

ACUERDO DE COOPERACIÓN
COLEGIO DE FARMACEUTICOS DE LA PLATA - CATEDRA DE CONTROL
DE CALIDAD DE MEDICAMENTOS - FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS
(UNLP)

BOLETIN No. 3

EQUIVALENCIA FARMACEUTICA DE COMPRIMIDOS
CONTENIENDO IBUPROFENO 400 mg

INTRODUCCIÓN

El Ibuprofeno (IBU) es un antiinflamatorio no esteroideo (AINE), analgésico y antipirético, usado para el tratamiento de enfermedades reumáticas y procesos dolorosos inflamatorios agudos (mialgias, dismenorreas, etc.).

El objetivo del presente trabajo fue realizar un estudio comparativo de las treinta y cuatro marcas de comprimidos conteniendo 400 mg de IBU, presentes en el mercado farmacéutico argentino y aprobadas para su comercialización, con la finalidad de establecer equivalencia farmacéutica entre ellas. Se realizaron los siguientes ensayos: evaluación de rótulos y prospectos, identidad y contenido de IBU, uniformidad de unidades de dosificación, ensayo de disolución y perfiles de disolución.

NOTA: Este trabajo será enviado para su publicación próximamente al Latin American Journal of Pharmacy¹

RESULTADOS

TABLA I. Estudio comparativo de la información contenida en rótulos y prospectos de los productos ensayados, realizada en base a las indicaciones de la OMS.²

| PRODUCTO | LABORATORIO | CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO |
|-----------------------|-------------|--|
| IBUPIRAC | PFIZER | Lugar seco y fresco a temperatura no superior a 25°C |
| FEBRATIC | ROEMERS | Lugar seco a temperatura ambiente de 25°C. Variación admitida entre 15° y 30°C |
| ELISIUM | GADOR | Sin prospecto. Caja: Conservar en lugar fresco y seco preferentemente entre 15° y 30°C. |
| IBUTENK | BIOTEN | Conservar a temperatura ambiente (preferentemente entre 15° y 30°C). |
| IBUPROFENO FECOFAR | FECOFAR | Caja: Sin indicaciones Prospecto: Conservar en lugar fresco y seco. |
| FABOGESIC | FABOP | Sin prospecto. Caja: Mantener a una temperatura entre 15° y 30°C, lejos del calor y la luz directa. No consumir si esta húmedo o su color se encuentra alterado. |
| BUTIDIONA | ROUX -OCEFA | Conservar a temperatura ambiente. |
| VEFREN | BALIARDA | Mantener sitio seco, a temperatura no superior a 30°C |
| DOLORSYN | OMEGA | Mantener en condiciones ambientales normales de temperatura (8° - 25°C) y hasta 70% de humedad |

| | | |
|---------------------------------|-----------------------------------|---|
| | | relativa ambiente. Protegido de la luz y fuentes de calor. |
| DRUISEL | NORTHIA | Conservar en lugar fresco y seco y al resguardo de la luz, a temperatura ambiente controlada entre 10° y 25°C |
| IBU 400 | ISA | Sin prospecto. Caja: consérvese en envase original a temperatura ambiente (menor a 30°C) |
| IBUZIDINE | FADA PHARMA | Proteger de la luz, mantener en lugar fresco y seco. |
| MATRIX | TRB PHARMA | Conservar entre 15° y 25° C y al abrigo de la luz. |
| ILAB 400 | ILAB | Caja: Sin indicaciones Prospecto: Guardar en lugar seco y fresco. |
| IBUMULTIN | LAZAR | Mantener lejos del calor y la luz solar directa, a una temperatura entre 15° y 30°C. |
| OXIBUT | BERNABO | Conservar en lugar seco preferiblemente a una temperatura entre 15° y 30°C |
| IBUPROFENO PURISSIMUS | PURISSIMUS | Mantener en lugar fresco y seco a temperatura ambiente (entre 15° y 30° C). |
| IBUPROFENIX | PHOENIX | Conservar en envase original, en lugar fresco y seco, protegido de la luz. No exponer a temperaturas mayores de 30° C. |
| IBUXIM | SAVANT PHARM | Mantener a una temperatura entre 15° y 30° C, lejos del calor y la luz solar directa. |
| IBUNOVALGINA | AVENTIS | Conservar a temperatura ambiente. |
| TEPRIX | GRAMON | Sin prospecto. Caja: Conservar a temperatura ambiente (entre 15° y 30° C). |
| COPIRON | MICROSULES ARGENTINA | Conservar en lugar seco, preferentemente entre 15° y 30° C. |
| IBUMAR | MAR | Caja: conservar en lugar seco a temperatura ambiente (entre 2° y 30° C). Prospecto: Sin indicaciones |
| IBUPROFENO 400 L.E.M.P. No. 2 * | MINISTERIO DE SALUD Pcia. Bs. As. | Caja: Sin indicaciones Prospecto: conservar en lugar seco y fresco, en envases fotoprotectores. |
| IBUFABRA | FABRA | Mantener a temperatura ambiente controlada entre 15° y 30°C, al abrigo de la luz y la humedad. |
| IBUPROFENO RICHET | RICHET | Caja: Sin indicaciones Prospecto: Mantener a temperatura ambiente, entre 15° y 30°C, proteger de la humedad, y al resguardo de la luz. |
| IBUBENITOL | BENITOL | Conservar en lugar seco y fresco, a temperatura no superior a 30°C. |
| IBUSI | MERTENS | Caja: Sin indicaciones Prospecto: Conservar en lugar fresco y seco. |
| IBUPROFENO KLONAL | KLONAL | Caja: conservar a temperatura ambiente entre 5° 28°C, en su estuche original. Evitar la exposición de la luz. Prospecto: conservar en lugar fresco y seco. |
| IBUCLER | MONSERRAT | Sin indicaciones en caja ni prospecto |
| IBUPROFENO BOUZEN – PENECO | BOUZEN – PENECO | Caja: Mantener en envase bien cerrado en sitio fresco y oscuro. |

| | | |
|-------------------------|------------|--|
| | | Prospecto: Sin indicaciones |
| IBUPROFENO SANT GALL * | SANT GALL | Mantener a una temperatura entre 15 y 30°C, lejos del calor y la luz solar directa. No tomar el medicamento si está húmedo o su color se encuentra alterado. |
| IBUPROFENO TRB PHARMA * | TRB PHARMA | Caja: conservar en lugar fresco y seco. Prospecto: conservar entre 15 y 25°C y al abrigo de la luz. |

* Envase Hospitalario

NOTA: Salvo los casos que se aclaran expresamente las recomendaciones son iguales en el envase secundario (caja) como en el prospecto.

TABLA II. Resultados de los ensayos de Contenido y Uniformidad de Unidades de Dosificación (UUD) de los productos.

| PRODUCTO | CONTENIDO DE IBUPROFENO | UNIFORMIDAD DE UNIDADES DE DOSIFICACIÓN |
|-----------------------|-------------------------|---|
| IBUPIRAC | CUMPLE | CUMPLE |
| FEBRATIC | CUMPLE | CUMPLE |
| ELISIUM | CUMPLE | CUMPLE |
| IBUTENK | CUMPLE | CUMPLE |
| IBUPROFENO FECOFAR | CUMPLE | CUMPLE |
| FABOGESIC | CUMPLE | CUMPLE |
| BUTIDIONA 1* | CUMPLE | CUMPLE |
| BUTIDIONA 2* | CUMPLE | CUMPLE |
| VEFREN | CUMPLE | CUMPLE |
| DOLORSYN | CUMPLE | CUMPLE |
| DRUISEL | CUMPLE | CUMPLE |
| IBU 400 | CUMPLE | CUMPLE |
| IBUZIDINE 1* | CUMPLE | CUMPLE |
| IBUZIDINE 2* | CUMPLE | CUMPLE |
| IBUZIDINE 3* | CUMPLE | CUMPLE |
| MATRIX | CUMPLE | CUMPLE |
| ILAB 400 | CUMPLE | CUMPLE |
| IBUMULTIN | CUMPLE | CUMPLE |
| OXIBUT | CUMPLE | CUMPLE |
| IBUPROFENO PURISSIMUS | CUMPLE | CUMPLE |
| IBUPROFENIX | CUMPLE | CUMPLE |
| IBUXIM | CUMPLE | CUMPLE |
| IBUNOVALGINA | CUMPLE | CUMPLE |
| TEPRIX | CUMPLE | CUMPLE |
| COPIRON | CUMPLE | CUMPLE |
| IBUMAR | CUMPLE | CUMPLE |

| | | |
|----------------------------------|-----------|--------|
| IBUPROFENO 400 L.E.M.P. No. 2 | CUMPLE | CUMPLE |
| IBUFABRA | CUMPLE | CUMPLE |
| IBUPROFENO RICHET 1* | NO CUMPLE | CUMPLE |
| IBUPROFENO RICHET 2* | CUMPLE | CUMPLE |
| IBUBENITOL | CUMPLE | CUMPLE |
| IBUSI | CUMPLE | CUMPLE |
| IBUPROFENO KLONAL | CUMPLE | CUMPLE |
| IBUCLER 1* | CUMPLE | CUMPLE |
| IBUCLER 2* | CUMPLE | CUMPLE |
| IBUPROFENO BOUZEN – PENEKO | CUMPLE | CUMPLE |
| IBUPROFENO SANT GALL | CUMPLE | CUMPLE |
| IBUPROFENO TRB PHARMA | CUMPLE | CUMPLE |

* Se ensayaron lotes distintos

CRITERIO DE ACEPTACIÓN DEL CONTENIDO DE IBU: 90–110% sobre valor declarado (% svd), según USP 29³

CRITERIO DE ACEPTACIÓN DE UUD: sobre una muestra de 10 comprimidos analizados individualmente el contenido de IBU de cada uno de ellos debe estar dentro del rango 85-115% svd y su Coeficiente de Variación (CV%) debe ser $\leq 6\%$, según FA VII ed.⁴

TABLA III. Resultados de la Etapa 1 , 2 y 3 del Ensayo de Disolución de comprimidos.

| PRODUCTO | ETAPA 1 | ETAPA 2 | ETAPA 3 |
|-----------------------|-----------|-----------|-----------|
| IBUPIRAC | CUMPLE | - | - |
| FEBRATIC | CUMPLE | - | - |
| ELISIUM | CUMPLE | - | - |
| IBUTENK | CUMPLE | - | - |
| IBUPROFENO FECOFAR | CUMPLE | - | - |
| FABOGESIC | CUMPLE | - | - |
| BUTIDIONA 1* | NO CUMPLE | NO CUMPLE | NO CUMPLE |
| BUTIDIONA 2* | NO CUMPLE | NO CUMPLE | CUMPLE |
| VEFREN | CUMPLE | - | - |
| DOLORSYN | NO CUMPLE | CUMPLE | - |
| DRUISEL | CUMPLE | - | - |
| IBU 400 | CUMPLE | - | - |
| IBUZIDINE 1* | NO CUMPLE | NO CUMPLE | NO CUMPLE |
| IBUZIDINE 2* | CUMPLE | - | - |

| | | | |
|-------------------------------|-----------|-----------|-----------|
| IBUZIDINE 3* | CUMPLE | - | - |
| MATRIX | CUMPLE | - | - |
| ILAB 400 | CUMPLE | - | - |
| IBUMULTIN | CUMPLE | - | - |
| OXIBUT | CUMPLE | - | - |
| IBUPROFENO PURISSIMUS | NO CUMPLE | CUMPLE | - |
| IBUPROFENIX | CUMPLE | - | - |
| IBUXIM | CUMPLE | - | - |
| IBUNOVALGINA | CUMPLE | - | - |
| TEPRIX | CUMPLE | - | - |
| COPIRON | NO CUMPLE | CUMPLE | - |
| IBUMAR | CUMPLE | - | - |
| IBUPROFENO 400 L.E.M.P. No. 2 | CUMPLE | - | - |
| IBUFABRA | CUMPLE | - | - |
| IBUPROFENO RICHET 1* | NO CUMPLE | NO CUMPLE | NO CUMPLE |
| IBUPROFENO RICHET 2* | CUMPLE | - | - |
| IBUBENITOL | CUMPLE | - | - |
| IBUSI | CUMPLE | - | - |
| IBUPROFENO KLONAL | CUMPLE | - | - |
| IBUCLER 1* | NO CUMPLE | NO CUMPLE | NO CUMPLE |
| IBUCLER 2* | NO CUMPLE | CUMPLE | - |
| IBUPROFENO BOUZEN – PENECO | CUMPLE | - | - |
| IBUPROFENO SANT GALL | CUMPLE | - | - |
| IBUPROFENO TRB PHARMA | CUMPLE | - | - |

* Se ensayaron lotes distintos

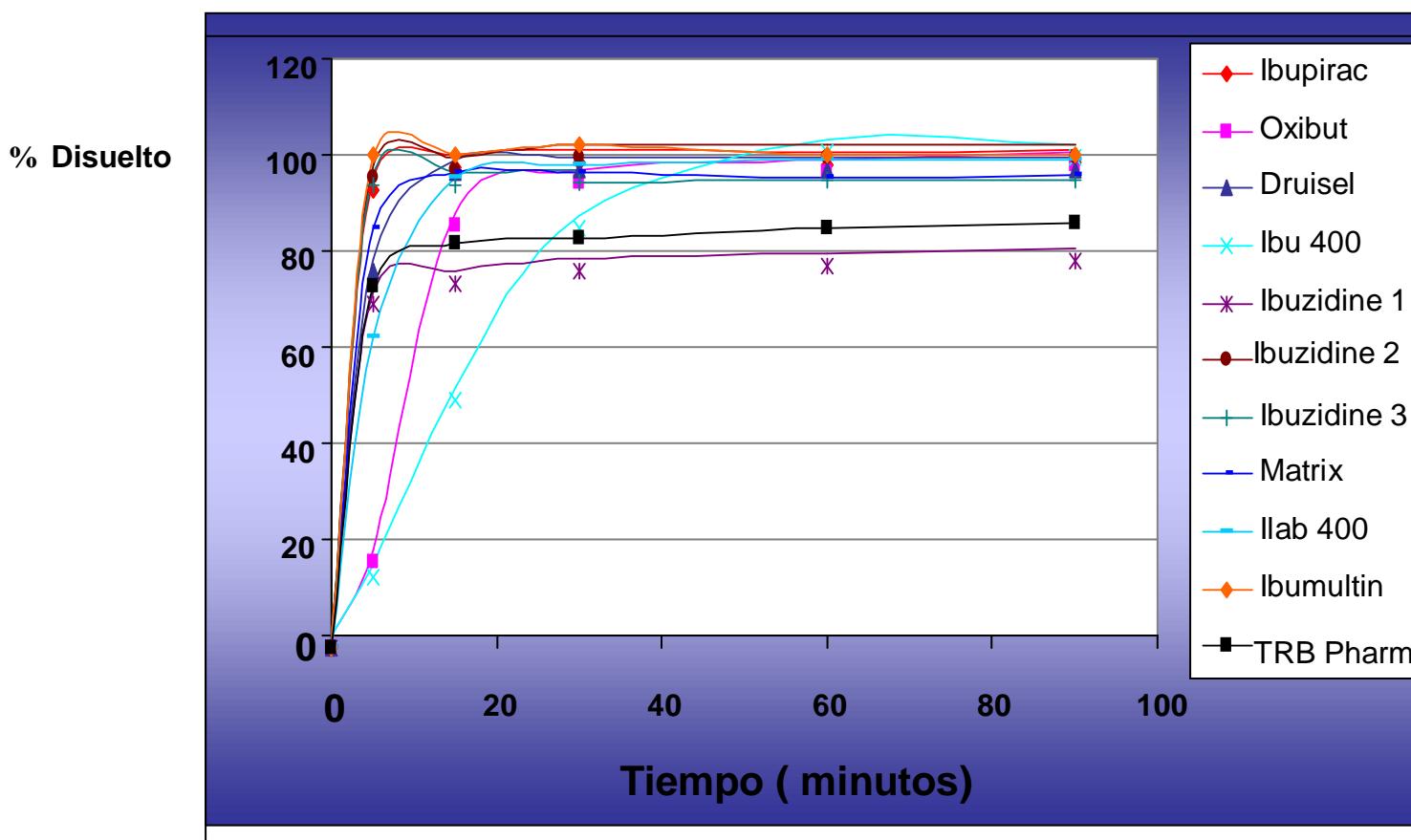
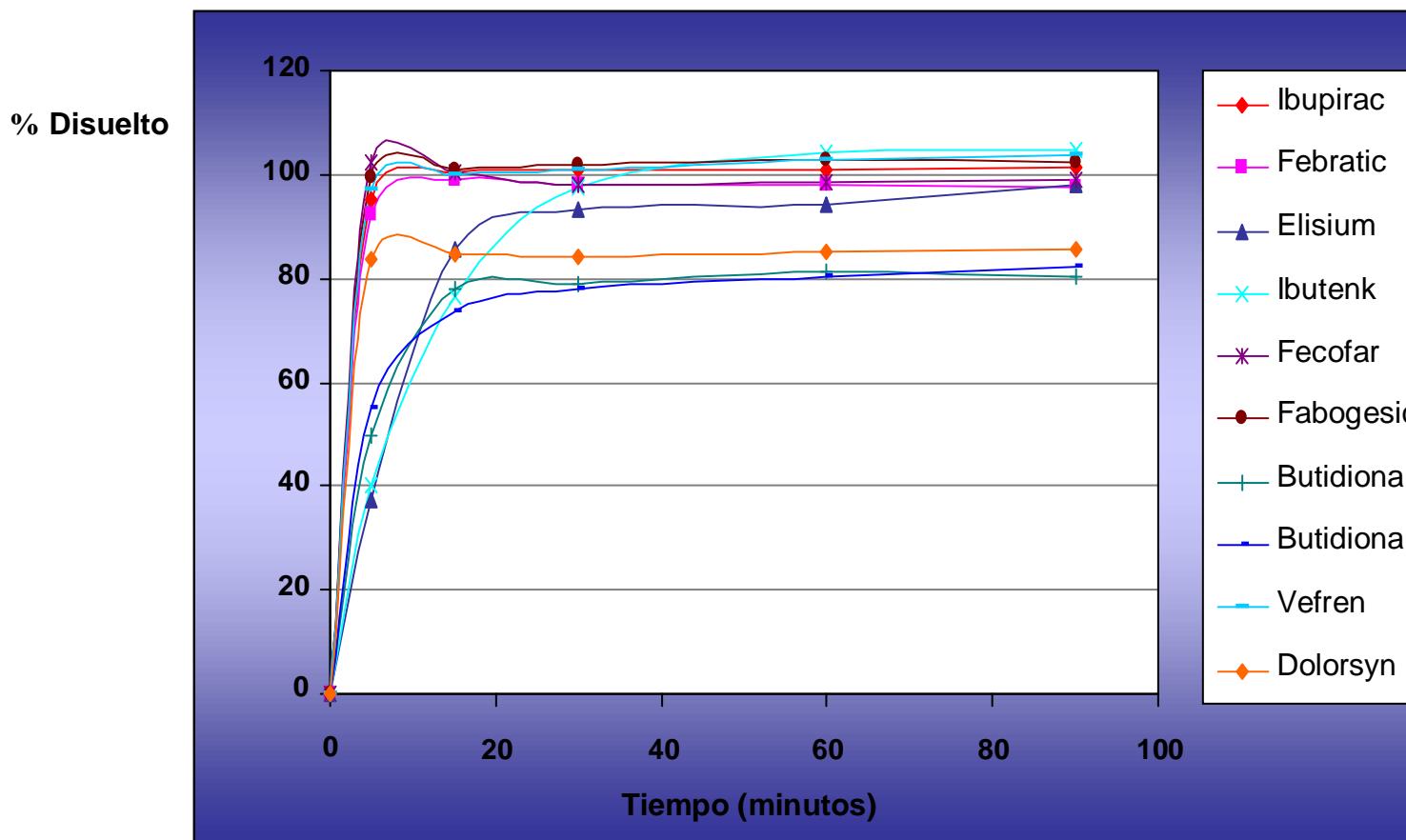
CRITERIO DE ACEPTACIÓN DE ETAPA 1: sobre 6 comprimidos ensayados cada uno de ellos debe disolverse a los 60 minutos no menos de 85% svd de IBU.

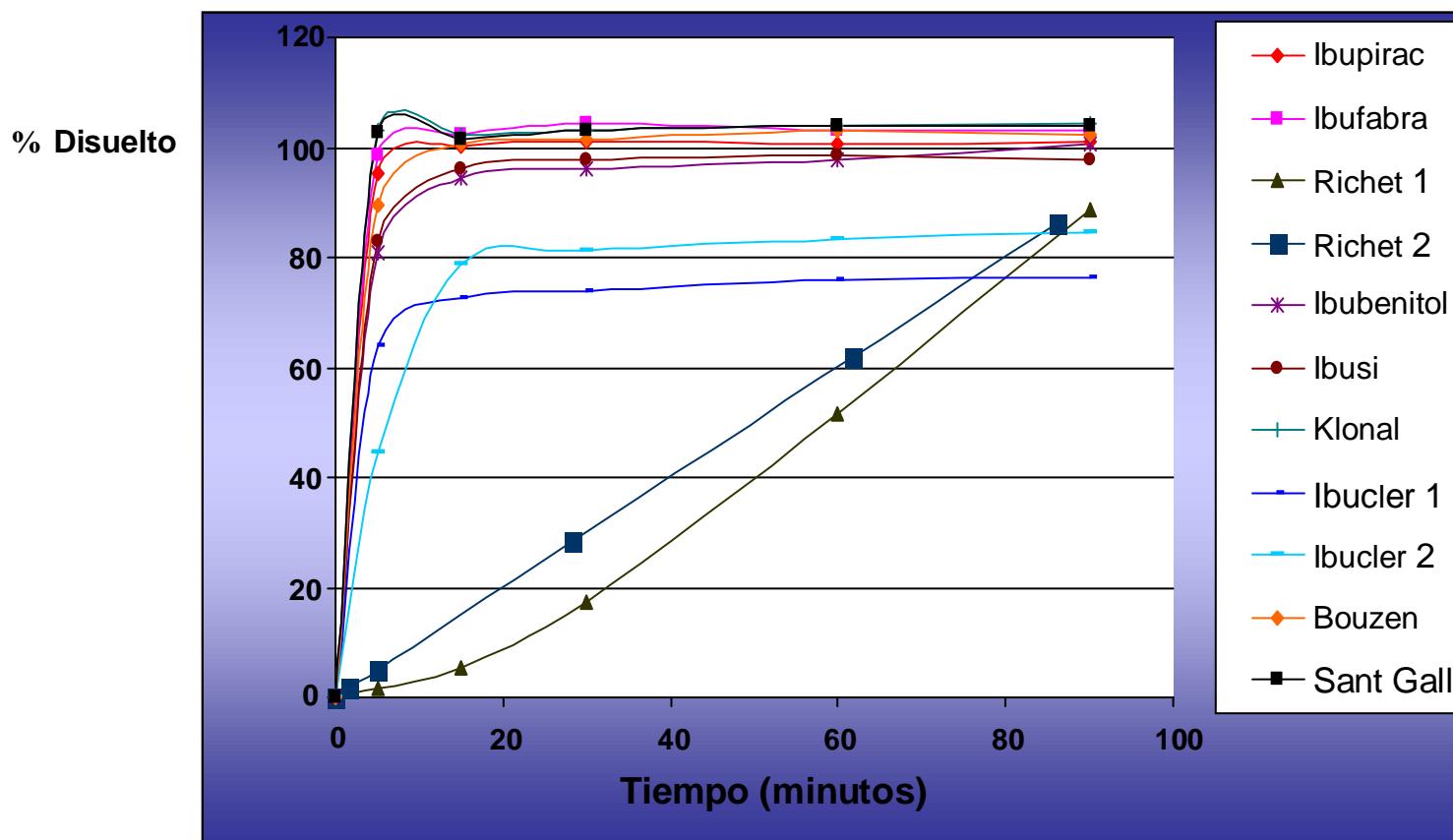
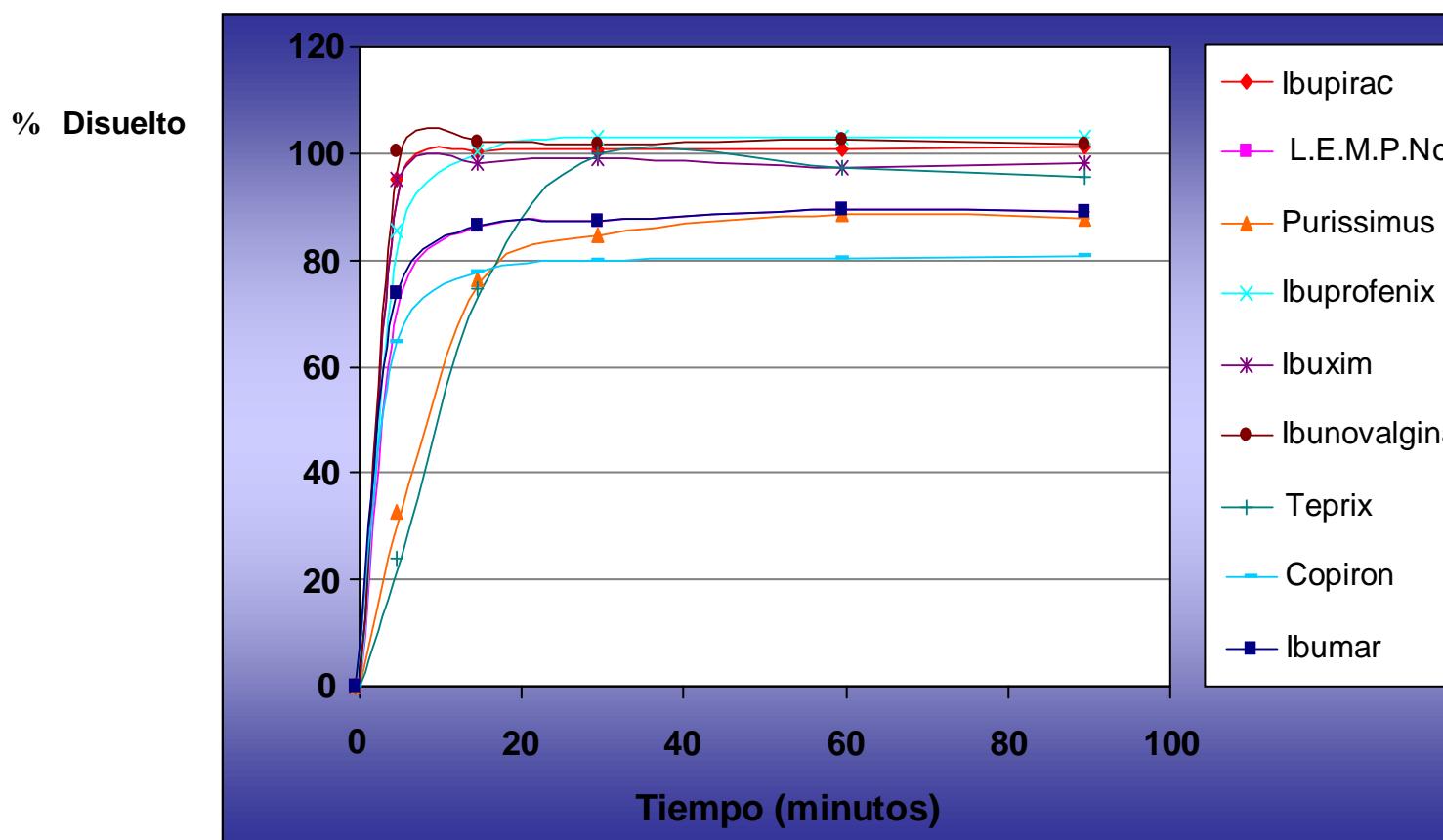
CRITERIO DE ACEPTACIÓN DE ETAPA 2: sobre 12 comprimidos ensayados el valor promedio de la cantidad disuelta de IBU a los 60 minutos debe ser $\geq 80\%$ svd de IBU y ninguno $< 65\%$ svd de IBU.

CRITERIO DE ACEPTACIÓN DE ETAPA 3: sobre 24 comprimidos ensayados el valor promedio de la cantidad disuelta de IBU a los 60 minutos debe ser $\geq 80\%$ svd de IBU, no más de 2 unidades menores al 65% svd y ninguna unidad menor del 55% svd.

FIGURA 1. Perfiles de disolución de los productos analizados

NOTA: En cada gráfico se superponen los perfiles con Ibupirac (líder)





Se realizó una comparación de los perfiles de disolución, mediante un modelo matemático que calcula un Factor de Similitud⁵, entre todos los productos y el que consideramos líder del mercado (Ibupirac), no obteniéndose similitud entre todos los productos.

CONCLUSIONES

No todos los comprimidos conteniendo 400 mg de IBU, disponibles en el mercado argentino a la fecha del presente estudio, son equivalentes con respecto a la información brindada sobre las condiciones de almacenamiento. Se considera que la indicación correcta sería: “conservar entre 15-30° C, protegido de la luz y la humedad” y debería indicarse tanto en la caja como en el prospecto. En cuanto a los ensayos de calidad, podríamos afirmar en base a su comportamiento y perfiles de disolución, que solamente los productos Febratic, Fecofar, Fabogesic, Vefren, Druisel, Ibuzidine2, Ibuzidine 3, Matrix, Ibumultin, Ibuprofenix, Ibuxim, Ibunovalgina, Ibufabra, Ibubenitol, Ibusi, Ibuprofeno Klonal, Ibuprofeno Bouzen e Ibuprofeno Sant Gall son equivalentes con el Ibupirac.

A su vez hemos podido concluir que la disolución de distintos lotes de un mismo producto no presenta un comportamiento homogéneo, existiendo una variabilidad marcada frente a este ensayo (ver en Tabla 3 productos: BUTIDIONA, IBUZIDINE, IBUPROFENO RICHET, IBUCLER)

BIBLIOGRAFÍA

1. Rubini Agustina, Pozzo Ricardo, Volonté María G. “Equivalencia Farmacéutica de comprimidos conteniendo Ibuprofeno 400 mg y 600 mg”. *Lat. Am. J. Pharm.* Enviado 2008
2. World Health Organization. *Quality Assurance of Pharmaceuticals. Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability*, pág. 97, Ginebra (1997)
3. USP 29 *Monograph Ibuprofen tablets*, pág. 1255 (2006)
4. Farmacopea Argentina VII ed. Vol. 1 . <740> *Uniformidad de Unidades de Dosificación*, pág. 279 (2003)
5. Doménech Berrozpe J., Martínez Lanao J., Plá Delfina J.M. “Biofarmacia y Farmacocinética” Vol. II, Ed. Síntesis S.A., Madrid, pág. 271-2 (1998)