



# Evaluación comparativa entre los perfiles de disolución de tabletas de Clorhidrato de Propranolol genéricas del mercado Venezolano y el Importado

Comparative evaluation between the dissolution profiles of generic Propranolol Hydrochloride tablets from the Venezuelan market and the Imported market

JANESKY AGUDELO<sup>1</sup>, JENNIFFER TOVAR<sup>2</sup>, MARISABEL BOR<sup>3</sup>

## Resumen

Se realizó un estudio comparativo de perfiles de disolución de clorhidrato de propranolol 40 mg en tabletas. La comparación se realizó entre un medicamento genérico importado contra un producto de referencia genérico nacional, en medios de disolución a diferentes pH y en agua desionizada. Este principio activo pertenece a la clase 1 del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB), posee una alta solubilidad y alta permeabilidad, lo que permite realizar un estudio de bioexención como una posible alternativa a un estudio de bioequivalencia, con la finalidad de determinar si existe similitud entre ambos medicamentos. Se encontró que los perfiles de disolución entre ambos fármacos son similares, donde no existe diferencia significativa entre ellos. Sin embargo, al realizar el ensayo de valoración y uniformidad de contenido, el producto de origen importado no cumple con las especificaciones consultada en la literatura.

**Palabras clave:** Disolución, perfiles de disolución, Propranolol, SCB, prueba de liberación *in vitro*, medicamentos genéricos

## Abstract

A comparative study of dissolution profiles of propranolol hydrochloride 40 mg in tablets was carried out. A comparison was conducted between an imported generic drug and a national generic reference product in dissolution media at different pH levels and deionized water. This active ingredient belongs to class 1 of the Biopharmaceutical Classification System (SCB); it has high solubility and high permeability, which allows a bioexemption study to be carried out as a possible alternative to a bioequivalence study to determine if there is a similarity between both medications. It was found that the dissolution profiles between both drugs are similar, where there is no significant difference between them. However, when carrying out the assessment and content uniformity test, the imported product does not meet the specifications according to the consulted literature.

**Keywords:** Dissolution, Dissolution profiles, Propranolol, BCS, *in vitro* release test, generic medications

Laboratorio de Análisis de Medicamentos, Facultad de Farmacia UCV. Correspondencia: Apdo. 40109 - Caracas 1040A, Venezuela. agudelojanesky61@gmail.com; marisabel.bor@gmail.com

Orcid: [10009-0002-9642-2496](https://orcid.org/0009-0002-9642-2496)  
[20009-0003-8187-0365](https://orcid.org/0009-0003-8187-0365)  
[300009-0009-4422-9054](https://orcid.org/00009-0009-4422-9054)

DOI: [10.54305/RFFUCV.2024.87.3.11](https://doi.org/10.54305/RFFUCV.2024.87.3.11)  
Disponible: [http://saber.ucv.ve/ojs/index.php/rev\\_ff](http://saber.ucv.ve/ojs/index.php/rev_ff)  
Recepción: 08/11/2024  
Aprobación: 15/11/2024

Rev. Fac. Farmacia 87(3): 247-256. 2024

## Introducción

La hipertensión arterial se ha convertido en un grave problema de salud pública en el mundo y en Venezuela. Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) 1.280 millones de adultos de 30 a 79 años de edad en todo el mundo padecen hipertensión, la mayoría (dos tercios) de los cuales viven en países de ingresos bajos y medios. Se estima que el 46% de los adultos con hipertensión no saben que padecen esta afección. Menos de la mitad de los adultos (42%) con hipertensión reciben un diagnóstico y reciben tratamiento. Aproximadamente 1 de cada 5 adultos (21%) con hipertensión la tienen bajo control. La hipertensión es una de las principales causas de muerte prematura en todo el mundo. Una de las metas mundiales en materia de enfermedades no transmisibles es reducir la prevalencia de la hipertensión en un 33% entre 2010 y 2030 (OMS, 2023a). El Perfil de Salud Nacional para Hipertensión Arterial en Venezuela en el 2023, publicado por la OMS, revela que la incidencia de la patología es similar en hombres y mujeres (40 y 39%, respectivamente), afectando principalmente a personas entre 30 y 79 años. De los 5,3 millones de adultos en este rango de edad, un 72% ha sido diagnosticado, un 63% recibe tratamiento, pero solo un 33% logran un adecuado control de la presión arterial (OMS, 2023b).

El Clorhidrato de Propranolol es un antagonista  $\beta$ -adrenérgico competitivo no selectivo, por lo que bloquea la acción de la epinefrina y la norepinefrina tanto en los receptores adrenérgicos  $\beta_1$  como en los receptores adrenérgicos  $\beta_2$ . Se utiliza en el tratamiento de la hipertensión, el feocromocitoma, el infarto de miocardio, las arritmias cardíacas, la angina de pecho

y la miocardiopatía hipertrófica. También se utiliza para controlar los síntomas de hiperactividad simpática en el tratamiento del hipertiroidismo, los trastornos de ansiedad y el temblor. Otras indicaciones incluyen la profilaxis de la migraña y del sangrado gastrointestinal superior en pacientes con hipertensión portal (Goodman & Gilman, 1996; Katzung y Trevor, 2017, Al-Majed y col., 2017). Pertenece a la Clase 1 en el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB) desarrollada por Amidon y col. (1995), aceptado y adecuado por la Administración de Drogas y Alimentos (FDA, 2024) y difundido actualmente a nivel mundial por la Organización Mundial de la Salud (OMS) (OMS, 2023b), lo que indica que tiene una alta solubilidad y alta permeabilidad, por lo tanto aplica para estudios de bioexención que es una alternativa al estudio de bioequivalencia *in vivo* por medio de la demostración de equivalencia terapéutica *in vitro*.

Actualmente en Venezuela, aun cuando contamos con una industria farmacéutica local, el Estado procura complementar la producción nacional con establecimientos de expendio de fármacos importados, como alternativa para disminuir la carga financiera de los costos de las enfermedades, garantizando a la población el rápido y económico acceso a los medicamentos. La industria farmacéutica juega un papel crucial en la salud pública, proporcionando medicamentos seguros y eficaces. Para garantizar que estos medicamentos cumplan con los estándares más altos, el control de calidad en farmacia es esencial. El control de calidad en farmacia se refiere a los procedimientos y medidas implementados para asegurar que los productos farmacéuticos cumplan con los estándares predefinidos de calidad, seguridad y eficacia. Estos estándares son

establecidos por organismos reguladores como la FDA en Estados Unidos o la EMA en Europa, y cubren todo el proceso de producción, desde la materia prima hasta el producto final.

Uno de los análisis que se realizan a los medicamentos son los estudios de disolución que permiten su aplicación en los laboratorios de control de calidad y son útiles para predecir las características de absorción de los fármacos, mostrando con claridad las deficiencias en la liberación y disponibilidad fisiológica del principio activo en la formulación (Cid, 1981). Si bien los ensayos de disolución se encuentran ampliamente difundidos hoy en día, son escasos los estudios que se han realizado en nuestro país, sobre medicamentos a base de clorhidrato de propranolol y siendo un fármaco de enorme atención clínica por su eficacia en el tratamiento de la hipertensión arterial y las profilaxis del infarto de miocardio y de la migraña (Al-Majed y col., 2017), se propuso estudiar tabletas de Clorhidrato de Propranolol 40 mg de liberación inmediata, comparando un producto genérico importado por el Estado con otro producto genérico (producto de referencia) elaborado por la industria farmacéutica nacional.

Los productos se analizaron siguiendo los ensayos de calidad especificados por la farmacopea (USP 44 NF 39, 2021), contemplando las características organolépticas, ensayos fisicoquímicos como: ensayo de disolución y uniformidad de contenido, comprobando que cumplan con las especificaciones.

Los ensayos se elaboraron mediante perfiles de disolución en cuatro medios: solución de ácido clorhídrico 0,1N pH 1,2, buffer acetato pH 4,5, buffer fosfato pH

6,8, y agua desionizada, con puntos de muestreo en los tiempos: 5, 10, 15, 20, 30 y 40 minutos, graficando y señalando los porcentajes del fármaco disuelto en función del tiempo en que se tomó la muestra (OMS 2023, a,b), evaluando de esta manera la eficiencia de la disolución y el tiempo medio de disolución, así como también se realizaron los cálculos de coeficientes de diferencia (f1) y coeficientes de similitud (f2), con la finalidad de comprobar la equivalencia terapéutica y garantizar su intercambiabilidad (Jung Cook y col., 2012).

## Metodología

### TIPO O DISEÑO DEL ESTUDIO

La presente investigación es un estudio experimental. Los estudios de los perfiles de disolución se realizaron en el Laboratorio de Análisis de Medicamentos "Dr. Carlos Ruiz Alonso", que es un laboratorio perteneciente a la mención Control de Calidad de Medicamentos, ubicado en la Facultad de Farmacia de la Universidad Central de Venezuela, Caracas, Venezuela.

### SELECCIÓN DEL PRODUCTO DE REFERENCIA Y DEL PRODUCTO TEST

Las directrices de la OMS en el Informe 36, Anexo 11, *Orientación en la selección de un producto farmacéutico comparador para la evaluación de productos farmacéuticos multifuentes*, sirvieron como guía para el procedimiento de selección de muestra.

En la base de datos del Instituto Nacional de Higiene Rafael Rangel (INHRR) se encuentra un listado de todos los productos farmacéuticos registrados a nivel nacional, para el Principio Activo Clorhidrato de Propranolol de 40 mg se encontró que el

producto innovador correspondía a Inderal® de Laboratorios AstraZeneca Venezuela S.A., éste producto actualmente no se encuentra en comercio en el país, por lo que se toma la decisión de utilizar un genérico de otro laboratorio como producto comparador.

Para el estudio, se tomó en consideración aquellos productos farmacéuticos de Clorhidrato de Propranolol de 40 mg inscritos en el Listado de Especialidades Farmacéuticas Registradas suministrado por INHRR. Se realizó una búsqueda en las farmacias a nivel nacional, para adquirir el producto de referencia bajo condiciones adecuadas de almacenamiento.

Igualmente se realizó la misma búsqueda en los establecimientos móviles suministrados por el Estado para adquirir la muestra del producto test en condiciones de almacenamiento extremas.

Para la selección del producto Test (multifunte), se tomó la decisión de ubicar muestras de Clorhidrato de Propranolol de 40 mg que son vendidas a través de establecimientos móviles de expendio de fármacos importados por el Estado.

Se determinó que el producto farmacéutico de referencia para las tabletas de Propranolol de 40 mg como el producto Genérico del Laboratorio venezolano PlusAndex, debido a que se realizó un estudio de mercado y se encontró que, el medicamento posee amplia demanda debido a su costo razonable, y además se verificó que la calidad del producto es reconocida y documentada.

Se eligió como producto farmacéutico Multifunte a las tabletas de Clorhidrato de Propranolol de 40 mg del Seldom Pharma

PVT, LTD, el mismo corresponde a un Producto Genérico importado por el estado venezolano desde la India.

Se adquirieron 100 tabletas de cada medicamento en estudio, verificando que cada uno de ellos presentaba el mismo número de lote.

El Criterio de Inclusión para el Producto de Referencia fue Tablet de Clorhidrato de Propranolol de 40 mg que cumplan con los requisitos de calidad y para el Producto Test fue tabletas de Clorhidrato de Propranolol de 40 mg importados al país.

El Criterio de Exclusión fue tabletas de Clorhidrato de Propranolol con empaque primario abierto, dañado o roto, igualmente aquellas que tengan fecha de vencimiento expirada.

En la Tabla I se muestran las condiciones analíticas aplicadas en los perfiles de disolución para tabletas de clorhidrato de propranolol. Los medios de disolución fueron preparados de acuerdo con las indicaciones de la USP 44 NF 39, desgasificados previamente. En primer lugar, se calentaron hasta 40°C, se filtraron al vacío con membrana de 5  $\mu$ m y se colocaron en un baño de ultrasonido por 15 minutos.

Los perfiles de disolución se realizaron en un disolutor Marca Hanson Research SR2, utilizando para cada medio 12 tabletas de cada tipo de Producto Farmacéutico (Nacional e Importado). En los tiempos especificados se realizó toma de muestra para cada vaso y se filtró con filtros de 5  $\mu$ m. Es importante señalar que no se realizó reposición de medio de disolución. Posteriormente, las muestras fueron cuantificadas por medio del Espectrofotómetro de Absorción



**Tabla I.**

Condiciones analíticas aplicadas en los perfiles de disolución para tabletas de clorhidrato de propranolol

<b>Aparato 1</b>	100 rpm
<b>Volumen del medio de Disolución</b>	1000 mL
<b>Medios de Disolución utilizados para los Perfiles</b>	1. Ácido Clorhídrico 0,1 N pH: 1,2. 2. Buffer Acetato pH: 4,5 3. Buffer Fosfato pH: 6,8 4. Agua Desionizada. (según lo requerido en el INHHRR)
<b>Tiempos de Muestreo</b>	5, 10, 15, 20, 30 y 40 minutos durante el ensayo

Ultravioleta Marca Shimadzu UV-1201, a la longitud de onda de máxima absorción de 290 nm y celdas de cuarzo de 1 cm de grosor. Para la determinación del porcentaje (%) de fármaco disuelto en cada uno de los medios utilizados, se preparó una curva de calibración con el patrón de Clorhidrato de Propranolol a concentraciones comprendidas entre 0,01 y 0,06 mg/mL.

Con los datos obtenidos, para cada medio de disolución se procedió a graficar los porcentajes disueltos y calcular el Factor de diferencia ( $f_1$ ) y el Factor de Similitud ( $f_2$ ). Se considero como Criterios de aceptación al valor de Factor de diferencia ( $f_1$ ) entre 0 y 15, siendo 0 la ideal y El Factor de similitud ( $f_2$ ) se consideró aceptable entre 50 y 100, siendo 100 el ideal.

## Resultados y Discusión

En la Tablas II y III, y en las Figuras 1 a la 4, se muestran los perfiles de disolución comparativos para los productos estudiados realizado en diferentes medios de disolución, según lo establecido por la FDA. Los resultados se expresaron sobre la base de cálculos estadísticos que permitieron determinar porcentajes de fármaco disuelto y los factores de diferencia ( $f_1$ ) y factores de similitud ( $f_2$ ) en cada medio de disolución. Los resultados indican que no existe diferencia significativa entre ambos productos, ya que los valores de  $f_1$  fueron menores a 10 y  $f_2$  fueron mayores a 50. Igualmente se observa que, para ambos medicamentos, los perfiles de disolución frente a los diferentes medios empleados son similares, ya que no existe diferencia significativa entre ellos. Por lo tanto, cumplen con las especificaciones establecidas.

### UNIFORMIDAD DE UNIDADES DE DOSIFICACIÓN <905> DE TABLETAS DE CLORHIDRATO DE PROPRANOLOL

A pesar de que los perfiles de disolución de ambos medicamentos son similares y cumplen con las especificaciones establecidas, la presencia de partículas sin disolver en el producto importado representa una anomalía que requiere mayor investigación. Por lo que la uniformidad de contenido es un aspecto crucial de la calidad farmacéutica, y este hallazgo justifica la realización de análisis más profundos para garantizar la seguridad y eficacia del producto importado. Por ello, se realizó evaluaciones de la Uniformidad de Contenido según la USP 44 NF 39 de

**Tabla II.**

Resultados de los Perfiles de Disolución en los cuatro medios comparativos de las Muestras de Tabletas de Clorhidrato de Propranolol 40 mg Producto: Nacional e Importado

t (min)	HCl pH= 1,2±0,05				BUFFER ACETATO pH= 4,5±0,05				BUFFER FOSFATO pH= 6,8±0,05				AGUA DESIONIZADA			
	NACIONAL		IMPORTADO		NACIONAL		IMPORTADO		NACIONAL		IMPORTADO		NACIONAL		IMPORTADO	
	%DIS	DER (%)	%DIS	DER (%)	%DIS	DER (%)	%DIS	DER (%)	%DIS	DER (%)	%DIS	DER (%)	%DIS	DER (%)	%DIS	DER (%)
0	0	0	0	0	0,00	0,0	0,00	0,0	0,00	0,0	0,00	0,0	0,00	0,0	0,00	0,0
5	96,8	1,7	92,4	7,1	96,42	2,2	91,38	6,7	93,68	1,9	87,85	9,4	92,18	5,2	90,22	10,4
10	97,4	1,9	93,2	7,5	95,42	1,6	90,89	6,8	97,71	1,9	89,66	8,2	98,01	6,2	90,95	10,3
15	96,9	2,2	93,2	7,8	95,22	2,3	91,06	6,8	97,76	1,6	89,79	8,5	99,59	5,4	90,55	12,9
20	96,9	2,2	93,2	7,7	95,26	2,1	90,92	6,9	97,97	1,7	89,65	8,6	100,67	5,7	90,88	13,6
30	96,6	2,2	93,1	7,4	95,08	2,2	90,88	6,9	97,87	1,7	90,05	8,5	101,90	5,4	91,48	13,1
40	96,4	2,2	93,7	7,9	95,34	1,9	90,88	6,8	97,66	2,2	90,39	8,3	101,99	5,4	92,19	12,5

%DIS: % DISUELTO

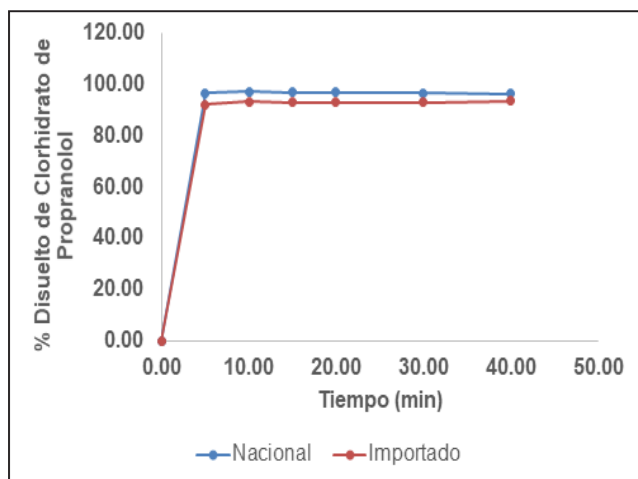
**Tabla III.**

Factores de Diferencia y de Similitud de los cuatro medios comparativos de las Muestras de Tabletas de Clorhidrato de Propranolol 40 mg Producto: Nacional e Importado

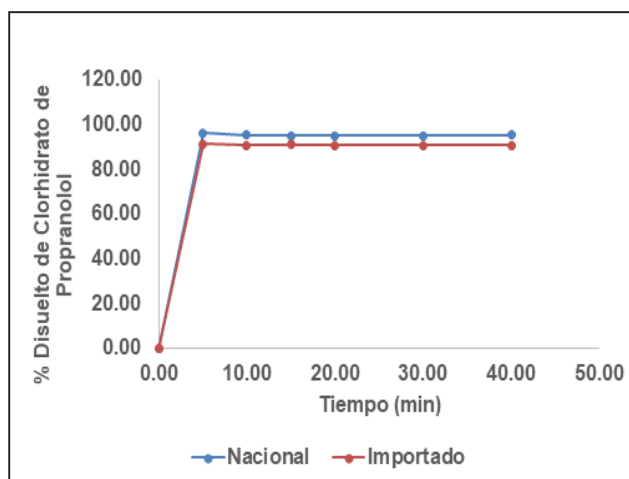
	HCl pH 1,2 0,05	Buffer Acetato pH 4,5 0,05	Buffer Fosfato pH 6,8 0,05	Agua Desionizada
<b>Factor de diferencia (f<sub>1</sub>)</b>	3,85	4,67	7,76	8,08
<b>Factor de similitud (f<sub>2</sub>)</b>	78,73	75,49	64,76	62,32

las Muestras de Tabletas de Clorhidrato de Propranolol de 40 mg del Producto Nacional e Importado, y como los indica las Tabla IV a la VI y la Figura 5, al realizar los diferentes ensayos de Control de Calidad según lo establecido la Farmacopea de los Estados Unidos (USP 44 NF 39), como lo es la uniformidad de contenido y la valoración de Clorhidrato de Propranolol, se evidencia que el medicamento importado no cumple

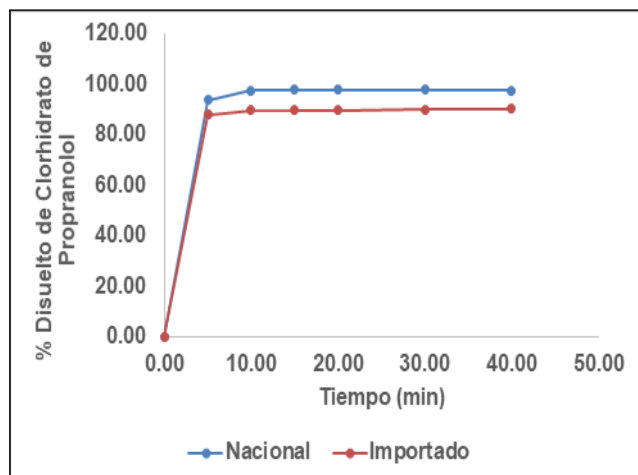
con las especificaciones descritas en la USP 44, NF 39, donde se establece que para el ensayo de valoración, el criterio de aceptación para Clorhidrato de Propranolol en tabletas debe encontrarse entre 90,0-110,0 % del contenido declarado. El Producto Nacional cumple con el contenido declarado, ya que se determinó que posee 96,95% ± 0,08% (alrededor de 38 mg de Clorhidrato de Propranolol/tab), mientras



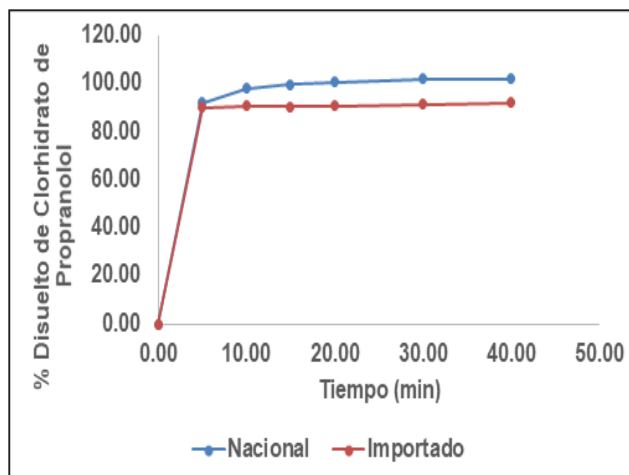
**Figura 1.** Perfil de disolución de tabletas de Clorhidrato de Propranolol 40 mg en Medio HCl 0,1N pH 1,2



**Figura 2.** Perfil de Disolución de tabletas de Clorhidrato de Propranolol 40 mg en Medio Buffer Acetato pH 4,5



**Figura 3.** Perfil de Disolución de tabletas de Clorhidrato de Propranolol 40 mg en Medio Buffer Fosfato pH 6,8



**Figura 4.** Perfil de Disolución de tabletas de Clorhidrato de Propranolol 40 mg en Medio Agua desionizada

que, en el Producto Importado, se determinó que posee  $84,88\% \pm 0,36\%$  (alrededor de 33 mg de Clorhidrato de Propranolol/tab), lo que indica que la cantidad de principio activo por tableta en promedio es menor a la cantidad declarada.

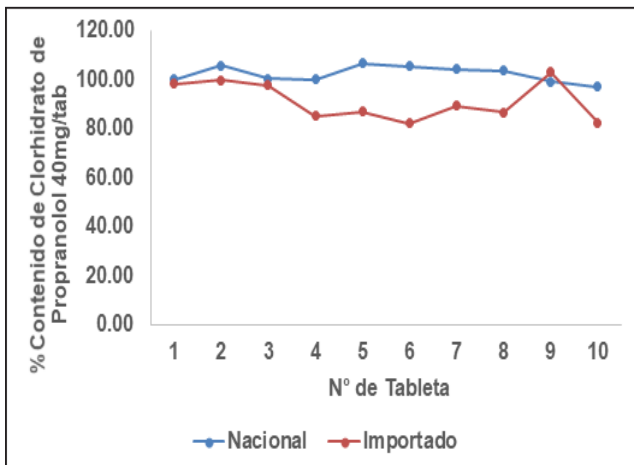
Nuestros resultados concuerdan con los reportados por Parra Poma (2022) en Perú quienes estudiaron la biodisponibilidad y bioequivalencia *in vitro* de las tabletas de Clorhidrato de propranolol de 40 mg importadas al Perú. Para los análisis de bioequivalencia *in vitro* estudiaron los

perfiles de disolución en tres medios de pH 1,2; pH 4,5 y pH 6,8, con puntos de muestreo de 5, 10, 15, 20, 25, 30, 45, 60 minutos, demostrando que, no existe diferencias significativas entre medicamentos. Al calcular el comportamiento de las curvas usando los coeficientes de diferencia ( $f_1$ ) y los coeficientes de similitud ( $f_2$ ), demostraron que los diferentes lotes se encuentran dentro de las especificaciones de la Farmacopea de los Estados Unidos, concluyendo que el medicamento multifuente y el innovador tienen perfiles de disolución similares y aseguran su equivalencia terapéutica.

**Tabla IV.**

Datos obtenidos en la Determinación de Uniformidad de Contenido de Tabletas de Clorhidrato de Propranolol 40 mg; Nacional

N de Muestra	Absorbancia	Contenido Clorhidrato de Propranolol / tab (%)		
1	0,809	100,20		
2	0,854	105,80		
3	0,811	100,50		
4	0,808	100,10		
5	0,861	106,70		
6	0,853	105,70		
7	0,843	104,40		
8	0,838	103,80		
9	0,802	99,35		
10	0,786	97,37		
<b>Promedio</b>		102,392	<b>≥ 101,5%</b>	
<b>DE</b>		3,2531		
<b>DER</b>		3,18		
<b>AV</b>		8,6994	<b>≤ L1: 15,0</b>	<b>Conforme</b>



**Figura 5.** Uniformidad de Contenido de las Muestras de Tabletas de Clorhidrato de Propranolol 40 mg Producto: Nacional e Importado

Por otro lado nuestros hallazgos no están en línea con los reportados por Galván López y col. (1995) en un estudio comparativo de la cinética de disolución del clorhidrato de

propranolol en forma de tabletas de 40 mg para cuatro marcas del mercado nacional de Colombia, donde demuestran que hay diferencias significativas entre los tiempos de disolución del principio activo para las formas farmacéuticas estudiadas.

### Conclusiones

Se observa que, para ambos medicamentos, los perfiles de disolución frente a los diferentes medios empleados son similares, ya que no existe diferencia significativa entre ellos. Por lo tanto, cumplen con las especificaciones establecidas.

En la prueba de Uniformidad de Contenido según el apartado <905> de la USP, se encontró que las tabletas del Producto Genérico Nacional cumplen con el ensayo,



**Tabla V.**

Datos obtenidos en la Determinación de Uniformidad de Contenido de Tabletas de Clorhidrato de Propranolol 40 mg: Importado

N de Muestra	Absorbancia	Contenido Clorhidrato de Propranolol / tab (%)		
1	0,814	98,45		
2	0,826	99,91		
3	0,808	97,73		
4	0,705	85,27		
5	0,720	87,09		
6	0,681	82,37		
7	0,740	89,50		
8	0,717	86,72		
9	0,853	103,20		
10	0,684	82,73		
	<b>Promedio</b>	91,297	≤ 98,5%	
	<b>DE</b>	7,7439		
	<b>DER</b>	8,48		
	<b>AV</b>	26,5625	≥ L1: 15,0	No Conforme

**Tabla VI.**

Resultados de Uniformidad de Contenido de las Muestras de Tabletas de Clorhidrato de Propranolol 40 mg Producto: Nacional e Importado

Parámetro	Especificaciones	Resultado*	
		Producto Nacional	Producto Importado
Numero de réplicas		10	
Promedio Contenido/ tab (%)	N/A	102,39	91,30
DER (%)	N/A	3,18	8,48
AV	AV < L1=15,00	8,70	26,56
Criterio de Aceptación	Cumplimiento de las especificaciones	0	No Conforme

mientras que el Producto Importado no lo cumple, esto debido a que existen variabilidad del contenido de Clorhidrato de Propranolol presente en las tabletas, en el que se observan tabletas con un

contenido que se encuentra por debajo del límite inferior, evidenciándose que por cada unidad de dosificación existen tabletas que no contienen la cantidad de principio activo declarada, esto representa

un gran problema de Calidad y Seguridad del Producto, ya que no se puede garantizar que ejerza el efecto terapéutico esperado.

En función a los resultados obtenidos, se puede afirmar que la determinación del Factor de diferencia (f1) y el Factor de Similitud (f2) no garantiza la intercambiabilidad de un Producto Farmacéutico, es necesario realizar todos los ensayos correspondientes para demostrar su Calidad y Seguridad.

Se concluye que estos productos no pueden ser intercambiables, porque no se garantiza que el principio activo presente en el Producto Importado alcanzará las concentraciones plasmáticas requeridas para ejercer su función.

## Agradecimientos

Al Laboratorio de Análisis de Medicamentos "Dr. Carlos Ruiz Alonso", a la Fundación María Paula Alonso de Ruiz. Martínez, a la Dra. Marisabel Bor por ser nuestra guía y por su compañía, y a todas aquellas personas que de una u otra manera aportaron para que el trabajo se realizara.

## Conflicto de interés

Las autoras declaran que no existe conflicto de interés.

## Referencias Bibliográficas

Al-Majed AA, Bakheit AHH, Abdel Aziz HA, Alajmi FM, AlRabiah H. 2017. Propranolol. Profiles Drug Subst Excip Relat Methodol 42:287-338

Amidon GL, Lennernäs H, Shah VP, Crison JR. 1995. A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of *in vitro* drug

product dissolution and *in vivo* bioavailability. Pharm Res 12(3):413-20.

Cid E. 1981. Cinética de disolución de medicamentos. Programa regional de desarrollo científico y tecnológico. Monografía No. 24. Washintong D.C. OEA.

FDA. 2024. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research (CDER) M13A Bioequivalence for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Guidance for Industry. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/165049/download>

Galván López H, Sierra MN, Garay Gómez M, Ramírez Prieto N. 1995. Estudio comparativo de la cinética de disolución del clorhidrato de propranolol en forma de tabletas de 40 mg para cuatro marcas del mercado nacional. Revista Colombiana de Ciencias Químico-Farmacéuticas 24:1-6.

Goodman & Gilman's. 1996, The Pharmacological Basis of Therapeutics. By: Laurence L. Brunton, John S. Lazo, Keith L. Parker. by McGraw-Hill Companies.

Jung Cook H, de Anda Jáuregui G, Rubio Carrasco K, Mayet Cruz L. 2012. Comparación de perfiles de disolución. Impacto de los criterios de diferentes agencias regulatorias en el cálculo de f2. Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas 43(3): 67-71.

Katzung Bertram G, Trevor Anthony J. (Eds.). 2017. Farmacología básica y clínica. 13 Porto Alegre: McGraw-Hill,

OMS. 2023b. Hypertension Venezuela (Bolivarian Republic of) 2023 country profile, World Health Organization. Disponible en: <https://www.who.int/publications/m/item/hypertension-ven-2023-country-profile>

Parra Poma CM. 2022. Estudio de biodisponibilidad y bioequivalencia *in vitro* de tabletas de Clorhidrato de Propranolol de 40 mg. Importados al País y comparada Frente al Producto Innovador. Tesis Universidad Mayor de San Andrés.

Ciudad de La Paz - Estado Plurinacional de Bolivia. Disponible en: <https://repositorio.umsa.bo/handle/123456789/32511>

USP 44 NF 39. 2021. United State Pharmacopeia 44 - NF 39.

World Health Organization. OMS. 2023a. Disponible en: <https://www.who.int/es/news/item/19-09-2023-first-who-report-details-devastating-impact-of-hypertension-and-ways-to-stopit#:~:text=Seq%C3%BAn%20el%20informe%2C%20aproximadamente%20cuatro,adultos%20en%20todo%20el%20mundo.>