

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 Pharmacy ¹

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: consérvase 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 RICHT	RICHT	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 – PENEKO	BOUZEN – PENEKO	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 – PENECO	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 disolver a los 60 minutos no menos de 85% svd de IBU.

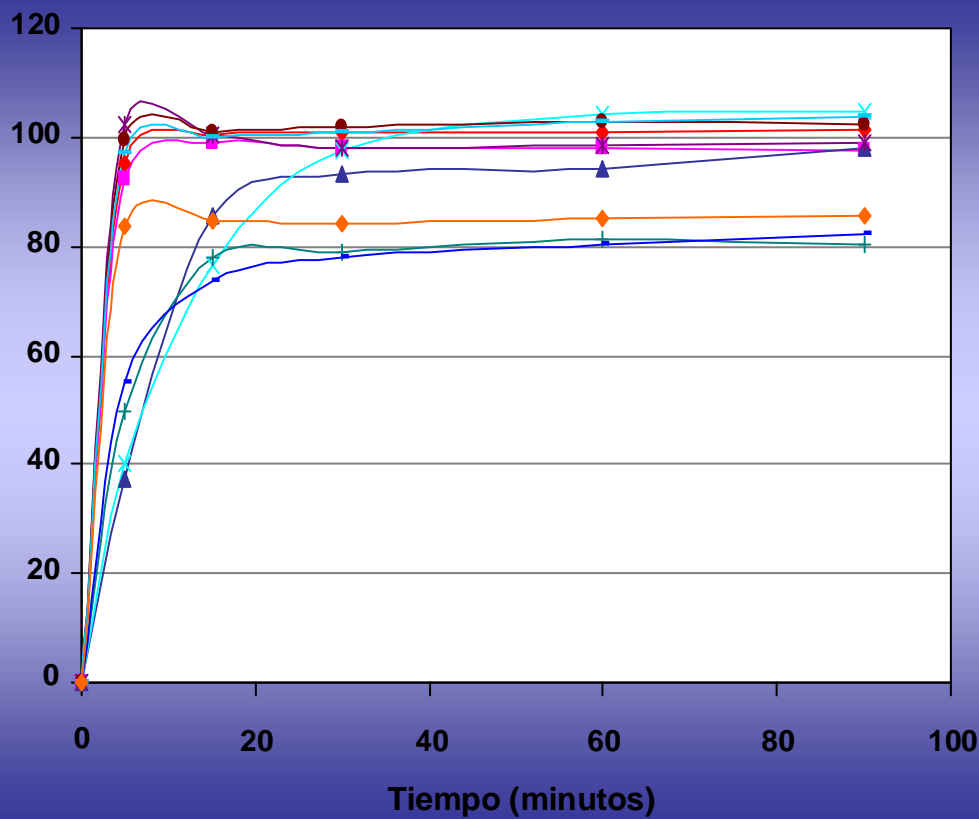
CRITERIO DE ACEPTACIÓN DE ETAPA 2: sobre 12 comprimidos ensayados el valor promedio de la cantidad disuelta de IBU a los 60 minutos debe ser $\geq 80\%$ svd de IBU y ninguno $< 65\%$ svd de IBU.

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.

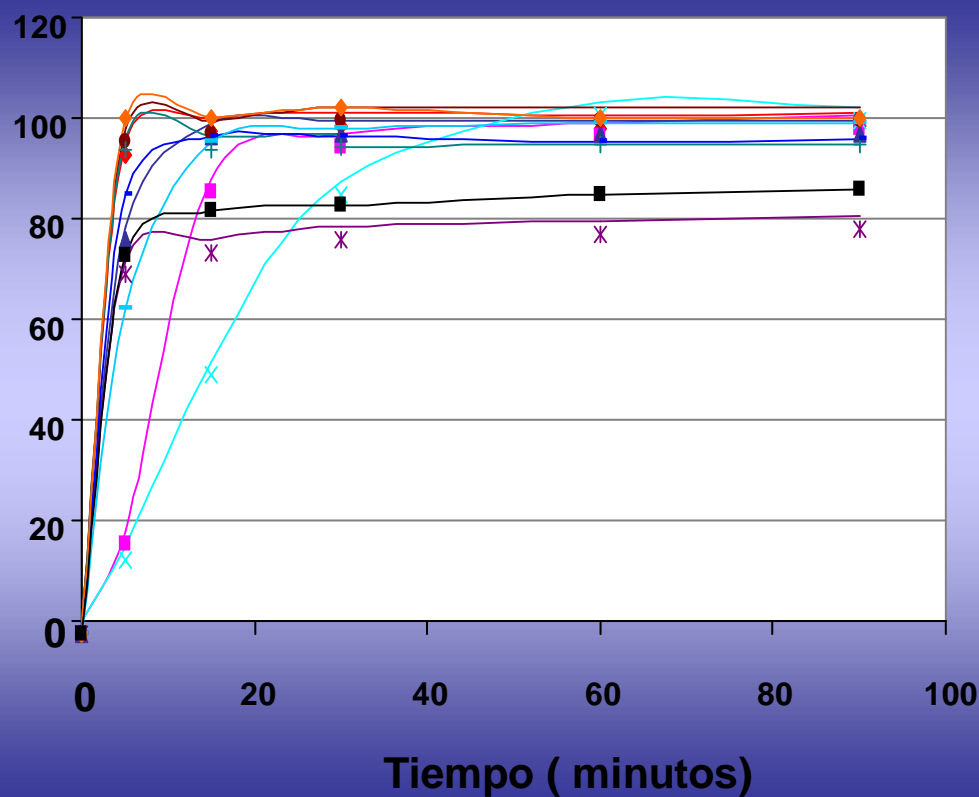
FIGURA 1. Perfiles de disolución de los productos analizados

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

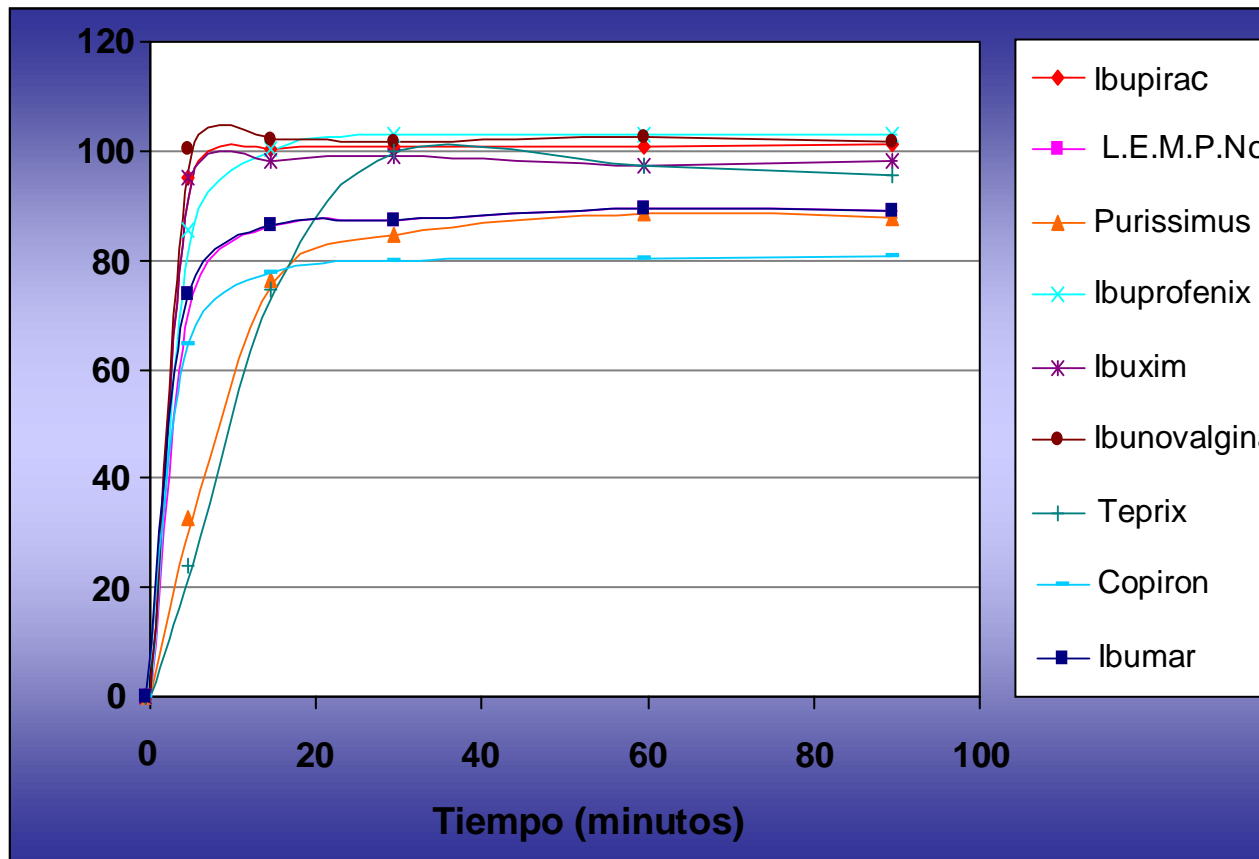
% Disuelto



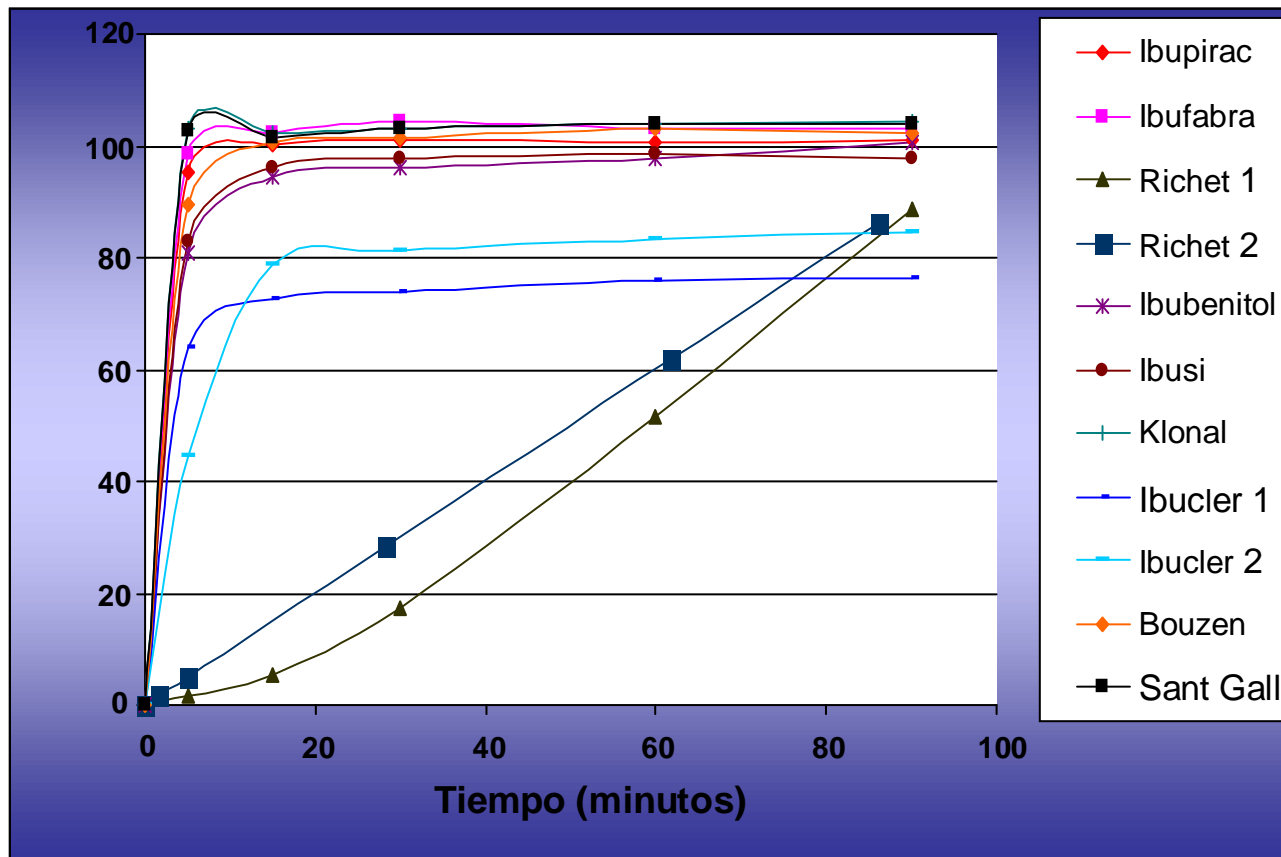
% Disuelto



% Disuelto



% Disuelto



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)