

PREGUNTA 1

A continuación, se presentan los resultados de un análisis cromatográfico de una curva de calibración y de un estudio *in vitro* que se realizó para comparar las cinéticas de disolución de un producto Test de fuentes múltiples y el producto de Referencia, ambas capsulas de 150 mg.

- 1. A continuación, se presentan los resultados obtenidos de un estudio de bioexención de dos productos farmacéuticos.

FÁRMACO X, cápsulas.

- D0(pH 1,2-6,8): <1
- FA: 95%
- Resultados del perfil de disolución, pH 1,2

Producto/Tiempo	3 min	9 min	12 min	15 min	30 min	45 min
Test	25%	45%	70%	88%	98%	99%
Referencia	33%	51%	80%	90%	99%	99%
CV%	12	10	9	8	5	6

- Resultados del perfil de disolución, pH 4,5

Producto/Tiempo	5 min	15 min	30 min	45 min	60 min	75 min
Test	45%	65%	88%	99%	99%	99%
Referencia	53%	71%	90%	95%	98%	99%
CV%	10	8	7	7	2	3

- Resultados del perfil de disolución, pH 6,8

Producto/Tiempo	5 min	10 min	15 min	20 min	25 min	30 min	45 min
Test	35%	65%	85%	90%	97%	99%	99%
Referencia	13%	41%	60%	65%	86%	98%	99%
CV%	14	12	9	8	8	6	4

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

- 1.1. Indique que clase es el producto y que exigencia debe cumplir según sistema de clasificación biofarmacéutico y para poder realizar el desarrollo de la bioequivalencia *in vitro*. ( 2 puntos)

\* Clase I. 1pto

\* Debe ser de Rápida o Muy Rápida disolución. 1pto

- 1.2. En base a los resultados presentados indique si estos productos pueden ser declarados equivalentes terapéuticos, fundamente su respuesta mediante cálculos, los datos entregados y resultados obtenidos. (4 puntos)

pH 1,2: No aplica cálculo de  $f_2$ . **1pto**

$$\text{pH: } 4,5: f_2 = 50 \log \left\{ \left[ 1 + \frac{1}{3} \cdot 104 \right]^{-0,5} \times 100 \right\}$$

$$\text{pH } 4,5: f_2 = \underline{\underline{61,19}} \quad \mathbf{1,0.}$$

$$\text{pH } 6,8: f_2 = 50 \log \left\{ \left[ 1 + \frac{1}{5} \cdot 2431 \right]^{-0,5} \times 100 \right\}$$

$$\text{pH } 6,8 = \underline{\underline{32,81}}. \quad \mathbf{1,0}$$

No se puede asegurar la equivalencia terapéutica porque no se cumple  $f_2 > 50$  en los 3 pH. **1pto.**

## PREGUNTA 2

Usted es el Encargado de Bioequivalencia de una Industria Farmacéutica, la Gerencia general le solicita evaluar la posibilidad de declarar equivalente terapéutico tres soluciones orales cuyas formulaciones son las siguientes:

	Solución I	Solución II	Solución III
API	Cloruro de sodio.	Rupatadina	Oximetazolina
Excipientes	Metilparabeno, Agua purificada. Csp	Sacarosa, propilenglicol metilparabeno, colorante D&C amarillo n°10, Agua purificada. Csp.	Edetato de sodio, fosfato de sodio dihidrogeno, dihidrato, cloruro de benzalconio 50%. Agua purificada. Csp.
Acción terapéutica	Higiene y lavado nasal	Antihistamínico sistémico	Descongestionante nasal
Observación de proceso	Principio activo se disuelve en agua y luego se agrega metilparabeno, para finalmente aforar con agua.	Principio activo se disuelve en propilenglicol, se agrega metilparabeno luego colorante y se afora finalmente con agua.	Principio activo se disuelve en agua, luego se agrega. Fosfato de sodio dihidrogeno, Edta, cloruro de benzalconio y se afora con agua.

Como Encargado de Bioequivalencia y de acuerdo con la normativa regulatoria nacional evalúe la factibilidad de lo solicitado e indique cuales serían los pasos para seguir para establecer equivalencia terapéutica del o los medicamentos mencionados. Justifique su respuesta del porque la elección. (4 puntos)

1 Solución I: Las soluciones sin actividad farmacológicas No optan a equivalencia terapéutica y quedan fuera de la Norma.

2 Solución II: No opta No es una solución Real. el P.A. no se disuelve en propilenglicol.

3 Solución III: ✓ El P.A. se disuelve en agua puede ser BE.

→ se debe validar el proceso. y con estos se obtiene BE



### PREGUNTA 3

El medicamento Clopidogrel (clasificado según el SCB como clase II) presenta su metabolito activo 2-oxo-clopidogrel (clasificado según SCB como clase I), dicha conversión ocurre después de la impregnación de la membrana intestinal. Con los antecedentes entregados explique mediante qué estudio demostraría equivalencia terapéutica. Justifique su respuesta en base a la información entregada. (3 puntos)

— Estudio *Im vivo*. porque el es un prófarmaco  
el metabolito activo se genera posterior a la impregnación  
de la membrana por lo tanto quien genera el activo  
será el clopidogrel no el metabolito.

### PREGUNTA 4:

Se debe realizar una cinética de disolución de dos productos farmacéuticos Ketorolaco 10 mg y Dolac comprimidos 10 mg como innovador, Clase I.

a) Indique paso a paso como debe demostrar bioequivalencia (2 puntos)

1. Perfiles de disolución 3 medios 1, 2, 4, 6, 8 y 12 h
2. n mínimo 6
3. 12 vasos
4. Cálculo de  $t_{50\%}$
5. Cálculo  $f_2$

## PREGUNTA 5:

Se debe realizar un estudio invitro de dos productos farmacéuticos cardioaspirina recubierta entérica 100 mg y Cardioaspirina recubrimiento entérico 81 mg, la Asprina es un principio activo clase III, cuyo DO es 1,5 y una fracción absorbida de 53%. Las condiciones de análisis son aparato II, 100 rpm, medio de disolución buffer fosfato pH 4,5. La cinética de disolución manifiesta una muy rápida disolución, lo que permite dar cumplimiento al criterio según su clasificación biofarmacéutica.

- c) De acuerdo con lo anterior identifique al menos 4 errores que se puedan evidenciar en la realización de la cinética, justificando cuál sería lo correcto. (4 puntos)

- DO 1,5 ↓ solubilidad } No corresponde a Clase 3.  
-  $f_a$  53% ↓ permeabilidad }

- Aparato II, RPM 100 → RPM 50 o Aparato I con 100 RPM.

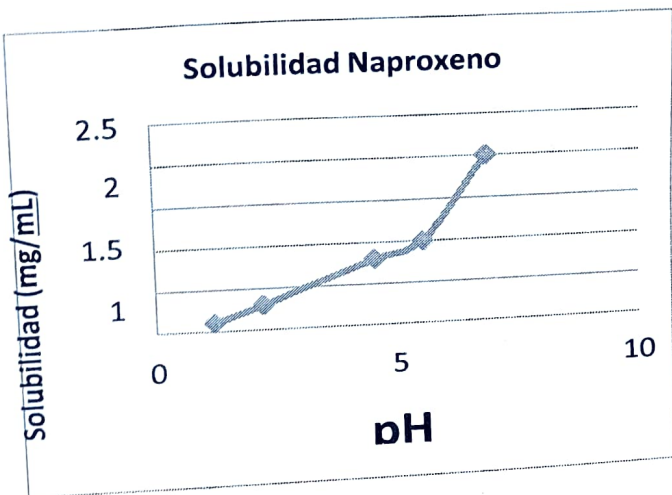
- Buffer fosfato a pH 6,8

1 punto

## PREGUNTA 6.

De acuerdo con la información y gráficos entregados responda las siguientes preguntas: (4 puntos)

### 6.1 Producto: Naproxeno. (2 puntos)



Constante de solubilidad: 15,9 mg/ml.

Dosis más alta 550 mg

El producto es un ácido o una base:

Acido

Como es la solubilidad de producto justifique en base a Do:

$$D_o = \left( \frac{D}{V} \right) / C_s = 0,138$$

↑ solubilidad  
0,5

### 6.2 Con respecto a la tabla responda: (2 puntos)

¿Principio activo de alta o baja solubilidad? Justifique brevemente

Acido o base: Justifique brevemente.

Solubilidad	Do
pH 1,2	0,001
pH 2,2	0,006
pH 4,5	0,001
pH 5,5	0,015
pH 6,8	0,200

↑ SOL 0,5

$D_o < 1$  en todo el rango  
pH 1,2 a 6,8. 0,5

↑ solubilidad 0,5  
↑ ionización y base

in Smith

b) La industria en la que se desempeña le solicita crear un medicamento de liberación modificada de ketorolaco. Usted es encargado de bioequivalencia indique como debería proceder para demostrar bioequivalencia (2 puntos).

Si es Rec. Entero. Se requiere estudio de perfil de disolución en los 2  
medios existentes pH 1,2 y pH 6,8. Donde la debe ser 750.

- Si es de liberación prolongada: Se siguen los mismos pasos que la  
disolución de un fármaco convencional. con tiempo de prueba más largo  
12 a 24 hrs según el medicamento.