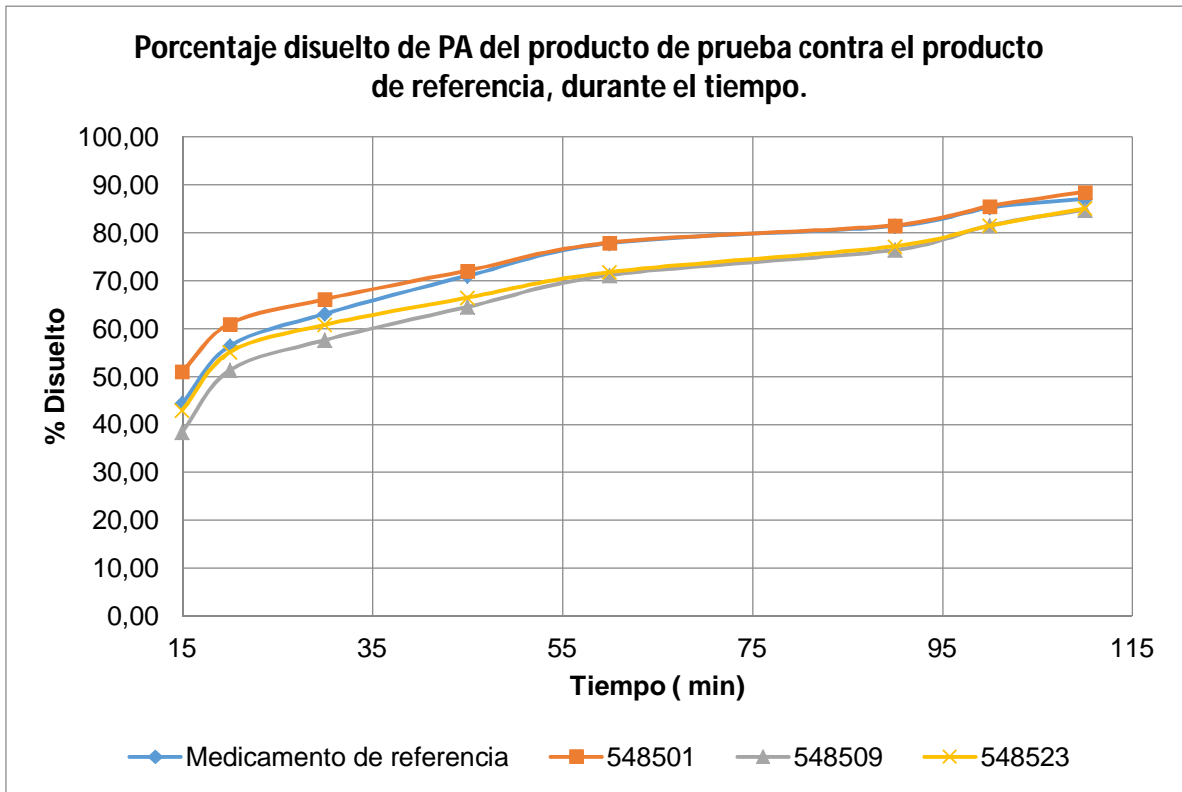


Figura 16, los comportamientos de todos los lotes Analizados son muy similares al producto de referencia. Asimismo, se hizo el cálculo de los factores  $f_1$  y  $f_2$ , dando como resultado los datos contenidos en la Tabla 12:

Tabla 12.  
Valores obtenidos de  $f_1$  y  $f_2$  en los lotes 548501, 548509 y 548523; de Irbesartán de Laboratorio C

Lote	Valor $f_1$	Valor $f_2$
548501	3,09	74,19
548509	7,16	63,57
548523	4,50	71,57

(Fuente propia)

De esta manera, todos los valores de  $f_1$  se encuentran en un rango entre 0 y 15, mientras que todos los valores de  $f_2$  se encuentran en un rango entre 50 y 100; por lo que se considera que los

lotes 548501, 548509 y 548523, son similares y equivalentes con respecto al producto de referencia.

### 5.5 Evaluación de correlación entre ensayo de disolución y PDC.

En la Tabla 13 se encuentran los resultados de  $f_1$  y  $f_2$  obtenidos en los PDC, así como los valores de Q en las pruebas de disolución farmacopeica ejecutadas; para cada uno de los lotes seleccionados.

Tabla 13  
Resultados obtenidos de  $f_1$  y  $f_2$ , en los perfiles de disolución comparativos y el valor de Q para la prueba de disolución, por lote

Lote	Resultados del PDC*		Prueba de disolución farmacopeica
	$f_1$	$f_2$	Q (%) **
548501	3,09	74,19	87,7
548509	7,16	63,57	83,5
548523	4,50	71,57	90,9

\* Cálculos obtenidos en los resultados del presente trabajo.

\*\* Resultados obtenidos en el análisis LNCM-OT-0482- 2016

Con base en los datos de la Tabla 13 y mediante el sistema informático Minitab 16®, se realizó una regresión lineal correlacionando los valores  $f_1$  y  $f_2$  con los valores Q obtenidos en los ensayos de disolución de rutina y se obtuvo los resúmenes estadísticos para cada una de las interrelaciones, las cuales se describen en las *Figura 17* y *Figura 18*:

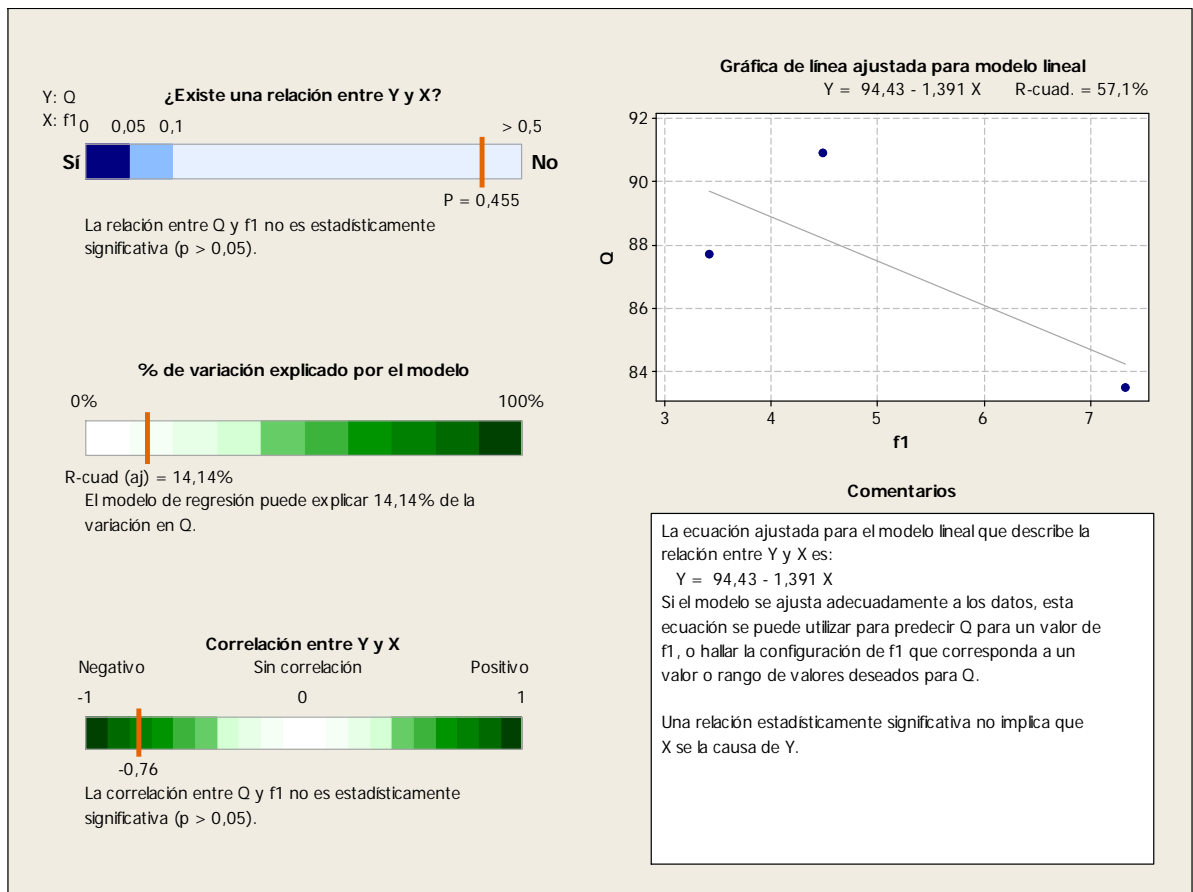


Figura 17. Informe resumen de la correlación entre los valores f1 y Q, para los lotes multiorigen analizados en el perfil de disolución comparativo.

Al analizar los resultados obtenidos en la regresión lineal con el software estadístico utilizado, se logra evidenciar que para el caso de la correlación entre Q y  $f_1$ , se obtuvo un  $R^2$  equivalente a 57,1% y  $R^2$  ajustado igual a 14,14% (es decir, el modelo obtenido en la regresión lineal solamente podría predecir un 14,14% de veces el comportamiento de las variables). Por otra parte, el valor-p obtenido en este análisis es de 0,455, lo cual describe una relación que no es estadísticamente significativa pues el valor-p es mayor a 0,05. Por último, la correlación obtenida entre ambos factores es de -0,76, lo cual indica un modelo con pendiente negativa, pero que en el cual no se puede concluir que Q es la causa de  $f_1$ .

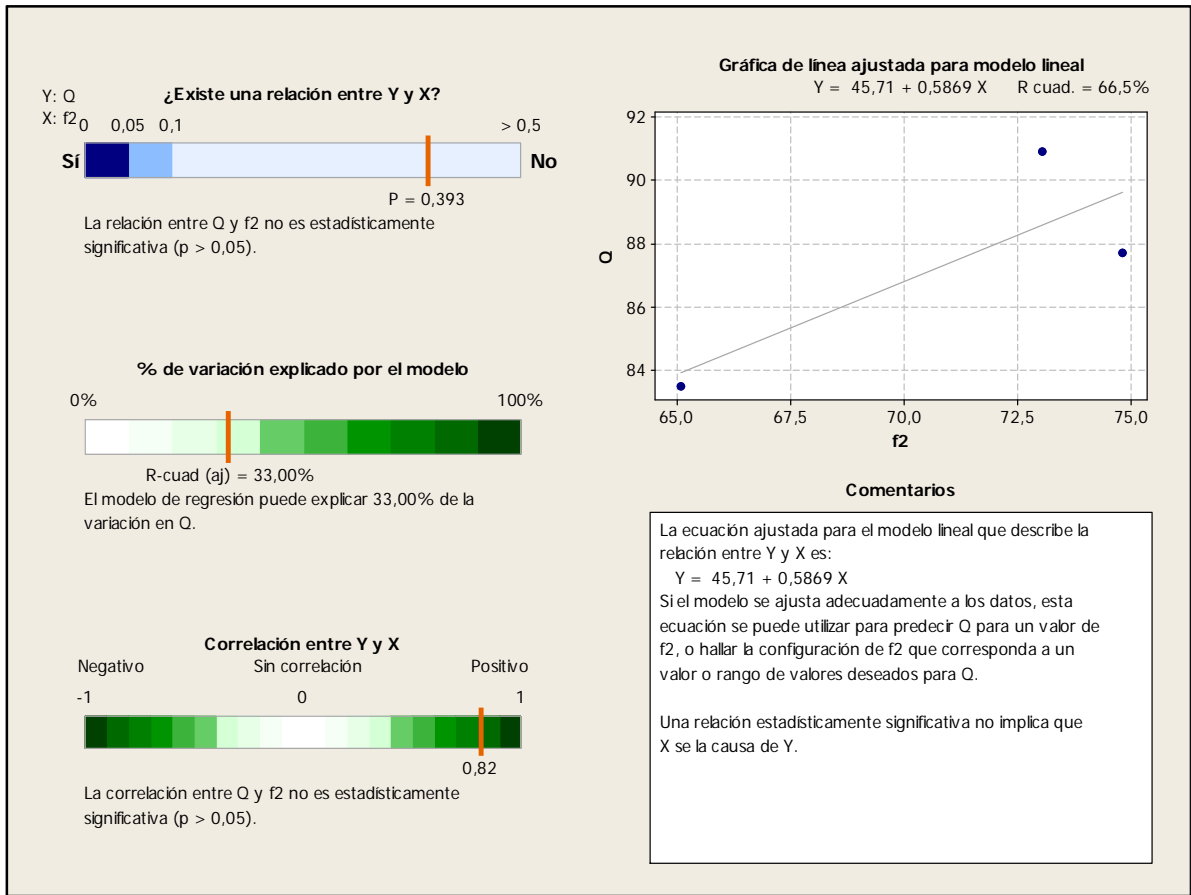


Figura 18. Informe resumen de la correlación entre los valores f2 y Q, para los lotes multiorigen analizados en el perfil de disolución comparativo.

Con respecto a la comparación entre  $f_2$  y Q, se obtuvo un  $R^2$  de 66,5% y  $R^2$  ajustado equivalente a 33,00% (es decir, el modelo obtenido en la regresión lineal solamente podría predecir un 33,00% de veces el comportamiento de las variables). Por otra parte, el valor-p obtenido en este análisis es de 0,393, lo cual describe una relación que no es estadísticamente significativa pues el valor-p es mayor a 0,05. Por último, la correlación obtenida entre Q y  $f_2$  es de 0,82, lo cual indica un modelo con pendiente positiva, pero que en el cual no se puede concluir que Q es la causa de  $f_2$ .

Por lo tanto, se puede concluir que la correlación entre los valores de  $f_1$  y  $f_2$  con respecto a Q, no justifica un comportamiento lineal.

### 5.6 Identificación de tendencias en la gráfica de control estadístico

A pesar de evidenciar tendencias de grupos muestrales fuera de control estadístico (tanto en la gráfica de promedios como en la gráfica de rangos), no se pueden asociar dichos datos con una ausencia de equivalencia terapéutica *in vitro*, debido a que todos los lotes analizados poseen valores aceptables para los dos factores de  $f_1$  y  $f_2$ .

## CAPITULO VI. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

### 6.1. Conclusiones

Mediante una revisión entre 2012 y 2015, se determinó que el medicamento idóneo para la investigación es el Irbesartán de 150 mg de Laboratorio C, el cual posee la mayor variabilidad en los resultados de la prueba farmacopeica de disolución a nivel interlote, y el medicamento con mayor cantidad de reportes de falla farmacéutica.

A nivel del LNCM, se logró establecer el procedimiento de gestión interno para la ejecución de perfiles de disolución comparativo.

Adicionalmente, se validó el procedimiento analítico asociado con el medicamento seleccionado, en donde tanto el método como el sistema arrojaron resultados satisfactorios. Por lo tanto, se puede concluir que éste cuenta con las características de desempeño adecuadas para cumplir los requerimientos de las aplicaciones analíticas pretendidas; presentando un comportamiento lineal en un rango de concentración de 0,067 mg/mL hasta 0,222 mg/mL, así como exactitud, precisión y especificidad para el análisis del Irbesartán tabletas de liberación inmediata de 150 mg.

Se obtuvo resultados que dan indicios a una relación directamente proporcional entre el valor de Q obtenido y el factor de similitud ( $f_2$ ) en un perfil de disolución comparativo; mientras que entre el valor de Q y el factor de diferencia ( $f_1$ ) se observa una aparente relación inversamente proporcional. Sin embargo, la muestra analizada es muy pequeña como para poder concluir de forma contundente.

Por último, cabe destacar que aun cuando se analizaron los lotes conformes en etapa S2, con mayor variabilidad y resultados menores en el porcentaje de fármaco disuelto con relación al etiquetado (Q) en las pruebas de disolución; todos ellos fueron dictaminados como productos equivalentes terapéuticos *in vitro* con relación al producto de referencia mediante la ejecución de perfiles de disolución comparativo, según los factores obtenidos de  $f_1$  y  $f_2$  en un medio amortiguadora fosfatos de pH 6,8.



## 6.2. Recomendaciones

Establecer en el procedimiento operativo estándar una revisión semestral de los resultados analíticos en la prueba de disolución de rutina para aquellos productos que deben de presentar equivalencia terapéutica *in vitro* en el país, con el fin de identificar e investigar aquellos casos cuyos estadios sean superior a S2.

Realizar pruebas confirmatorias con los lotes que se evidencien fuera de control estadístico durante las revisiones periódicas, para identificar si se puede utilizar el modelo estadístico matemático para la detección de posibles lotes no equivalentes terapéuticamente *in vitro* mediante los resultados del ensayo de disolución.

Considerar ampliar esta investigación con una muestra mayor a la lograda en este análisis, o bien, desarrollar experimentos secuenciales que permita obtener más resultados.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Alfaro, David. 2015. "Elaboración de Un Protocolo General Para La Realización Analítica de Los Perfiles de Disolución Del LNCM-CCSS de Agosto a Noviembre Del 2015." Universidad Internacional de las Américas.
- Amidon, G. L., H. Lennernäs, V. P. Shah, and J. R. Crison. 1995. "A Theoretical Basis for a Biopharmaceutical Drug Classification: The Correlation of in Vitro Drug Product Dissolution and in Vivo Bioavailability." *Pharmaceutical Research* 12(3):413–20.
- Anand Kumar Meka et al. 2012. "Development, Evaluation and Characterization of Surface Solid Dispersion for Solubility and Dissolution Enhancement of Irbesartan." *International Journal of Drug Development & Research* 4(1):263–73.
- Anon. 2014. "Avapro (Irbesartan) Package Insert."
- Aruna, M. Santhosh, N. Santhi Priya, R. Naga Sai, Sk Abdul Rehman, and Pharmaceutical Sciences. 2015. "Immediate Release Capsules of Irbesartan by Using Solvento Deposition Technique." *Journal of Global Trends in Pharmaceutical Sciences* 6(2):2541–45.
- Baños Díez, Josep and Magí Eladi Farré Albaladejo. 2002. *Principios de Farmacología Clínica*. edited by Elsevier. España.
- Blass, Benjamin E. 2015. "Chapter 6 - In Vitro ADME and In Vivo Pharmacokinetics." Pp. 245–306 in *Basic Principles of Drug Discovery and Development*, edited by B. E. Blass. Boston: Academic Press. Retrieved (<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780124115088000062>).
- Boghra, Rikisha Jaysukhbhai et al. 2011. "Solubility , Dissolution Rate and Bioavailability Enhancement of Irbesartan by Solid Dispersion Technique." *Chem. Pharm. Bull.* 59(4):438–41.
- Brunner, E. 1904. "Reaktionsgeschwindigkeit in Heterogenen Systemen." *Z. Phys. Chem.* 43:56–102.
- Calaza Martínez, Pedro. 2007. *Revisión Bibliográfica y Análisis Comparativo de Métodos de Evaluación de Riesgo de Arbolado Urbano. Caso Particular: La Coruña*. Univ Santiago de Compostela. Retrieved ([https://books.google.co.cr/books?id=zLEZBGJ\\_WssC](https://books.google.co.cr/books?id=zLEZBGJ_WssC)).
- Carrillo Norte, Juan Antonio. 2011. "Medicamentos Genéricos Sí, Pero No a Cualquier Precio." *Revista Rol de Enfermería* 34(10):662–63.
- Chow, Shein-Chung and Y. c. K. Fanny. 1997. "Statistical Comparison between Dissolution Profiles of Drug Products." *Journal of Biopharmaceutical Statistics* 7(2):241–58. Retrieved (<http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/10543409708835184>).
- Chowdary, K. P. R. .., K. .. Ravi Shankar, and C. H. Ramesh Babu. 2014. "FORMULATION DEVELOPMENT OF IRBESARTAN TABLETS: SELECTION OF DILUENT- BINDER-DISINTEGRANT COMBINATION BY 23 FACTORIAL DESIGNS." *Journal of Global Trends in Pharmaceutical Sciences* 5(1):1399–1404.
- Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas. 1996. "Aseguramiento de La Calidad de Productos Farmacéuticos : Un Compendio de Lineamientos y Asuntos Relacionados."

- Devadasu, Venkat Ratnam, Pran Kishore Deb, Rahul Maheshwari, Piyooosh Sharma, and Rakesh K. Tekade. 2018. "Chapter 5 - Physicochemical, Pharmaceutical, and Biological Considerations in GIT Absorption of Drugs." Pp. 149–78 in *Dosage Form Design Considerations, Advances in Pharmaceutical Product Development and Research*, edited by R. K. Tekade. Academic Press. Retrieved (<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128144237000058>).
- Doménech, J., J. Martínez, and J. Plá. 1998. *Biofarmacia y Farmacocinética*. Vol II. Madrid, España: Editorial Síntesis.
- Dumitrescu, Ion-Bogdan et al. 2012. "Adjustments of the Biorelevant Dissolution Testing in Case of Oxicams Oral Solid Dosage Forms." *Farmacia* 60(5):740–48.
- Florez, Jesús, Juan Antonio Armijo, and África Mediavilla. 1997. *Farmacología Humana*. Tercera Ed. edited by Masson. Barcelona, España.
- Guido Sáenz, Rolando. 2010. *Técnicas Básicas de Control de Calidad*. 1a Ed. San José, Costa Rica: EUNED.
- Hansen, Bertrand L. and Prabhakar M. Ghare. 1989. *Control de Calidad: Teoría y Aplicaciones*. Madrid, España: Díaz de Santos. Retrieved (<https://books.google.co.cr/books?id=eGdLTd3UiN8C>).
- Hellriegel, E., Th Bjornsson, and W. Hauck. 1996. "Interpatient Variability in Bioavailability Is Related to the Extend of Absorption: Implications for Bioavailability and Bioequivalence Studies." *Clin Pharm Ther* 60(6):601–7.
- Hongmao, Sun. 2016. "Chapter 6 - Quantitative Structure–Property Relationships Models for Lipophilicity and Aqueous Solubility." Pp. 193–223 in *A Practical Guide to Rational Drug Design*, edited by S. Hongmao. Woodhead Publishing. Retrieved (<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780081000984000065>).
- Instituto de Salud Pública de Chile. 2010. "Validación de Métodos y Determinación de La Incertidumbre de La Medición: 'Aspectos Generales Sobre La Validación de Metodos.'" 66. Retrieved March 16, 2016 ([http://www.ispch.cl/sites/default/files/documento\\_tecnico/2010/12/Guia T?cnica 1 validaci?n de M?todos y determinaci?n de la incertidumbre de la medici?n\\_1.pdf](http://www.ispch.cl/sites/default/files/documento_tecnico/2010/12/Guia_T?cnica_1_validaci?n de M?todos y determinaci?n de la incertidumbre de la medici?n_1.pdf)).
- Instituto Nacional de Estadística y Censos [INEC]. 2008. *Estimaciones y Proyecciones de Población Por Sexo y Edad (Cifras Actualizadas) 1950 -2050*. San José, Costa Rica: INEC.
- Instituto Nacional de Estadística y Censos [INEC]. 2013. *Panorama Demográfico*. San José, Costa Rica.
- International Conference on Harmonization. 2005. "ICH Topic Q2 (R1) Validation of Analytical Procedures : Text and Methodology." *Complementary Guideline* 1994(November 1996):17.
- Kefalas, Costas H. and Arthur a Ciociola. 2011. "The FDA's Generic-Drug Approval Process: Similarities to and Differences from Brand-Name Drugs." *The American Journal of Gastroenterology* 106(6):1018–21.
- Kerns, Edward H. and Li Di. 2008. "Chapter 8 - Permeability." Pp. 86–99 in *Drug-like Properties: Concepts, Structure Design and Methods*, edited by E. H. Kerns and L. Di. San Diego: Academic Press. Retrieved (<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123695208500097>).
- Krishna, R., L. Yu, J. Skelly, and P. Agrawala. 2008. *Biopharmaceutics Applications in Drug*

- Development*. Retrieved (<http://link.springer.com/content/pdf/10.1007/978-0-387-72379-2.pdf>).
- Kuhn, T. S. and C. Solis. 2013. *La Estructura de Las Revoluciones Cientificas*. Fondo De Cultura Economica USA. Retrieved (<https://books.google.co.cr/books?id=v1L1nQEACAAJ>).
- Lee, Sau Lawrence, Andre S. Raw, and Lawrence Yu. 2008a. "Dissolution Testing." Pp. 47–74 in *Biopharmaceutics Applications in Drug Development*. Boston, MA: Springer US. Retrieved ([http://link.springer.com/10.1007/978-0-387-72379-2\\_3](http://link.springer.com/10.1007/978-0-387-72379-2_3)).
- Lee, Sau Lawrence, Andre S. Raw, and Lawrence Yu. 2008b. "Dissolution Testing." *Biopharmaceutics Applications in Drug Development* 47–74. Retrieved (<http://link.springer.com/10.1007/978-0-387-72379-2>).
- Lexi-Comp, Inc. 2014. *Drug Information Handbook: With International Trade Names Index*. 23rd ed. Lexi-Comp Incorporated. Retrieved (<https://books.google.co.cr/books?id=VdYHngEACAAJ>).
- Magnusson, Ornemark. 2014. *Eurachem Guide: The Fitness for Purpose of Analytical Methods – A Laboratory Guide to Method Validation and Related Topics*,. Retrieved (<http://www.eurachem.org/images/stories/Guides/pdf/valid.pdf>).
- Martin, Alfred N. and Patrick J. Sinko. 2011. *Martin's Physical Pharmacy and Pharmaceutical Sciences: Physical Chemical and Biopharmaceutical Principles in the Pharmaceutical Sciences*. File:///Users/Esteban/Downloads/Martin\_s\_Physical\_Pharmacy\_and\_Pharmaceu.Bibtex. 6th ed. edited by P. J. Sinko. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. Retrieved (<http://www.crcnetbase.com/doi/10.1201/9780203644478.ch8>).
- Medscape. 2010. "Drugs & Diseases." *Irbesartan (Rx)*. Retrieved March 17, 2017 (<http://reference.medscape.com/drug/avapro-irbesartan-342319#5>).
- Merck Sharp & Dohme Corp. 2013. "The Merck INDEX Online." *Irbesartan*. Retrieved February 17, 2017 (<https://www-rsc-org.ezproxy.sibdi.ucr.ac.cr/Merck-Index/monograph/m6397/irbesartan?q=authorize>).
- Miller, J. C. and J. N. Miller. 1993. *Estadística Para Química Analítica*. Segunda ed. Delawear, EUA: Addison-Wesley Iberoamericana.
- Ministerio de Salud [MINSAL]. 2005a. "Guía de Validación de Metodos Analiticos." *Registro de Productos de Interés Sanitario* 1–18. Retrieved May 27, 2015 (<http://www.ministeriodesalud.gob.cl/index.php/tramites-ms/registro-de-productos-de-interes-sanitario/medicamentos-1/documentos-de-interes-3/guias-de-registro-medicamentos/2472-guia-de-validacion-de-metodos-analiticos/file>).
- Ministerio de Salud [MINSAL]. 2009. "GUIA TECNICA PARA LA PRESENTACION Y EVALUACION DE LOS ESTUDIOS DE PERFILES DE DISOLUCIÓN COMPARATIVOS." *Dirección de Regulación de La Salud* 6–11. Retrieved July 3, 2015 (<http://www.ministeriodesalud.gob.cl/index.php/guias-oficiales/2173-guia-tecnica-para-la-presentacion-y-evaluacion-de-los-estudios-de-perfiles-de-disolucion-comparativos/file>).
- Ministerio de Salud [MINSAL]. 2014. "Listado Oficial Acumulado de Principios Activos Priorizados." *DIRECCIÓN DE REGULACION DE PRODUCTOS DE INTERES SANITARIO* 1. Retrieved June 29, 2015 ([http://www.ministeriodesalud.gob.cl/empresas/bioequivalencia/DRPIS\\_principios\\_activos\\_mayo\\_2014.pdf](http://www.ministeriodesalud.gob.cl/empresas/bioequivalencia/DRPIS_principios_activos_mayo_2014.pdf)).


- Ministerio de Salud [MINSa]. 2008. "Modificaciones Al Reglamento de Inscripción, Control, Importación y Publicidad de Medicamentos, Decreto Ejecutivo N° 28466." *La Gaceta No. 238: Diario Oficial* 1–14.
- Ministerio de Salud [MINSa]. 2000. "Reglamento de Inscripción, Control, Importación y Publicidad de Medicamentos. Decreto 28466-S." *La Gaceta No. 42: Diario Oficial*, February 29.
- Ministerio de Salud [MINSa]. 2005b. "Reglamento Para El Registro Sanitario de Los Medicamentos Que Requieren Demostrar Equivalencia Terapéutica. Decreto N° 32470-S." *La Gaceta No. 149: Diario Oficial*, August 4.
- Ministerio de Salud [MINSa]. 2010. *Suspensión de Presentación de Requisito de Estudios de Equivalencia in Vivo. Decreto N° 36068-S*. San José, Costa Rica.
- Montgomery, Douglas C. 1991. *Control Estadístico de La Calidad*. California, USA: Grupo Editorial Iberoamérica.
- Moore, J. W. and H. H. Flanner. 1996. "Mathematical Comparison of Dissolution Profiles." *Pharmaceutical Technology* 20(6):64–74.
- Muñoz Salazar, Ronny Stanley. 2014. "Actualización de Listado Priorizado de Principios Activos de Medicamentos Multiorigen." *La Gaceta No. 68: Diario Oficial*.
- Mycek, Mary J., Richard A. Harvey, and Champe. Pamela C. 2000. *Farmacología*. Segunda. Mexico, DF: McGraw-Hill.
- Nernst, W. 1904. "Theorie Der Reaktionsgeschwindigkeit in Heterogenen Systemen." *Z. Physiol. Chem.* 47:52–55.
- Nokhodchi, Ali, Davoud Hassan-Zadeh, Farnaz Monajjem-Zadeh, and Nita Taghi-Zadeh. 2008. "Effect of Various Surfactants and Their Concentration on Controlled Release of Captopril from Polymeric Matrices." *Acta Pharmaceutica (Zagreb, Croatia)* 58:151–62.
- O'Hara, Thomas, Adrian Dunne, Jackie Butler, and John Devane. 1998. "A Review of Methods Used to Compare Dissolution Profile Data." *Pharmaceutical Science and Technology Today* 1(5):214–23.
- Oakland, John S. 2008a. "Process Control Using Variables." Pp. 105–50 in *Statistical Process Control*. Elsevier. Retrieved September 23, 2015 (<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780750669627500092>).
- Oakland, John S. 2008b. "Quality, Processes and Control." Pp. 3–22 in *Statistical Process Control*. Elsevier. Retrieved September 23, 2015 (<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780750669627500043>).
- Oakland, John S. 2008c. *Statistical Process Control*. Elsevier. Retrieved September 24, 2015 (<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780750669627500067>).
- Oakland, John S. 2008d. *Statistical Process Control*. Elsevier. Retrieved September 23, 2015 (<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B978075066962750016X>).
- OMS. 1969. *Comite de Expertos de La OMS En Farmacodependencia. 16º Informe*. Ginebra, Suiza.
- Oser, B., D. Melnick, and M. Hochberg. 1945. "Physiological Availability the Vitamins. Study Methods for Determining Availability in Pharmaceutical Products." *Industrial Eng Anal Chem Educ* 405–11.
- Patel, Jaydeep, Anjali Patel, Mihir Raval, and Navin Sheth. 2011. "Formulation and Development of

- a Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System of Irbesartan." *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research* 2(1):9–16. Retrieved (<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3217686&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>).
- Quality Council of Indiana. 2011. "COA." Pp. IX15-XI19 in. Indiana.
- Quesada Alpizar, Jeannette. 2007. *Didáctica De Las Ciencias Experimentales*. 3era reimp. San José, Costa Rica: EUNED. Retrieved (<https://books.google.co.cr/books?id=HD4CH45sGWcC>).
- Ramu, Anne, Suyavadera Vidyadhara, Nayakanti Devanna, Uttlapalli Naidu, and Pavuluri Kalyani. 2013. "Formulation and Evaluation of Irbesartan Fast Dissolving Tablets." *Asian Journal of Pharmaceutics* 7(2):61–67. Retrieved (<http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84883177332&partnerID=40&md5=cd6f2f5b876c6ea53b54529d374b271d>).
- Rescigno, Aldo. 1992. "Bioequivalence." *Pharmaceutical Research* 09(7):925–28. Retrieved May 27, 2018 (<http://link.springer.com/10.1023/A:1015809201503>).
- Rojas, Arturo; and Falcó Ruiz. 2006. "Control Estadístico de Procesos." 1–74.
- Rojas Barahona, Roubier. 2007. "El Reto Institucional de La Atención Al Adulto Mayor Al 2025." *Gestión Vol. 14 No 2* 14:13–22.
- Sampiere Hernandez, Roberto; Fernández Collado, Carlos; Baptista Lucio, Pilar. 2010. *Metodología de La Investigacion*. Quinta edi. México DF: McGraw-Hill Education.
- Sanofi Winthrop Industrie. 2013. "European Medicine Agency." *Ficha Técnica o Resumen de Las Características Del Producto Aproveel*. Retrieved March 13, 2017 ([http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000141/WC500025752.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000141/WC500025752.pdf)).
- Shah, Vinod P., Yi Tsong, Pradeep Sathe, and Jen Pei Liu. 1998. "In Vitro Dissolution Profile Comparison- Statistics and Analysis of the Similarity Factor, F2." *Pharmaceutical Research* 15(6):889–96.
- Shargel, L., A. Yu, and S. Wu-Pong. 2012. *Applied Biopharmaceutics & Pharmacokinetics, Fourth Edition*. McGraw-Hill Education. Retrieved (<https://books.google.co.cr/books?id=y1tfYpx-oWwC>).
- Thompson, M., S. L. R. Ellison, and Roger Wood. 2002. "Harmonized Guidelines for Single-Laboratory Validation of Methods of Analysis (IUPAC Technical Report)." *Pure and Applied Chemistry* 74(5):835–55.
- US Food and Drug Administration [FDA]. 2000a. "Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia Para Productos Parmacéuticos Administrados Oralmente - Consideraciones Generales." *U.S. Food and Drug Administration*. Retrieved June 22, 2015 (<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm201469.htm>).
- US Food and Drug Administration [FDA]. 1997. "Guidance for Industry: Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms." Retrieved July 30, 2015 (<http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm070237.pdf>).
- US Food and Drug Administration [FDA]. 2000b. "Guidance for Industry: Waiver of in Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms

- Based on a Biopharmaceutics Classification System." *Bioequivalence, HHS/FDA*.
- US Food and Drug Administration [FDA]. 1992. *Guidance on Statistic Procedures for Bioequivalence Studies Using a Standard Two-Treatment Crossover Design*.
- US Pharmacopeia/National Formulary. 2017. "<711> Dissolution." Pp. 263–71 in *US Pharmacopeia 40 and The National Formulary 35*.
- USP Convention. 2018a. "Capítulo <711> Disolución." in *USP41-NF36*. Rockville, MD, USA.
- USP Convention. 2018b. "Soluciones Amortiguadoras." in *USP41-NF363*. Rockville, MD, USA.
- USP Convention. 2018c. "USP Monographs: Irbesartan Tablets." Pp. 31–34 in *USP41-NF36*. Rockville, MD, USA.
- USP Convention. 2018d. "Validation of Compendial Methods." in *USP41-NF36*. Rockville, MD, USA.
- Vindas Quirós, Leticia. 2014. "Los Medicamentos Genéricos Aun Luchan Por Ganar Más Mercado En Costa Rica." *El Financiero*, February 23. Retrieved ([http://www.elfinancierocr.com/negocios/medicamentos-genericos-farmacenticas\\_0\\_469153127.html](http://www.elfinancierocr.com/negocios/medicamentos-genericos-farmacenticas_0_469153127.html)).
- Volonté, María Guillermina and Pablo Quiroga. 2013. *Análisis Farmacéutico*. Primera ed. Buenos Aires, Argentina: Editorial de la Universidad de La Plata.
- Wagner, J. G. 1975. "Fundamentals Clinical Pharmacokinetics." *E.E.U.U. Drug Intelligence Publications* 344–45.
- Walpole, Ronald E., Raymond H. Myers, Sharon L. Myers, and Keying Ye. 2012. *Probability & Statistics for Engineers & Scientists*. 9th ed. Boston, MA: Prentice Hall.
- WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. 2005. *WHO Technical Report Series 937, Fortieth Report*. Geneva.
- Wooldridge, J. M. 2006. *Introducción a La Econometría: Un Enfoque Moderno*. Thomson-Paraninfo. Retrieved (<https://books.google.co.cr/books?id=5vnq3lZS7a8C>).
- Yu, L. X. et al. 2002. "Biopharmaceutics Classification System: The Scientific Basis for Biowaiver Extensions." *Pharmaceutical Research* 19(7):921–25.

**Anexo 1. Propuesta del procedimiento operativo estándar de gestión de perfiles de disolución comparativos en el Laboratorio de Normas y Calidad de Medicamentos.**



	Laboratorio de Normas y Calidad de Medicamentos CCSS Procedimiento Técnico de Gestión Anexo 2 LNCM-IT-203-5	N° Identificación: LNCM-PT-XXX
	<b>APLICACIÓN DE PERFILES DE DISOLUCIÓN          COMPARATIVO EN EL LNCM</b>	Versión: 1
		Página 1 de 155

Emitido/Modificado por:	Revisado por:	Revisado por:
Farmacéutico UO BA	Farmacéutico UO GIC	Encargado UO CE

Revisado por:	Aprobado por:
Jefe Sub-área Control de Calidad	Jefe LNCM

Fecha de Implementación:

**OBJETIVO**

Establecer los lineamientos generales para la ejecución de los perfiles de disolución comparativos (PDC) en el Laboratorio de Normas y Calidad de Medicamentos.

**ALCANCE:**

<b>Aplica a</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Productos farmacéuticos de formulación oral sólida que se encuentren en la lista de medicamentos priorizados del Ministerio de Salud (ver apartado de Referencias)</li> <li>• Productos farmacéuticos de formulación oral sólida que estén relacionados con una falla terapéutica por sospecha de farmacéutica, y se cuente con la capacidad técnica para la ejecución.</li> <li>• Productos farmacéuticos de formulación oral sólida que por orden expresa de la jefatura del LNCM se les deba evaluar la equivalencia terapéutica <i>in vitro</i>.</li> </ul>

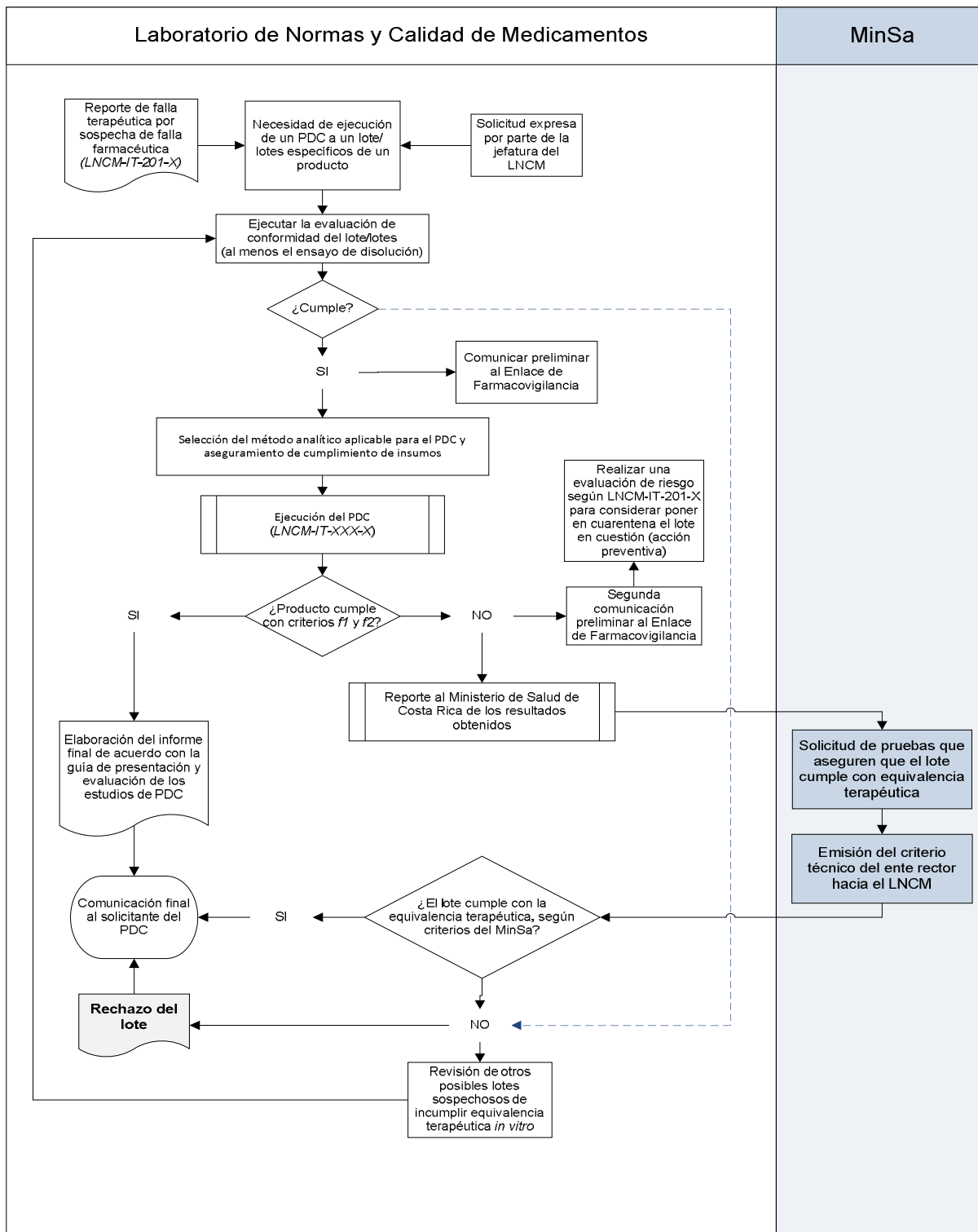
## RESPONSABILIDADES:

Funciones	Responsabilidades
Jefatura del LNCM	Asegurar que se cuenten con los insumos necesarios para la ejecución de los perfiles de disolución comparativos en el LNCM. Cumplir con las funciones de PROMOTOR, según la GUÍA TÉCNICA PARA LA PRESENTACIÓN Y EVALUACIÓN DE LOS ESTUDIOS DE PERFILES DE DISOLUCIÓN COMPARATIVOS
Encargado de la unidad operativa de coordinación externa.	Comunicar a la jefatura del LNCM los casos de reportes de falla terapéutica por sospecha de falla farmacéutica, en los cuales exista una solicitud de ejecución de equivalencia terapéutica in vitro por parte del enlace de farmacovigilancia CCSS-MinSa. Coordinar el envío de muestras, para los medicamentos que se deban de evaluar provenientes de un centro de salud. Cumplir con las funciones de MONITOR DESIGNADO, según la GUÍA TÉCNICA PARA LA PRESENTACIÓN Y EVALUACIÓN DE LOS ESTUDIOS DE PERFILES DE DISOLUCIÓN COMPARATIVOS. Gestionar la compra del producto de referencia. Comunicar el resultado final del perfil de disolución comparativo, en caso de ser originado por el sistema de reportes de falla farmacéutica.
Encargado de la unidad operativa de análisis químico farmacéutico.	Asegurar que la unidad cuenta con los materiales, tecnología y capacitación para llevar a cabo los perfiles de disolución comparativos. Coordinar y brindar soporte técnico durante la ejecución de los perfiles de disolución comparativos.
Analista de AQF o Farmacéutico F2 asignado	Llevar a cabo la ejecución del PDC. Reportar los resultados del análisis
Encargado de Muestroteca	Almacenar el producto farmacéutico de referencia como la muestra por analizar (independientemente de su origen).

## DEFINICIONES:

Ver Anexo 2 LNCM-MC-001 "Glosario del LNCM".

## REPRESENTACIÓN GRÁFICA



## PROCEDIMIENTO

### 1. **SOLICITUD DE EJECUCIÓN DE UN PERFIL DE DISOLUCIÓN COMPARATIVO**

- 1.1 La Jefatura del LNCM establecerá la ejecución de un perfil de disolución, cuando lo considere necesario y clasificándolo como un análisis URGENTE y AGOTADO (debido a que el producto se encuentra al despacho y en consumo).
- 1.2 Los siguientes escenarios pueden ser considerados como insumos para dicha decisión:
- a. Solicitud por parte del enlace de farmacovigilancia de la ejecución de un PDC, como elemento técnico en la resolución de una falla terapéutica por sospecha de falla farmacéutica; mediante el sistema de reporte de fallas farmacéuticas.
  - b. Resultados analíticos no conformes en la prueba de disolución de rutina, para medicamentos presentes en la lista de medicamentos priorizados.
  - c. Solicitud expresa por parte de la Dirección o Gerencia a la cual está adscrita el LNCM.
- 1.3 Toda solicitud de PDC es tramitada como parte del programa de reportes de falla farmacéutica ([LNCM-PT-024-X Gestión de reportes de Falla farmacéutica](#))

### 2. **EJECUCIÓN DEL PDC**

- 2.1. Previo a la ejecución del PDC, se deberá solicitar apertura de una Orden de Trabajo según [LNCM-PT-024-X Gestión de reportes de Falla farmacéutica](#) y se deberá ejecutar los ensayos farmacopeicos mínimos necesarios para asegurar que el/los lotes en cuestión son conformes con las especificaciones de la ficha técnica según cada caso (al menos se deberá ejecutar el ensayo de disolución).
- 2.2. Si el lote en cuestión **no es conforme** para las pruebas farmacopeicas, se deberá proceder según el [LNCM-PT-022-X Criterios de decisión durante la evaluación de la conformidad de Productos Farmacéuticos](#).
- 2.3. Si el lote en cuestión **es conforme**, identificar que la metodología e insumos necesarios para la ejecución del PDC solicitado, estén disponibles, de acuerdo con el [LNCM-IT-XXX-X Protocolo para ejecución de perfiles de disolución comparativo](#).
- 2.3.1. Notificar al solicitante que el/los lotes son conformes para las pruebas farmacopeicas según la ficha técnica y por ende son **equivalentes farmacéuticos**.

- 2.3.2.Coordinar con la Unidad Operativa de Análisis Químico Farmacéutico la disponibilidad y programación de equipos y personal técnico para la ejecución de los PDC
- 2.4. Registrar en los formularios todas las actividades asociadas con el PDC, bajo el código del reporte de falla farmacéutica asociado.

### **3. RESULTADOS E INFORME FINAL**

- 3.1. En caso de evidenciar equivalencia terapéutica *in vitro* (según los criterios del [LNCM-IT-XXX Protocolo para ejecución de perfiles de disolución comparativo.](#))
- 3.1.1.Registrar el informe en las bases de datos del reporte de falla farmacéutico correspondiente según LNCM según la GUÍA TÉCNICA PARA LA PRESENTACIÓN Y EVALUACIÓN DE LOS ESTUDIOS DE PERFILES DE DISOLUCIÓN COMPARATIVOS (versión vigente en la página web del Ministerio de Salud de Costa Rica).
- 3.1.2.Cerrar el reporte de falla farmacéutica mediante el comunicado al solicitante que el producto cumple con la equivalencia terapéutica *in vitro*.
- 3.2. En caso de evidenciar la **NO** equivalencia terapéutica *in vitro* (según los criterios del [LNCM-IT-XXX Protocolo para ejecución de perfiles de disolución comparativo.](#));
- 3.2.1.Realizar la segunda notificación preliminar al *solicitante*, con los resultados obtenidos.
- 3.2.2.Ejecutar un análisis de riesgo, según el [LNCM-PT-024 Gestión de reportes de Falla farmacéutica](#), con el fin de evaluar la permanencia al despacho del lote o lotes en cuestión.
- 3.2.3.Reportar al Ministerio de Salud de Costa Rica los resultados obtenidos conforme la GUÍA TÉCNICA PARA LA PRESENTACIÓN Y EVALUACIÓN DE LOS ESTUDIOS DE PERFILES DE DISOLUCIÓN COMPARATIVOS (versión vigente en la página web del Ministerio de Salud de Costa Rica).
- 3.2.3.1. El Ministerio de Salud deberá solicitar al representante legal del producto analizado, la evidencia necesaria para asegurar que el lote es equivalente terapéutico con respecto al producto de referencia (a pesar de los resultados obtenidos mediante el PDC).

- 3.2.3.2. Esperar la notificación por parte del Ministerio de Salud, donde indique la decisión final del ente regulador sobre el lote en cuestión.
- 3.2.3.3. Si el Ministerio de Salud indica en la notificación que el/los lotes en cuestión son bioequivalentes con respecto al producto de referencia; cerrar el reporte de falla farmacéutica mediante el comunicado al solicitante que el producto cumple con la equivalencia terapéutica *in vitro*, según el [LNCM-PT-024 Gestión de reportes de Falla farmacéutica](#).
- 3.2.3.4. Si el Ministerio de Salud indica en la notificación que el lote **NO** es bioequivalente con respecto al producto de referencia;
- 3.2.3.4.1. Rechazo del lote post-distribución, de acuerdo con el [LNCM-PT-022 Criterios de decisión durante la evaluación de la conformidad de Productos Farmacéuticos](#).
- 3.2.3.4.2. Cerrar el reporte de falla farmacéutica de acuerdo con el [LNCM-IT-201](#), según corresponde a los rechazos post distribución.
- 3.2.3.4.3. Evaluar el/los posibles lotes que puedan estar asociados con esta condición.

## REFERENCIAS

Documento	Nº de Referencia (código interno del documento)
Protocolo para ejecución de perfiles de disolución comparativa.	LNCM-IT-XXX
Instructivo para atención de reportes por Falla farmacéutica	LNCM-IT-201
Gestión de reportes de Falla farmacéutica	LNCM-PT-024
Confidencialidad y conflicto de intereses	LNCM-PT-025
Criterios de decisión durante la evaluación de la conformidad de Productos Farmacéuticos.	LNCM-PT-022
Lista de medicamentos priorizados del Ministerio de Salud de Costa Rica	LNCM-DE-XXX
Guía técnica para la presentación y evaluación de los estudios de perfiles de disolución comparativos	LNCM-DE-XXX

## DIVULGACIÓN Y ENTRENAMIENTO

Personal Involucrado	Unidad/ Sub-área	Necesidad de Entrenamiento / Divulgación				Se mantiene vigente el entrenamiento/divulgación de la versión anterior
		No requiere	Entrenamiento	Divulgación Magistral	Divulgación por Auto lectura	
F4 y F5	Dirección			X		
F3	Todas			X		
F2	Todas			X		
Analista	Todas			X		
Técnico analista	Todas			X		
Diplomado (Metrología)	GIC			X		
Bodeguero Muestroteca	ST			X		
Bodeguero Proveeduría	ST			X		
Asistente en Tecnologías de la Salud	Todas			X		
Técnico muestreador (ALDI)	ALDI			X		
Técnico de laboratorio	Todas			X		
Técnico TIC (encargado)	TIC			X		
Operador TIC	TIC			X		
Chofer	ST			X		
Secretaría	Dirección			X		
P4 (Soporte Técnico)	ST			X		
P3 (Soporte Administrativo)	SA			X		
P2 (Soporte Administrativo)	SA			X		
Técnico Administrativo	SA			X		

## CONTROL DE CAMBIOS

N/A

## Anexo 2. Lista de medicamentos obtenida según los criterios de selección del medicamento por analizar para la metodología

Tabla 14

Lista de medicamentos adquiridos por la CCSS que deben de demostrar intercambiabilidad con el innovador.

Nombre del Medicamento	Fabricante de Compra Actual	Reportes de Falla 2010-2015	Código Estudio Requerido	Nombre Comercial	Laboratorio Fabricante Y País (4)	Solubilidad	Permeabilidad	Clase SCB
<b>Irbesartán 150 mg tabletas</b>	Gutis-C.R.	<b>28</b>	BE + PDC	APROVEL®	SANOFI WINTHROP INDUSTRIE, AMBARES, FRANCIA.	Bajo	Alto	2
<b>Atenolol 50 mg tabletas</b>	Chemo-C.R.	<b>17</b>	BE + PDC	TENORMIN	ASTRAZENECA S.A. DE C.V. NAUCALPAN, EDO. DE MÉXICO.	Alto	Bajo	3
<b>Fluoxetina HCl 20 mg cápsulas</b>	Raven-C.R.	<b>14</b>	BE + PDC	PROZAC 20®	PATHEON, FRANCIA.	Alto	Alto	1
<b>Amiodarona HCl 200 mg tabletas</b>	Raven-C.R.	<b>3</b>	BE + PDC	CORDARON E®	SANOFI-AVENTIS S.A. RIELS VIABREA. ESPAÑA	<i>No indica</i>	<i>No indica</i>	<i>No indica</i>
<b>Levodopa 100 mg-Carbidopa anh. 25 mg tabletas</b>	Stein-C.R.	<b>3</b>	BE + PDC	SINEMET®	MERCK SHARP & DOHME S.P.A , ITALIA.	(l) Alto + (c) Alto	(l) Alto + (c) insuficiente data (BA humans 58%, BA dogs 88%)	(l) 1 + (c) 3/1
<b>Tacrolimus 1 mg cápsulas</b>	Sandoz-India	<b>2</b>	BE + PDC	PROGRAF®	ASTELLAS IRELAND Co, LTD. IRLANDA.	<i>No indica</i>	<i>No indica</i>	<i>No indica</i>



Tabla 14

Lista de medicamentos adquiridos por la CCSS que deben de demostrar intercambiabilidad con el innovador. (continuación)

<b>Clozapina 100 mg tabletas</b>	Stein-C.R.	<b>1</b>	BE + PDC	LEPONEX®	NOVARTIS PHARMACEUTICALS UK LTD, HORSHAM, GRAN BRETAÑA.	<i>No indica</i>	<i>No indica</i>	<i>No indica</i>
<b>Digoxina 0,25 mg tabletas</b>	Glaxo S.K.- México	<b>1</b>	BE + PDC	LANOXIN®	LABORATORIOS GLAXO WELLCOME S.A., BRAZIL.	Alto	Alto	1
<b>Lamivudina 150 mg tabletas rec.</b>	Chemo-C.R.	<b>1</b>	BE + PDC	3TC®	GLAXO WELLCOME OPERATIONS UK LIMITED.	Alto	Alto	1
<b>Leflunomida 20 mg tabletas</b>	Hetero Labs- India	<b>1</b>	BE + PDC	ARAVA®	SANOFI WINTHROP INDUSTRIE, FRANCIA.	<i>No indica</i>	<i>No indica</i>	<i>No indica</i>
<b>Micofenolato mofetilo 250mg cáp</b>	Sandoz-India	<b>1</b>	BE + PDC	CELLCEPT®	ROCHE, S.P.A, ITALIA	<i>No indica</i>	<i>No indica</i>	<i>No indica</i>
<b>Primidona 250 mg tabletas</b>	Raven-C.R.	<b>1</b>	PDC-pro	MYSOLINE®	Piramal Healthcare Ltd., Pithampur, INDIA, para Valeant Pharmaceuticals North America, CA, U.S.A.	<i>No indica</i>	<i>No indica</i>	<i>No indica</i>
<b>Warfarina sódica 1 mg tabletas</b>	Apotex- Canadá	<b>1</b>	BE + PDC	COUMADIN®	BRISTOL MYERS SQUIBB HOLGINGS PHARMA, PUERTO RICO.	Alto (soluble 1 in less than 1 of water)	Alto	1
<b>Warfarina sódica 5 mg tabletas</b>	Apotex- Canadá	<b>1</b>	BE + PDC	COUMADIN®	BRISTOL MYERS SQUIBB HOLGINGS PHARMA, PUERTO RICO.	Alto (soluble 1 in less than 1 of water)	Alto	1

Tabla 14

Lista de medicamentos adquiridos por la CCSS que deben de demostrar intercambiabilidad con el innovador. (continuación)

<b>Carvedilol 6,25 mg Tab.</b>	Salutas Pharma GmbH - Alemania	0	BE + PDC	COREG®	ROCHE QUIMICOS E FARMACEUTICOS, RIO DE JANEIRO. BRASIL.	No indica	No indica	No indica
<b>Lopinavir con Ritonavir 200 mg - 50 mg Tab.</b>	Mylan - India	0	BE + PDC	KALETRA®	ABBOTT GMBH & Co KG, LUNDWIGSHAFEN. ALEMANIA.	No indica	No indica	No indica
<b>Tacrolimus 0,5 mg cápsulas</b>	Sandoz-India	0	BE + PDC	PROGRAF®	ASTELLAS IRELAND Co, LTD. IRLANDA.	No indica	No indica	No indica
<b>Exemestano 25 mg. Tableta recubierta.</b>								
<b>Anastrozol 1 mg tableta recubierta</b>				ARIMIDEX®	ASTRAZENECA PHARMACEUTICALS L.P., ESTADOS UNIDOS DE NORTEAMÉRICA.	Alto	Alto	1
<b>Zidovudina 300 mg tabletas</b>	Hetero Labs-India	0	BE + PDC	RETROVIR®	SMITH KLINE BEECHAM PHARMACEUTICALS, Estados Unidos de Norteamérica.	Alto	Alto	1

### Anexo 3. Factores para la elaboración de gráficas de control.

Tabla 15

Factores para los límites de control y línea central, asociados con los gráficos de control para promedios, desviaciones estándar y rangos

Observaciones en la muestra	Gráfica para promedios		Gráfica para desviaciones estándar						Gráfica para rangos				
	Factores para los límites de control		Factores para la línea central		Factores para los límites de control				Factores para la línea central		Factores para los límites de control		
	$n$	$A_2$	$A_3$	$c_4$	$1/c_4$	$B_3$	$B_4$	$B_5$	$B_6$	$d_2$	$1/d_2$	$d_3$	$D_3$
2	1.880	2.659	0.7979	1.2533	0	3.267	0	2.606	1.128	0.8865	0.853	0	3.267
3	1.023	1.954	0.8862	1.1284	0	2.568	0	2.276	1.693	0.5907	0.888	0	2.574
4	0.729	1.628	0.9213	1.0854	0	2.266	0	2.088	2.059	0.4857	0.880	0	2.282
5	0.577	1.427	0.9400	1.0638	0	2.089	0	1.964	2.326	0.4299	0.864	0	2.114
6	0.483	1.287	0.9515	1.0510	0.030	1.970	0.029	1.874	2.534	0.3946	0.848	0	2.004
7	0.419	1.182	0.9594	1.0423	0.118	1.882	0.113	1.806	2.704	0.3698	0.833	0.076	1.924
8	0.373	1.099	0.9650	1.0363	0.185	1.815	0.179	1.751	2.847	0.3512	0.820	0.136	1.864
9	0.337	1.032	0.9693	1.0317	0.239	1.761	0.232	1.707	2.970	0.3367	0.808	0.184	1.816
10	0.308	0.975	0.9727	1.0281	0.284	1.716	0.276	1.669	3.078	0.3249	0.797	0.223	1.777
11	0.285	0.927	0.9754	1.0252	0.321	1.679	0.313	1.637	3.173	0.3152	0.787	0.256	1.744
12	0.266	0.886	0.9776	1.0229	0.354	1.646	0.346	1.610	3.258	0.3069	0.778	0.283	1.717
13	0.249	0.850	0.9794	1.0210	0.382	1.618	0.374	1.585	3.336	0.2998	0.770	0.307	1.693
14	0.235	0.817	0.9810	1.0194	0.406	1.594	0.399	1.563	3.407	0.2935	0.763	0.328	1.672
15	0.223	0.789	0.9823	1.0180	0.428	1.572	0.421	1.544	3.472	0.2880	0.756	0.347	1.653
16	0.212	0.763	0.9835	1.0168	0.448	1.552	0.440	1.526	3.532	0.2831	0.750	0.363	1.637
17	0.203	0.739	0.9845	1.0157	0.466	1.534	0.458	1.511	3.588	0.2787	0.744	0.378	1.622
18	0.194	0.718	0.9854	1.0148	0.482	1.518	0.475	1.496	3.640	0.2747	0.739	0.391	1.608
19	0.187	0.698	0.9862	1.0140	0.497	1.503	0.490	1.483	3.689	0.2711	0.734	0.403	1.597
20	0.180	0.680	0.9869	1.0133	0.510	1.490	0.504	1.470	3.735	0.2677	0.729	0.415	1.585
21	0.173	0.663	0.9876	1.0126	0.523	1.477	0.516	1.459	3.778	0.2647	0.724	0.425	1.575
22	0.167	0.647	0.9882	1.0119	0.534	1.466	0.528	1.448	3.819	0.2618	0.720	0.434	1.566
23	0.162	0.633	0.9887	1.0114	0.545	1.455	0.539	1.438	3.858	0.2592	0.716	0.443	1.557
24	0.157	0.619	0.9892	1.0109	0.555	1.445	0.549	1.429	3.895	0.2567	0.712	0.451	1.548
25	0.153	0.606	0.9896	1.0105	0.565	1.435	0.559	1.420	3.931	0.2544	0.708	0.459	1.541

**Anexo 4. Historial de los resultados analíticos de la prueba de disolución para los posibles candidatos de producto a analizar**

Tabla 16.  
 Porcentaje de disolución por tableta en los últimos 20 lotes analizados de Fluoxetina 20 mg de  
 Laboratorio B, en el LNCM

Lote	Tableta						$\bar{x}$	DS	RSD	Etapa
	1	2	3	4	5	6				
065120	97,97	100,35	96,50	96,00	96,25	101,44	98,09	2,31	2,35	S1
065124	101,05	98,20	95,76	95,49	96,96	94,32	96,96	2,40	2,48	S1
065128	100,29	100,93	100,14	96,01	104,37	104,09	100,97	3,07	3,04	S1
065130	99,71	99,06	100,45	100,57	96,09	100,92	99,47	1,78	1,79	S1
065135	99,51	103,93	104,76	94,26	101,40	105,66	101,59	4,25	4,18	S1
065139	100,67	101,37	99,68	93,57	96,45	102,29	99,01	3,34	3,37	S1
065140	100,67	93,01	99,78	103,89	98,09	103,12	99,76	3,94	3,95	S1
065144	90,83	95,91	101,19	96,24	95,44	95,53	95,86	3,29	3,43	S1
065146	89,60	94,18	96,20	97,93	94,35	99,90	95,36	3,56	3,74	S1
065150	91,40	100,50	102,40	87,70	93,60	101,10	96,12	6,05	6,29	S1
065154	95,60	100,20	100,00	96,30	102,70	95,50	98,38	3,00	3,05	S1
065158	96,30	98,80	99,30	94,80	98,50	94,70	97,07	2,07	2,13	S1
065159	88,18	89,93	97,29	94,20	98,65	95,64	93,98	4,14	4,40	S1
065167	95,65	99,59	102,37	97,01	100,13	89,72	97,41	4,45	4,57	S1
065168	88,63	97,63	99,69	96,89	101,77	98,08	97,12	4,51	4,64	S1
065171	100,02	97,26	96,35	98,28	98,78	98,38	98,18	1,26	1,29	S1
065177	93,25	90,12	96,76	91,28	100,43	96,22	94,68	3,85	4,07	S1
065178	94,17	91,76	92,44	93,90	96,49	93,25	93,67	1,65	1,76	S1
065182	92,91	94,99	94,46	88,80	97,09	98,41	94,44	3,38	3,58	S1
065186	91,33	89,61	89,21	98,16	98,26	97,29	93,98	4,37	4,65	S1

Tabla 17.  
 Porcentaje de disolución por tableta en los últimos 20 lotes analizados de Atenolol 50 mg de Laboratorio A, en el LNCM

Lote	Tableta						$\bar{x}$	DS	RSD	Etapa
	1	2	3	4	5	6				
3077081	91,16	95,60	91,69	92,32	89,33	96,24	92,72	2,68	2,89	S1
3077083	92,80	115,10	95,10	95,20	94,50	95,90	98,20	8,39	8,55	S1
407705	95,80	90,60	94,00	96,10	99,40	93,70	94,93	2,94	3,10	S1
4077010	99,20	100,90	87,60	98,60	92,90	89,50	94,78	5,56	5,87	S1
4077014	93,70	89,40	96,60	100,00	93,70	95,40	94,80	3,53	3,72	S1
4077017	93,00	91,10	90,50	90,30	92,40	91,50	91,47	1,06	1,16	S1
4077018	93,40	93,30	97,60	92,60	99,00	93,80	94,95	2,66	2,80	S1
4077022	88,30	89,00	93,80	88,80	82,30	84,70	87,82	3,96	4,51	S2
4077027	94,40	87,00	95,20	91,90	88,10	94,90	91,92	3,59	3,91	S1
4077032	91,50	96,50	92,60	89,40	88,80	90,20	91,50	2,81	3,08	S1
4077034	94,10	90,15	98,77	91,78	95,28	98,16	94,71	3,42	3,61	S1
4077044	96,09	92,75	88,49	92,10	92,86	92,91	92,53	2,43	2,62	S1
4077050	93,20	96,69	92,88	96,11	90,22	94,04	93,86	2,36	2,51	S1
4077052	106,35	101,80	97,46	98,58	99,05	101,66	100,82	3,22	3,19	S1
5077002	104,40	101,63	102,77	103,20	105,12	104,67	103,63	1,33	1,28	S1
5077004	97,86	111,00	96,61	94,26	105,86	104,66	101,71	6,46	6,35	S1
5077005	99,83	99,39	105,17	103,22	99,89	103,75	101,88	2,47	2,42	S1
5077009	107,54	105,11	107,40	101,53	105,28	100,25	104,52	3,02	2,89	S1
4077051	104,84	88,55	82,41	95,34	101,55	90,10	93,80	8,43	8,99	S2
5077012	104,21	102,61	104,88	106,80	107,24	110,27	106,00	2,70	2,54	S1

Tabla 18.  
 Porcentaje de disolución por tableta en los últimos 20 lotes analizados de Irbesartán 150 mg de Laboratorio C, en el LNCM

Lote	Tableta						$\bar{x}$	DS	RSD	Etapa
	1	2	3	4	5	6				
448581	93,42	91,92	90,60	91,22	93,01	89,83	91,67	1,39	1,52	S1
448587	95,39	94,88	95,68	93,40	95,27	95,31	94,99	0,82	0,86	S1
448591	96,56	94,40	95,04	94,42	94,08	93,44	94,66	1,07	1,13	S1
448596	98,41	94,98	96,18	98,41	95,77	95,79	96,59	1,46	1,51	S1
4485100	98,97	99,65	98,05	92,49	99,88	99,80	98,14	2,85	2,91	S1
4485104	98,20	98,10	98,84	100,42	99,09	98,41	98,84	0,86	0,87	S1
4485108	99,88	100,32	99,90	98,28	99,78	99,98	99,69	0,72	0,72	S1
4485114	98,24	96,06	95,81	93,40	95,17	92,78	95,24	1,97	2,07	S1
548501	86,30	85,06	82,92	86,96	84,62	85,76	85,27	1,43	1,67	S2
548505	88,61	85,37	86,61	85,79	86,24	74,30	84,48	5,11	6,05	S1
548509	84,74	86,23	85,77	85,60	74,78	79,91	82,84	4,58	5,53	S2
548519	83,38	84,58	79,75	84,92	84,63	84,92	83,70	2,02	2,41	S2
548523	83,38	84,58	79,75	84,92	84,63	84,92	83,70	2,02	2,41	S2
548528	91,31	90,49	87,74	88,76	89,48	84,86	88,77	2,29	2,58	S1
548537	96,17	96,18	98,12	94,98	93,64	97,51	96,10	1,64	1,70	S1
548540	100,70	99,84	100,15	96,87	100,35	97,62	99,26	1,60	1,61	S1
548543	94,96	97,03	100,13	100,56	97,73	97,64	98,01	2,07	2,11	S1
548547	95,64	95,23	96,90	92,47	92,65	95,20	94,68	1,76	1,86	S1
548553	99,29	98,23	100,51	100,79	101,78	100,90	101,00	0,55	0,54	S1
548556	95,47	96,65	95,66	97,28	95,31	94,49	95,81	1,00	1,04	S1

## **Anexo 5. Generalidades sobre el Irbesartán**



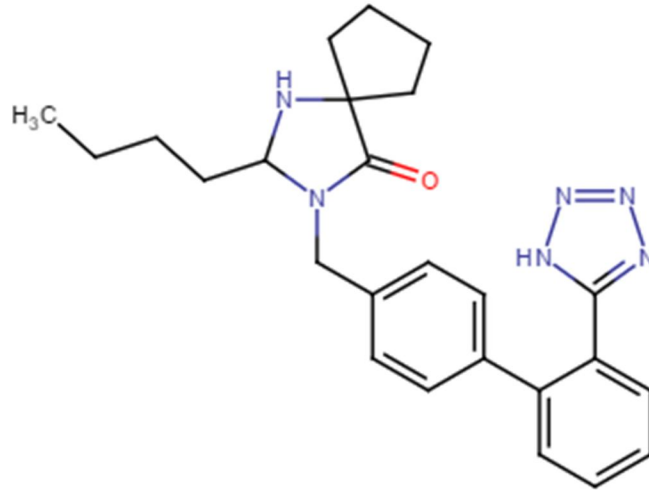


Figura 19. Estructura molecular del Irbesartán

El Irbesartán (C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>N<sub>6</sub>O) es un antagonista competitivo específico del receptor de la angiotensina II (específicamente del subtipo AT1), el cual es utilizado para la hipertensión y administrado por vía oral y utilizado ampliamente como antihipertensivo. En relación con su apariencia, este es un polvo cristalino de color de blanco a blanco hueso, con un peso molecular de 428,54 g/mol. Éste es ligeramente soluble en alcohol y cloruro de metileno; pero prácticamente insoluble en agua. (0.00884 mg/ mL) y posee una alta hidrofobicidad (log P 6). Debido a la baja solubilidad en el agua, esta molécula exhibe una baja biodisponibilidad, clasificándola en la Clase II del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (insoluble en agua, lipofílico y altamente permeable). (Anand Kumar Meka et al. 2012; Aruna et al. 2015; Chowdary, Ravi Shankar, and Ramesh Babu 2014; Merck Sharp & Dohme Corp. 2013; Patel et al. 2011; Ramu et al. 2013)

## 1. Mecanismo de acción

Bloquea la vasoconstricción y el efecto secretor de aldosterona de la Angiotensina II, al bloquear la unión de la angiotensina II con el receptor AT1 en el músculo liso vascular. Por lo tanto, su acción es independiente de la vía de la síntesis de la Angiotensina II. Lo anterior, permite que en las dosis recomendadas de Irbesartán, genere una disminución de la concentración de aldosterona en sangre, sin afectar la concentración de potasio sérico (Anon 2014; Ramu et al. 2013)

## 2. Farmacocinética

Muestra una baja solubilidad dependiente del pH (ver Tabla 19), el cual es bioactivado rápida y completamente por hidrólisis del éster al Irbesartán durante la absorción del tracto gastrointestinal (GI). Este principio activo parece ser eliminado de una manera bifásica con una semivida de eliminación terminal ( $t_{1/2}$ ) de aproximadamente 11-15 horas, mostrando una farmacocinética lineal sobre el rango de dosis terapéutica. Los niveles de Irbesartán en estado de equilibrio se logran en 3 días y se observa una acumulación limitada de Irbesartán (<20%) en el plasma tras una dosis repetida una vez al día. La biodisponibilidad absoluta de Irbesartán es de aproximadamente 60-80%. Después de la administración oral, en donde se alcanza la concentración plasmática máxima ( $C_{max}$ ) de Irbesartán después de 1,5-2 h. (Ramu et al. 2013)

Tabla 19.  
Solubilidad saturada de Irbesartán ( $\mu\text{g/mL}$ ), a diferentes pH

<b>Solvente</b>	<b>Cantidad de Irbesartán soluble (mg/mL)</b>
<b>Buffer pH 1,2</b>	0,451
<b>Amortiguadora Ácido clorhídrico pH 2,0</b>	0,145
<b>Amortiguadora Acido Ftálico pH 3,0</b>	0,091
<b>Amortiguadora Ftalato neutralizado pH 4,5</b>	0,065
<b>Amortiguadora Fosfatos pH 6,8</b>	0,181
<b>Amortiguadora Fosfatos pH 7,2</b>	0,201
<b>Agua destilada</b>	0,05

*Adaptado de (Ramu et al. 2013)*

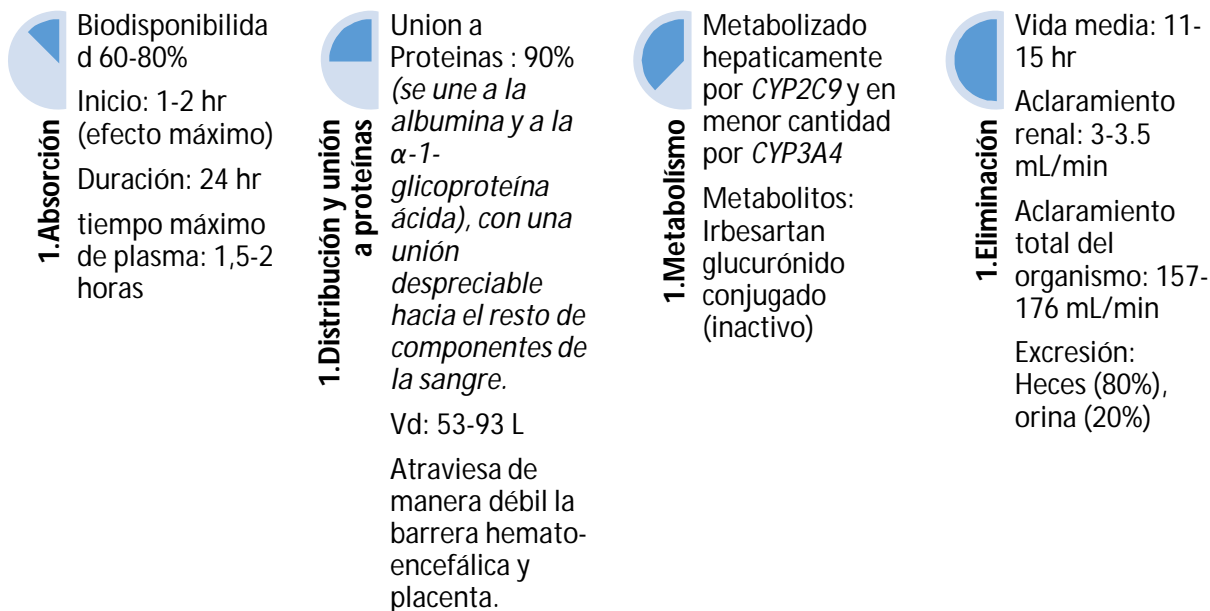


Figura 20. Farmacocinética del Irbesartán. Adaptado de (Anon 2014; Lexi-Comp 2014)

La unión a proteína es de aproximadamente 90% (primariamente se une a la albumina y a la  $\alpha$ -1-glicoproteína ácida), con una unión despreciable hacia el resto de los componentes de la sangre. Asimismo, estudios en animales arrojan que el Irbesartán atraviesa débilmente la barrera hematoencefálica y placentaria; siendo esta metabolizada por medio de la conjugación glucurónida y oxidación. Este metabolismo se lleva a cabo principalmente en la isoenzima CYP2C9 del citocromo P450, para posteriormente ser eliminada con una vida media de entre 11 a 15 horas (20% por medio de la orina y 80% por medio de heces, como Irbesartán o Irbesartán glucurónido). (Anon 2014; Lexi-Comp 2014; Patel et al. 2011)

### 3. Indicaciones

Este medicamento es utilizado principalmente para la hipertensión esencial, con una dosis inicial de 150 mg/día, la cual puede ser incrementada a 300 mg/día. Adicionalmente, se puede utilizar en caso de hipovolemia (con una dosis inicial de 75 mg/día) o Neuropatía en diabetes mellitus tipo 2 (con una dosis de 75 a 300 mg/día). (Lexi-Comp 2014)

#### 4. Contraindicaciones

Principalmente, este producto está contraindicado en casos de hipersensibilidad al principio activo. Adicionalmente, no se debe administrar conjuntamente con Aliskien, en pacientes diabéticos. Otras contraindicaciones son pacientes con condiciones de angioedema, depleción de volumen intravascular o contracción del volumen del LEC, insuficiencia cardíaca congestiva grave (ICC), insuficiencia hepática o renal, cardiomiopatía hipertrófica, estenosis valvular aórtica o mitral, hipotensión, hipercalemia, cirugía o anestesia. Además, el Irbesartán debe usarse con precaución en casos de estenosis arterial y debe ser evitado en casos de estenosis arterial renal bilateral. (Anon 2014)

#### 5.7 Embarazo

El fabricante de Approvel®, no se recomienda el uso de los ARAlI durante el primer trimestre del embarazo. Asegura que este grupo de medicamentos están contraindicados durante el segundo y tercer trimestre del embarazo. El uso de este grupo de medicamentos durante la gestación es valorando riesgo-beneficio, por lo que se recomienda que las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas, deberán cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. (Sanofi Winthrop Industrie 2013)

#### 5.8 Lactancia

Puesto que no existe información relativa a la utilización de este medicamento durante la lactancia, se recomienda no administrar Irbesartán durante este periodo. El fabricante del producto innovador recomienda cambiar a un tratamiento cuyo perfil de seguridad en el periodo de lactancia sea más conocido, especialmente en recién nacidos y prematuros; ya que se desconoce si Irbesartán o sus metabolitos se excretan en la leche materna. (Sanofi Winthrop Industrie 2013)

#### 5.9 Fertilidad

Sanofi Winthrop Industrie, en la ficha técnica de su producto, indica que el Irbesartán no tiene efecto sobre la fertilidad los animales investigados (ratas) o sobre la descendencia de estas, a

pesar de utilizar niveles de dosis que inducen las primeras señales de toxicidad parental. (Sanofi Winthrop Industrie 2013)

## 5. Interacciones

Existe interacción en el uso concomitante con medicamentos que generen el bloqueo doble del sistema renina-angiotensina como los antagonistas del receptor AT1 de angiotensina II (ARA II), inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) o aliskiren; debido a la asociación con un aumento del riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y alteración de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con la monoterapia. (Anon 2014; Lexi-Comp 2014; Medscape 2010)

Adicionalmente, existe riesgo de morbilidad relacionada con la insuficiencia cardíaca con cuando se usa concomitantemente con inhibidores de la ECA y agentes beta-adrenérgicos.(Lexi-Comp 2014)

## 6. Efectos adversos

Se reportan diversos efectos adversos, los cuales se puntualizaron según el porcentaje de incidencia:

- Hipercalcemia (19%)
- Mareos (10%)
- Infección del tracto respiratorio superior (9%)
- Hipotensión ortostática (5%)
- Fatiga (4%)
- Diarrea (3%)
- Dispepsia (2%)

Adicionalmente, se reportan eventos post mercadeo tales como urticaria; angioedema (incluyendo hinchazón de la cara, labios, faringe o lengua), elevación de la función hepática (ictericia y hepatitis), hipercaliemia y trombocitopenia. En otros casos se reportó insuficiencia renal. (Lexi-Comp 2014; Medscape 2010)

## 7. Sobredosificación y toxicología

La experiencia que se tiene en adultos expuestos a dosis de hasta 900 mg/día por 8 semanas no reveló signos de toxicidad. El fabricante del producto innovador no cuenta con información específica sobre el tratamiento de una intoxicación con el mismo. Se recomienda monitorear estrechamente los síntomas del paciente intoxicado. Algunas medidas que han sido sugeridas incluyen la inducción de la emesis y el lavado gástrico (no puede ser eliminado del organismo mediante la hemodiálisis). (Sanofi Winthrop Industrie 2013)

## **Anexo 6. Validación del sistema**

## 1. Linealidad e intervalo

Tabla 20.  
Datos obtenidos a partir de las lecturas de linealidad del sistema de Irbesartán

	<b>x</b> <i>Concentración</i>	<b>y</b> <i>Absorbancia (UA)</i>	<b>DS</b>	<b>S<sup>2</sup></b>	<b>Concentración Calculada</b>	<b>Residuales</b>
27%	0,04025	0,15864	0,00825	0,000068	0,03790	0,00234
	0,04027	0,17203			0,04126	- 0,00098
	0,04028	0,17369			0,04167	- 0,00140
40%	0,06037	0,24825	0,00856	0,000073	0,06034	0,00003
	0,06041	0,24503			0,05954	0,00087
	0,06041	0,26121			0,06359	- 0,00317
53%	0,08049	0,31842	0,00841	0,000071	0,07791	0,00258
	0,08055	0,32659			0,07996	0,00059
	0,08055	0,33523			0,08212	- 0,00157
67%	0,10062	0,42180	0,00851	0,000072	0,10380	- 0,00318
	0,10068	0,41041			0,10095	- 0,00027
	0,10069	0,40516			0,09963	0,00106
80%	0,12074	0,49213	0,00908	0,000083	0,12141	- 0,00067
	0,12082	0,49938			0,12323	- 0,00241
	0,12083	0,48133			0,11871	0,00212
107%	0,16099	0,62372	0,01036	0,000107	0,15436	0,00662
	0,16109	0,64000			0,15844	0,00265
	0,16111	0,64297			0,15918	0,00192
133%	0,20123	0,82159	0,01511	0,000228	0,20391	- 0,00268
	0,20137	0,83546			0,20738	- 0,00602
	0,20138	0,80528			0,19983	0,00156

Con la información anterior, se ejecutó un ANOVA de un factor en el programa de Microsoft Office 365 Excel®, obteniendo la Tabla 21:



Tabla 21.  
Análisis de varianzas de un factor para las tres curvas obtenidas en las lecturas de linealidad en la validación del sistema de Irbesartán

Grupos	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
Madre 1	7	3,08455	0,44065	0,05218717
Madre 2	7	3,1289	0,44698571	0,05385527
Madre 3	7	3,10487	0,44355286	0,04855393

#### 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	0,00014082	2	7,0411E-05	0,00136635	0,99863468	3,5545571
Dentro de grupos	0,92757817	18	0,05153212			
Total	0,927719	20				

- Homocedasticidad

$$F_{experimental} = \frac{s_{max}^2}{s_{min}^2}$$

$$F_{experimental} = \frac{0,000228}{0,000068} = 3,35$$

$$F_{max}(P = 0,05)(k = 3)(d.f = 6) = 8,38$$

$$F_{experimental} < F_{max}$$

De acuerdo con la prueba de Hartley, si la  $F_{experimental}$  es menor a la  $F_{critica}$ , las varianzas de las curvas no presentan una diferencia significativa y en consecuencia se demostraría de esta manera la Homocedasticidad

- El análisis de varianza de la regresión lineal

Se elaboró un análisis de regresión lineal, mediante la herramienta de Microsoft Office 365 Excel, y se obtuvieron los siguientes datos descritos en la Tabla 22:

Tabla 22.  
 Datos obtenidos a partir de las lecturas de linealidad del sistema para el Irbesartán

<i>Estadísticas de la regresión</i>		ANÁLISIS DE VARIANZA				
		<i>Grados de libertad</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F</i>	<i>Valor crítico de F</i>
Valor R	0,9987					
Valor R <sup>2</sup>	0,9974	Regresión	1	0,9253	0,92530	7291,15
R <sup>2</sup> Ajustado	0,9972	Residuos	19	0,0024	0,00013	
Error estándar	0,0112	Total	20	0,927719		
Registros	21					

	<i>Coefficientes</i>	<i>Error típico</i>	<i>Estadístico t</i>	<i>Probabilidad</i>	<i>Inferior 95%</i>	<i>Superior 95%</i>	<i>Inferior 95,0%</i>	<i>Superior 95,0%</i>
Intercepción	0,0073	0,0057	1,2818	0,2153	-0,0046	0,0191	-0,00460	0,0191417
x (conc.)	3,994	0,0468	85,3882	4,99E-26	3,8956	4,0914	3,8956	4,09140289

### 5.9.1.1 Prueba de t, para el intercepto

$$t_{experimental} = 1,2818$$

$$t_{critico\ bilateral} (\alpha = 0,05; GI = 19) = 2,093$$

Se considera que el intercepto es estadísticamente igual a cero, debido a que el valor de  $t_{experimental}$  es menor que el valor de  $t_{critico\ bilateral}$ , a un nivel de significancia de 0,05 y 19 grados de libertad.

### 5.9.1.2 Prueba de t, para la pendiente

$$t_{experimental} = 85,3882$$

$$t_{critico\ bilateral} (\alpha = 0,05; GI = 19) = 2,093$$

Se considera que la pendiente es estadísticamente igual a uno, debido a que el valor de  $t_{experimental}$  es mayor que el valor de  $t_{critico\ bilateral}$ , a un nivel de significancia de 0,05 y 19 grados de libertad.

### 5.9.1.3 Prueba de F, para desviación en la regresión lineal

$$F_{experimental} = 7291,3$$

$$F_{crítico\ bilateral} (\alpha = 0,05; GI = 19) = 19,443$$

Se considera que no existe desviación estadísticamente representativa, con respecto a la regresión lineal; debido a que el valor de  $F_{experimental}$  es mayor que el valor de  $F_{crítico\ bilateral}$ , a un nivel de significancia de 0,05 y 19 grados de libertad.

## 2. Repetibilidad del sistema

Tabla 23.

Absorbancias (UA) obtenidas en las diluciones con concentraciones de Irbesartán a 60 µg/mL, 100 µg/mL y 160 µg/mL por triplicado en el mismo día

Repetición	Concentración de las diluciones					
	60 µg/mL		100 µg/mL		160 µg/mL	
	ABS (UA)	ER%	ABS (UA)	ER%	ABS (UA)	ER%
1	0,24825	1,74%	0,42180	0,15%	0,62372	0,27%
2	0,25571	-1,22%	0,42435	-0,45%	0,62810	-0,43%
3	0,25396	-0,52%	0,42117	0,30%	0,62446	0,15%
<b>Promedio</b>	0,253		0,422		0,625	
<b>DS</b>	0,004		0,002		0,002	
<b>DSR</b>	1,54%		0,40%		0,37%	

### 3. Precisión intermedia

Tabla 24.

Total de absorbancias (UA) obtenidas en las diluciones de Irbesartán a concentraciones de 60 µg/mL, 100 µg/mL y 160 µg/mL; durante 5 días

Concentración	Repetición	Cn (mg/mL)	día 1	día 2	día 3	día 4	día 5
Baja	a	0,0604	0,2325	0,23317	0,23310	0,23185	0,23353
		0,0604	0,23262	0,23465	0,23643	0,23256	0,23361
		0,0604	0,23331	0,23489	0,23444	0,23281	0,2334
	b	0,0604	0,2384	0,23341	0,23533	0,23164	0,23159
		0,0604	0,23667	0,23401	0,23260	0,23191	0,23163
		0,0604	0,23693	0,23322	0,23442	0,23237	0,23179
	c	0,0604	0,23963	0,23242	0,23196	0,23129	0,231
		0,0604	0,23811	0,23313	0,23221	0,23147	0,23089
		0,0604	0,23420	0,23244	0,23240	0,23165	0,2312
Media	a	0,1006	0,40176	0,38934	0,39006	0,38874	0,38991
		0,1006	0,40335	0,38955	0,39038	0,38877	0,38889
		0,1006	0,40142	0,38955	0,39841	0,38926	0,38937
	b	0,1006	0,40688	0,39338	0,39954	0,3892	0,38987
		0,1006	0,40729	0,39146	0,39842	0,38997	0,38991
		0,1006	0,40622	0,39136	0,39889	0,39087	0,39055
	c	0,1006	0,41292	0,39206	0,40008	0,39089	0,39114
		0,1006	0,41327	0,39174	0,39871	0,39204	0,39159
		0,1006	0,40979	0,39200	0,40024	0,39221	0,39165
Alta	a	0,1610	0,63249	0,62045	0,62622	0,62084	0,61935
		0,1610	0,63915	0,61808	0,62729	0,62149	0,62005
		0,1610	0,63924	0,61702	0,62912	0,62066	0,61891
	b	0,1610	0,63346	0,62268	0,63001	0,61924	0,62065
		0,1610	0,63509	0,62349	0,63223	0,61801	0,62111
		0,1610	0,6366	0,62377	0,63160	0,61765	0,62087
	c	0,1610	0,63822	0,61995	0,62545	0,61663	0,61776
		0,1610	0,64069	0,61919	0,62536	0,61631	0,61912
		0,1610	0,63836	0,61879	0,62555	0,61628	0,61898
Cn2	Promedio		0,235819	0,233482	0,233654	0,23195	0,232071
	DS		0,002706	0,000876	0,001568	0,000519	0,001122
	DSR		1,15%	0,38%	0,67%	0,22%	0,48%
Cn4	Promedio		0,406989	0,39116	0,397192	0,390217	0,39032
	DS		0,004398	0,001388	0,004009	0,001344	0,000974
	DSR		1,08%	0,35%	1,01%	0,34%	0,25%
Cn6	Promedio		0,637033	0,62038	0,628092	0,618568	0,619644
	DS		0,002812	0,002428	0,002721	0,002055	0,001102
	DSR		0,44%	0,39%	0,43%	0,33%	0,18%

Tabla 25.

Promedios de absorbancias (UA), porcentaje de error relativo, temperaturas y pH del medio diarios obtenidos en las diluciones de Irbesartán con concentraciones de 60 µg/mL, 100 µg/mL y 160 µg/mL; durante 5 días

Día	Condiciones ambientales			Concentración de las diluciones					
	pH (medio)	Temperatura		60 µg/mL		100 µg/mL		160 µg/mL	
		$T_i$ (°C)	$T_f$ (°C)	ABS (UA)	ER%	ABS (UA)	ER%	ABS (UA)	ER%
1	6,80	24	23	0,23582	-1,04%	0,40699	-2,99%	0,637033	-1,97%
2	6,83	24	24	0,23348	-0,04%	0,39116	1,02%	0,620380	0,70%
3	6,83	24	23	0,23365	-0,11%	0,39719	-0,51%	0,628092	-0,54%
4	6,82	24	24	0,23195	0,62%	0,39022	1,25%	0,618568	0,99%
5	6,81	24	23	0,23207	0,57%	0,39032	1,23%	0,619644	0,82%
Prom	6,82	23,70		0,233		0,395		0,625	
DS	0,0130	0,48		0,002		0,007		0,008	
DSR	0%	2%		0,67%		1,82%		1,25%	

#### 4. Influencia del filtro

Tabla 26.

Comparación de las lecturas obtenidas antes y después de utilizar el filtro de 0,45 µm en una solución de Irbesartán a 120 µg/mL

Lectura	Concentración (µg/mL)	
	120	
	<i>con filtro</i>	<i>sin filtro</i>
1	0,484110	0,48447
2	0,484140	0,48303
3	0,484080	0,48335
Promedio	0,484110	0,483617
DS	0,000030	0,000756
S2	9E-10	5,7173E-07
$t_{exp}$	1,129	

Tabla 27. Prueba F para varianzas de dos muestras para las mediciones de absorbancia de una solución de Irbesartán a 120 µg/mL

	<i>sin filtro</i>	<i>con filtro</i>
Media	0,48411	0,48361667
Varianza	9E-10	5,7173E-07
Observaciones	3	3
Grados de libertad	2	2
F	0,00157416	
P(F<=f) una cola	0,00157169	
Valor crítico para F (una cola)	0,05263158	

Tabla 28. Prueba t para dos muestras suponiendo varianzas iguales para las mediciones de absorbancia de una solución de Irbesartán a 120 µg/mL

	<i>sin filtro</i>	<i>con filtro</i>
Media	0,48411	0,48361667
Varianza	9E-10	5,7173E-07
Observaciones	3	3
Varianza agrupada	2,8632E-07	
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	4	
Estadístico t	1,12917896	
P(T<=t) una cola	0,16097697	
Valor crítico de t (una cola)	2,13184679	
P(T<=t) dos colas	0,32195394	
Valor crítico de t (dos colas)	2,77644511	

## 5. Límite de detección (LOD) y Límite de cuantificación (LOQ)

### 5.9.2 Límite de detección

$$LOD = \frac{3 * S_{y/x}}{b}$$

$$LOD = \frac{3 * 0.01127}{3.9935} = 0,00846 \text{ mg/mL}$$

### 5.9.3 Límite de cuantificación

$$LOQ = \frac{10 * S_{y/x}}{b}$$

$$LOQ = \frac{10 * 0.01127}{3.9935} = 0,02821 \text{ mg/mL}$$

## **Anexo 7. Validación del método**



Se prepara una solución madre y una solución muestra, ambas a una concentración de 1000  $\mu\text{g/mL}$ , y se preparan 7 diluciones siguiendo el esquema descrito en la Tabla 29.

Tabla 29.  
Preparación de la curva de calibración por adición de estándar para evaluar la linealidad del método

	<b>Concentración buscada</b>		<b>Volumen muestra madre (150 <math>\mu\text{g/mL}</math>)</b>		<b>Volumen estándar enriquecido (500 <math>\mu\text{g/mL}</math>)</b>		<b>Volumen final</b>
40,00%	0,060	mg/mL	10	mL	0	mL	25
53,33%	0,080	mg/mL	10	mL	1	mL	25
66,67%	0,100	mg/mL	10	mL	2	mL	25
80,00%	0,120	mg/mL	10	mL	3	mL	25
93,33%	0,140	mg/mL	10	mL	4	mL	25
106,67%	0,160	mg/mL	10	mL	5	mL	25
133,33%	0,200	mg/mL	10	mL	7	mL	25

La concentración final de la solución del estándar fue de 500,30  $\mu\text{g/mL}$ , mientras que la concentración de la solución de las soluciones muestra fueron de 151,32  $\mu\text{g/mL}$ , 151,35  $\mu\text{g/mL}$  y 151,32  $\mu\text{g/mL}$ .

## 1. Linealidad del método por adición de estándar

Tabla 30.  
Datos obtenidos a partir de las lecturas de linealidad del método

	<b>x</b> <i>Concentración</i>	<b>y</b> <i>Absorbancia (UA)</i>	<b>DS</b>	<b>S<sup>2</sup></b>	<b>Concentración Calculada</b>	<b>Residuales</b>
40,0%	0,06053	0,19667	0,00281	0,000008	0,06017	0,0003599
	0,06054	0,19549			0,05988	0,0006638
	0,06053	0,19133			0,05884	0,0016868
<b>53,3%</b>	0,08054	0,27801	0,00319	0,000010	0,08042	0,0001248
	0,08055	0,28170			0,08133	-0,0007836
	0,08054	0,27535			0,07975	0,0007845
66,7%	0,10055	0,36406	0,00676	0,000046	0,10184	-0,0012828
	0,10056	0,36492			0,10205	-0,0014867
	0,10055	0,35281			0,09904	0,0015152
<b>80,0%</b>	0,12056	0,43838	0,00476	0,000023	0,12034	0,0002294
	0,12057	0,44744			0,12259	-0,0020156
	0,12056	0,44542			0,12209	-0,0015253
93,3%	0,14058	0,51328	0,00516	0,000027	0,13898	0,0015973
	0,14059	0,52082			0,14086	-0,0002694
	0,14057	0,51096			0,13840	0,0021724
<b>106,7%</b>	0,16059	0,60069	0,00657	0,000043	0,16074	-0,0001488
	0,16060	0,61383			0,16401	-0,0034095
	0,16059	0,60731			0,16239	-0,0017990
133,3%	0,20061	0,75191	0,00514	0,000026	0,19838	0,0022335
	0,20062	0,76183			0,20085	-0,0002257
	0,20061	0,75453			0,19903	0,0015789

Con la información anterior, se ejecutó un ANOVA de un factor en el programa de Microsoft Office 365 Excel®, obteniendo la Tabla 31:

Tabla 31.  
Análisis de varianzas de un factor para las tres curvas obtenidas en las lecturas de linealidad en la validación del método

Grupos	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
Madre 1	7	3,143	0,449	0,03652197
Madre 2	7	3,18603	0,45514714	0,03820894
Madre 3	7	3,13771	0,44824429	0,03800986

#### 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	0,00020069	2	0,00010034	0,00267009	0,99733387	3,55455715
Dentro de grupos	0,67644463	18	0,03758026			
Total	0,67664532	20				

#### 5.9.4 Homocedasticidad

De acuerdo con la prueba de Hartley, si la  $F_{\text{experimental}}$  es menor a la  $F_{\text{crítica}}$ , las varianzas de las curvas no presentan una diferencia significativa y en consecuencia se demostraría de esta manera la Homocedasticidad.

$$F_{\text{experimental}} = \frac{s_{\text{max}}^2}{s_{\text{min}}^2}$$

$$F_{\text{experimental}} = \frac{0,0000046}{0,0000079} = 5,80$$

$$F_{\text{max}}(P = 0,05)(k = 3)(d. f = 6) = 8,38 \text{ (ver anexo X)}$$

$$F_{\text{experimental}} < F_{\text{max}}$$

Debido a que se cumple la condición donde  $F_{\text{experimental}} < F_{\text{max}}$ , se considera que los datos obtenidos demuestran Homocedasticidad. Lo anterior quiere decir que la varianza de la variable error se mantiene a lo largo de las observaciones. En otras palabras, la varianza de los errores es constante y el modelo estadístico es predictivo, permitiendo que el modelo estadístico sea no sesgado y cumpla con el Teorema de Gauss-Márkov. (Wooldridge, 2006)

### 5.9.5 El análisis de varianza de la regresión lineal

Se elaboró un análisis de regresión lineal, mediante la herramienta de Microsoft Office 365 Excel, y se obtuvieron los siguientes datos descritos en la Tabla 32.

Tabla 32.  
Datos obtenidos a partir de las lecturas de linealidad del método

<b>Estadísticas de la regresión</b>		<b>ANÁLISIS DE VARIANZA</b>					
			<i>Grados de libertad</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F</i>	<i>Valor crítico de F</i>
Valor R	0,99943917	Regresión	1	0,67588656	0,67588656	16924,8892	1,6967E-29
Valor R2	0,99887865	Residuos	19	0,00075876	3,9934E-05		
R2 Ajustado	0,99881963	Total	20	0,67664532			
Error estándar	0,00631937						
Registros	21						

	<i>Coefficientes</i>	<i>Error típico</i>	<i>Estadístico t</i>	<i>Probabilidad</i>	<i>Inferior 95%</i>	<i>Superior 95%</i>	<i>Inferior 95,0%</i>	<i>Superior 95,0%</i>
Intercepción	-0,04505016	0,0040532	-11,1147085	9,3463E-10	0,05353361	0,03656671	0,05353361	0,03656671
Variable X 1	0,00401736	3,088E-05	130,095692	1,6967E-29	0,00395272	0,00408199	0,00395272	0,00408199

- **Distribución aleatoria de los residuos.**

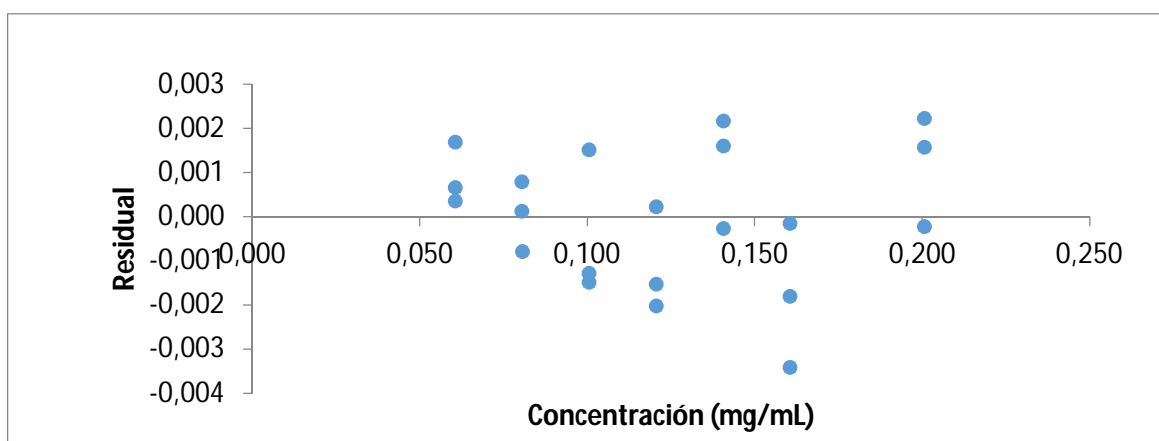


Figura 21. Residuales de las concentraciones calculadas vs. concentraciones reales.

### 5.9.5.1 Prueba de t, para la pendiente

$$t_{experimental} = 130,0969$$

$$t_{critico\ bilateral} (\alpha = 0,05; GI = 19) = 2,093$$

Se considera que la pendiente es estadísticamente igual a uno, debido a que el valor de  $t_{experimental}$  es mayor que el valor de  $t_{critico\ bilateral}$ , a un nivel de significancia de 0,05 y 19 grados de libertad.

### 5.9.5.2 Prueba de t, para el intercepto

$$t_{experimental} = -11,1147$$

$$t_{critico\ bilateral} (\alpha = 0,05; GI = 19) = 2,093$$

Se considera que el intercepto es estadísticamente igual a cero, debido a que el valor de  $t_{experimental}$  es menor que el valor de  $t_{critico\ bilateral}$ , a un nivel de significancia de 0,05 y 19 grados de libertad.

### 5.9.5.3 Prueba de F, para desviación en la regresión lineal

El valor de  $F_{exp}$  es de 16924,89, mientras que el valor de  $F_{critico}$  ( $P= 0,05$ ; grados de libertad = 19) es de 19,44; por lo tanto, al hacer la comparación, se puede concluir que no existe desviación estadísticamente significativa con respecto a la regresión lineal, ya que  $F_{exp}$  es mayor que  $F_{critico\ bilateral}$ .

## 2. Exactitud del método por adición del estándar

Tabla 33.

Absorbancias (UA) obtenidas en las diluciones de concentraciones de 80 µg/mL, 120 µg/mL y 200 µg/mL mediante adición del estándar por triplicado en el mismo día

Concentración teórica (µg/mL)	Absorbancia	Masa esperada (muestra + SR) (mg)	Masa obtenida (mediante regresión lineal) (mg)	%R
80	0,27801	2,0135	2,0104	99,85%
	0,28170	2,0138	2,0334	100,97%
	0,27535	2,0135	1,9938	99,03%
120	0,43838	3,0141	3,0084	99,81%
	0,44744	3,0144	3,0648	101,67%
	0,44542	3,0141	3,0522	101,27%
200	0,75191	5,0153	4,9595	98,89%
	0,76183	5,0156	5,0212	100,11%
	0,75453	5,0153	4,9758	99,21%
<b>%R<sub>max</sub> =</b>	101,67%		<b>Promedio %R</b>	100,09%
<b>%R<sub>min</sub> =</b>	98,89%		<b>DS %R</b>	0,010
			<b>DSR %R</b>	1,01%

### 3. Precisión del método.

#### a. Repetibilidad del sistema

Tabla 34.  
Porcentaje de recuperación (%R) obtenidos en las diluciones con concentraciones de 60 µg/mL, 100 µg/mL y 160 µg/mL por triplicado en el mismo día

Repetición	Concentración de las diluciones					
	80 µg/mL		120 µg/mL		160 µg/mL	
	%R	ER%	%R	ER%	%R	ER%
1	100,35%	0,69%	99,54%	0,09%	102,25%	0,26%
2	100,51%	0,53%	99,64%	-0,02%	102,98%	-0,45%
3	102,27%	-1,22%	99,69%	-0,07%	102,34%	0,18%
<b>Promedio</b>	101,04%		99,62%		102,52%	
<b>DS</b>	0,011		0,001		0,004	
<b>DSR</b>	1,06%		0,08%		0,39%	

#### b. Precisión intermedia

Tabla 35.  
Porcentaje de recuperación (%R) obtenidos durante la evaluación de precisión intermedia para el método en diluciones con concentraciones de 80 µg/mL, 120 µg/mL y 160 µg/mL; durante 2 días

Replica	Concentración de las diluciones					
	80 µg/mL		120 µg/mL		160 µg/mL	
	Día 1	Día 2	Día 1	Día 2	Día 1	Día 2
1	100,35%	100,68%	99,52%	99,63%	102,13%	99,07%
2	100,31%	100,74%	99,59%	99,64%	102,22%	99,28%
3	100,38%	100,93%	99,50%	99,70%	102,40%	99,42%
<b>Promedio</b>	100,57%		99,60%		100,75%	
<b>DS</b>	0,0025		0,0008		0,0165	
<b>DSR%</b>	0,25%		0,08%		1,63%	

En la Tabla 34, se puede determinar que las respuestas analíticas son precisas para las soluciones analizadas durante un mismo día, debido a que aún la desviación estándar relativa (DSR%) mayor de los porcentajes de recuperación es de 1,06% (menor al 3%).

Mientras que la Tabla 35 indica que el sistema posee precisión dentro del laboratorio durante dos días consecutivos, al determinar a concentraciones baja (80 µg/mL), media (120 µg/mL) y alta (160 µg/mL); la desviación estándar relativa para cada una de ellas es menor al 3%.

Al ingresar los resultados de la Tabla 35 en una prueba de *t* de dos muestras emparejadas, en Microsoft Excel®, y se obtuvo la siguiente tabla:

Tabla 36.  
Prueba *t* para medias de dos muestras emparejadas para los porcentajes de recuperación (%R) obtenidos durante la evaluación de precisión intermedia para el método en diluciones con concentraciones de 80 µg/mL, 120 µg/mL y 160 µg/mL; durante 2 días

	<i>Día 1</i>	<i>Día 2</i>
Media	100,711111	99,8988889
Varianza	1,46071111	0,48238611
Observaciones	9	9
Coefficiente de correlación de Pearson	-0,45093445	
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	8	
Estadístico <i>t</i>	1,48286844	
P(T<=t) una cola	0,08819807	
Valor crítico de <i>t</i> (una cola)	1,85954804	
P(T<=t) dos colas	0,17639613	
Valor crítico de <i>t</i> (dos colas)	2,30600414	

De esta manera, el método cumple con el criterio de aceptación para la precisión intermedia a distintos días, ya que la desviación estándar relativa es menor al 3% en ambos días. Adicionalmente, se ejecuta una prueba de *t*, en la cual se logra evidenciar que el valor estadístico de *t* (1,48) se encuentra en el rango crítico de  $-2,30 < t < 2,30$ ; por lo tanto, se considera que no existe diferencia estadísticamente significativa entre ambos días (con  $p=0,05$ ).



#### 4. Especificidad

Los resultados obtenidos en este apartado se describen en la Tabla 37:

Tabla 37  
Lecturas de tres madres distintas preparadas con placebo (matriz equivalente a un comprimido de Irbesartán de 150 mg, sin el Principio Activo); junto con las lecturas de la curva del estándar del día y los cálculos de la linealidad

Lecturas Placebo		Curva del Estándar		
Placebo	Absorbancia	% Etiquetado	y	x
1	0,014019	40%	0,06004	0,23495
	0,013988	53%	0,08005	0,31163
	0,012988	80%	0,12007	0,47486
2	0,014252	93%	0,14008	0,55253
	0,014859	133%	0,20012	0,79187
	0,014830		<i>R2</i>	0,99996
3	0,016599		<i>a</i>	0,25099
	0,015615		<i>b</i>	0,00131
	0,016201			
Promedio	0,014817			
DS	0,001157			

De acuerdo a la Tabla 37, se determina la absorbancia que tiene la matriz en la longitud de onda determinada en el análisis (244 nm), la cual se describe según la Ecuación 14:

$$\% PA_{equivalente} = \frac{0,014817 - 0,00131}{150} / 0,25099 * 100 = 0,006\%$$

Adicionalmente, el promedio de absorbancias obtenido en el placebo (0,014817 AU) es cuatro veces menor a las unidades de absorbancias asociadas con el límite de cuantificación obtenido en la validación del método (0,0411 AU) y quince veces menor al promedio de la respuesta asociada con la solución de menor concentración en la validación del sistema (la solución de 0,06 mg/mL obtuvo una lectura promedio de 0,23495 AU).

**Anexo 8. Criterios de aceptación para pruebas de ensayo  
farmacopeico (USP41-NF36).**

Tabla 38

Descripción de los criterios de aceptación aplicados para los ensayos de valoración promedio, disolución y uniformidad de unidades de dosificación (por variación de peso), según la USP41-NF36

<b>Prueba</b>	<b>Criterio de aceptación</b>
Valoración	Las tabletas contienen no menos de 90,0% y no más de 110,0% de la cantidad declarada de Irbesartán.
Disolución	No menos de 80% (Q) de la cantidad declarada en mg de Irbesartán.
Uniformidad de Unidades de dosificación (por variación de peso)	Se cumple con los requisitos de uniformidad de dosificación si el valor de aceptación de las primeras 10 unidades de dosificación es menor o igual a L1%. Si el valor de aceptación es mayor que L1%, analizar las siguientes 20 unidades y calcular el valor de aceptación. 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 $[1 + (0,01) (L2)]M$ , como se especifica en Cálculo del Valor de Aceptación en Uniformidad de Contenido o en Variación de Peso. A menos que se especifique algo diferente, L 1 es 15,0 y L2 es 25,0.
(USP Convention 2018a)	

## **Anexo 9. Perfil de disolución comparativo.**

A continuación, se detallan los resultados en términos de % de principio activo sobre el etiquetado obtenidos para cada uno de los lotes analizados en los tiempos de muestra establecidos, por tableta:

Tabla 39  
Porcentaje disuelto del medicamento de referencia por tiempo, con respecto al etiquetado en medio Fosfatos pH 6,8, por tableta

Tableta	Tiempos de Muestreo (min)							
	15	20	30	45	60	90	100	110
<b>1</b>	42,00	55,69	62,61	70,13	77,05	80,21	85,17	87,88
<b>2</b>	39,44	54,48	61,71	69,38	76,15	80,36	83,82	87,13
<b>3</b>	43,20	55,39	61,86	69,83	76,90	81,71	84,57	87,28
<b>4</b>	47,26	59,75	65,92	73,89	80,51	84,72	88,18	88,33
<b>5</b>	48,92	59,30	66,37	74,49	80,36	84,57	88,03	89,38
<b>6</b>	49,07	59,75	66,52	74,49	80,96	84,72	88,78	90,14
<b>7</b>	42,70	54,92	61,87	70,17	80,13	80,74	85,12	86,48
<b>8</b>	41,19	52,96	59,45	67,15	73,64	77,57	81,64	83,46
<b>9</b>	43,30	54,02	60,36	68,06	74,70	78,47	82,70	84,21
<b>10</b>	44,86	56,79	63,60	71,76	77,95	81,13	84,75	87,17
<b>11</b>	45,01	56,34	62,69	70,55	77,35	80,67	84,45	86,11
<b>12</b>	46,07	57,55	64,35	72,36	78,71	82,03	85,81	87,62
<b>Promedio</b>	44,42	56,41	63,11	71,02	77,87	81,41	85,25	87,10
<b>DS</b>	3,015	2,280	2,303	2,417	2,361	2,323	2,175	1,903
<b>DSR</b>	7%	4%	4%	3%	3%	3%	3%	2%

La Tabla 39 muestra que el medicamento de referencia no posee una rápida disolución, ya que el promedio alcanzó un 85% de principio activo disuelto en el medio con respecto al etiquetado, hasta los 100 minutos.

Para el caso de los porcentajes de disolución con respecto al etiquetado de los tres lotes analizados de Irbesartán de Laboratorio C, se pueden observar en la Tabla 40,

Tabla 41 y Tabla 42, a continuación:

Tabla 40  
 Porcentaje disuelto del medicamento multiorigen (Irbesartán 150 mg de Laboratorio C, lote 548501) por tiempo, con respecto al etiquetado en medio Fosfatos pH 6,8, por tableta

Tableta	Tiempos de Muestreo (min)							
	15	20	30	45	60	90	100	110
1	56,75	67,02	72,31	78,19	84,69	88,46	92,54	94,95
2	48,45	65,96	72,15	78,19	84,23	84,69	88,46	95,10
3	51,62	65,81	71,40	77,29	83,33	87,40	91,33	94,05
4	45,73	57,36	62,19	67,62	73,97	77,89	81,82	84,69
5	48,90	57,81	62,64	68,23	74,12	78,04	81,97	84,84
6	52,98	60,98	65,66	71,25	77,14	81,06	85,29	87,55
7	50,57	58,25	63,21	69,68	75,24	79,00	82,61	85,47
8	48,62	57,64	62,61	68,62	74,64	78,25	82,01	84,72
9	51,33	59,30	63,96	70,28	76,15	79,91	83,82	86,38
10	52,68	60,35	65,32	71,48	77,20	81,41	85,92	88,18
11	52,73	60,85	66,12	72,58	77,25	81,31	85,37	88,38
12	52,23	61,10	66,22	72,08	77,80	81,71	86,07	88,48
<b>Promedio</b>	51,05	61,04	66,15	72,13	77,98	81,60	85,60	88,57
<b>DS</b>	2,849	3,434	3,771	3,799	3,903	3,541	3,594	3,965
<b>DSR</b>	6%	6%	6%	5%	5%	4%	4%	4%

Tabla 41  
 Porcentaje disuelto del medicamento multiorigen (Irbesartán 150 mg de Laboratorio C, lote 548509) por tiempo, con respecto al etiquetado en medio Fosfatos pH 6,8, por tableta

Tableta	Tiempos de Muestreo (min)							
	15	20	30	45	60	90	100	110
1	44,52	57,66	64,30	71,70	79,10	84,08	88,61	92,08
2	49,20	60,98	67,32	74,87	82,42	87,10	91,78	94,35
3	48,00	58,57	64,76	72,31	79,55	84,08	89,22	91,63
4	27,86	46,51	53,28	58,70	65,01	71,03	75,85	80,51
5	27,56	48,32	55,69	61,55	67,42	74,34	79,46	84,42
6	32,37	49,07	57,19	63,51	69,23	75,85	81,26	85,47
7	41,85	49,97	55,24	61,71	67,87	72,99	78,25	81,71
8	35,08	50,12	55,84	63,51	69,83	75,09	80,81	83,22
9	42,90	50,87	56,14	63,06	69,53	74,34	79,76	82,46
10	38,92	48,89	54,92	62,47	70,02	74,55	79,53	81,80
11	35,60	47,38	53,26	60,36	67,00	71,83	76,96	80,29
12	37,86	47,68	53,56	60,66	67,30	71,98	77,42	79,83
<b>Promedio</b>	38,48	51,33	57,63	64,53	71,19	76,44	81,58	84,81
<b>DS</b>	7,153	4,875	4,919	5,313	5,756	5,455	5,284	5,059
<b>DSR</b>	19%	9%	9%	8%	8%	7%	6%	6%

Tabla 42  
 Porcentaje disuelto del medicamento multiorigen (Irbesartán 150 mg de Laboratorio C, lote 548523) por tiempo, con respecto al etiquetado en medio Fosfatos pH 6,8, por tableta

Tableta	Tiempos de Muestreo (min)							
	15	20	30	45	60	90	100	110
1	44,22	54,49	59,77	65,36	71,25	76,08	80,61	83,63
2	40,60	53,73	59,47	64,76	70,80	75,93	80,61	84,38
3	43,01	55,09	60,38	66,27	72,91	77,29	81,52	84,69
4	44,11	55,99	62,16	67,72	68,32	78,40	81,71	86,83
5	33,58	55,99	62,46	67,57	71,33	77,50	81,71	86,83
6	43,50	57,49	63,21	69,08	74,19	79,76	84,42	87,58
7	48,32	56,89	61,86	67,57	73,29	78,25	82,92	85,62
8	47,41	56,44	61,40	67,12	72,69	77,65	82,16	85,62
9	47,87	56,74	62,16	67,42	72,99	77,80	82,31	85,77
10	42,09	52,66	58,55	64,13	70,32	75,30	79,68	83,15
11	36,81	51,60	58,70	64,59	71,08	75,46	79,53	83,15
12	44,51	54,32	59,75	66,10	72,59	76,96	81,19	84,06
<b>Promedio</b>	43,00	55,12	60,82	66,47	71,81	77,20	81,53	85,11
<b>DS</b>	4,374	1,810	1,575	1,522	1,604	1,325	1,367	1,495
<b>DSR</b>	10%	3%	3%	2%	2%	2%	2%	2%

Calculo de los factores  $f_1$  y  $f_2$ .

Tabla 43  
 Calculo  $f_1$  y  $f_2$  para el lote 548501 (LNCN-ID-1418-2016) en el medio de solución amortiguadora de fosfatos pH 6,8

Tiempo (minutos)	Promedio disolución Referencia	Promedio disolución prueba	(Rt-Tt)	(Rt-Tt) <sup>2</sup>
15	44,42	51,05	6,632	43,983
20	56,41	61,04	4,624	21,385
30	63,11	66,15	3,041	9,248
45	71,02	72,13	1,105	1,221
60	77,87	77,98	0,112	0,012
90	81,41	81,60	0,187	0,035
100	85,25	85,60	0,349	0,122
110	87,10	88,57	1,467	2,153

$$f_1 = \frac{((6,63) + (4,62) + (3,04) + (1,11) + (0,11) + (0,19) + (0,35) + (1,47)) \times 100}{(44,42) + (56,41) + (63,11) + (71,02) + (77,87) + (81,41) + (85,25) + (87,10)}$$

$$f_1 = \frac{(17,517) \times 100}{566,58}$$

$$f_1 = 3,09$$

$$f_2 = 50 \log \left\{ \left[ 1 + \frac{1}{8} \left( (43,98) + (21,39) + (9,25) + (1,22) + (0,01) + (0,04) + (0,12) + (2,15) \right) \right]^{0,5} \times 100 \right\}$$

$$f_2 = 50 \log \left\{ \left[ 1 + \frac{1}{8} (78,158) \right]^{-0,5} \times 100 \right\}$$

$$f_2 = 50 \log \{ 10,77 \times 100 \}$$

$$f_2 = 50 \log \{ 30,41 \}$$

$$f_2 = 74,19$$



Tabla 44  
 Calculo f1 y f2 para el lote 548509 (LNCM-ID-1419-2016) en el medio de solución  
 amortiguadora de fosfatos pH 6,8

Tiempo (minutos)	Promedio disolución Referencia	Promedio disolución prueba	(Rt-Tt)	(Rt-Tt) <sup>2</sup>
15	44,42	38,48	5,940	35,279
20	56,41	51,33	5,078	25,786
30	63,11	57,63	5,481	30,046
45	71,02	64,53	6,487	42,083
60	77,87	71,19	6,676	44,575
90	81,41	76,44	4,969	24,694
100	85,25	81,58	3,677	13,521
110	87,10	84,81	2,284	5,218

$$f_1 = \frac{((5,94) + (5,08) + (5,48) + (6,49) + (6,68) + (4,97) + (3,68) + (2,28)) \times 100}{(44,42) + (56,41) + (63,11) + (71,02) + (77,87) + (81,41) + (85,25) + (87,10)}$$

$$f_1 = \frac{(42,593) \times 100}{566,58}$$

$$f_1 = 7,16$$

$$f_2 = 50 \log \left\{ \left[ 1 + \frac{1}{8} \left( ((35,28) + (25,79) + (30,05) + (42,08) + (44,58) + (24,69) + (13,52) + (5,22)) \right) \right]^{0,5} \times 100 \right\}$$

$$f_2 = 50 \log \left\{ \left[ 1 + \frac{1}{8} (221,20) \right]^{-0,5} \times 100 \right\}$$

$$f_2 = 50 \log \{ [28,65]^{-0,5} \times 100 \}$$

$$f_2 = 50 \log\{18,68\}$$

$$f_2 = 63,57$$

Tabla 45.

Calculo  $f_1$  y  $f_2$  para el lote 548523 (LNCM-ID-1420-2016) en el medio de solución amortiguadora de fosfatos pH 6,8

Tiempo (minutos)	Promedio disolución Referencia	Promedio disolución prueba	(Rt-Tt)	(Rt-Tt) <sup>2</sup>
15	44,42	43,00	1,415	2,003
20	56,41	55,12	1,292	1,670
30	63,11	60,82	2,286	5,224
45	71,02	66,47	4,548	20,682
60	77,87	71,81	6,055	36,662
90	81,41	77,20	4,210	17,723
100	85,25	81,53	3,721	13,847
110	87,10	85,11	1,989	3,956

$$f_1 = \frac{((1,42) + (1,29) + (2,29) + (4,55) + (6,06) + (4,21) + (3,72) + (1,99)) \times 100}{(44,42) + (56,41) + (63,11) + (71,02) + (77,87) + (81,41) + (85,25) + (87,10)}$$

$$f_1 = \frac{(25,516) \times 100}{566,58}$$

$$f_1 = 4,50$$

$$f_2 = 50 \log \left\{ \left[ 1 + \frac{1}{8} \left( ((2,00) + (1,67) + (5,22) + (20,68) + (36,66) + (17,72) + (13,85) + (3,96)) \right) \right]^{0,5} \times 100 \right\}$$

$$f_2 = 50 \log \left\{ \left[ 1 + \frac{1}{8} (101,77) \right]^{-0,5} \times 100 \right\}$$

$$f_2 = 50 \log \{ [13,72]^{-0,5} \times 100 \}$$

$$f_2 = 50 \log \{ 27,00 \}$$

$$f_2 = 71,57$$