

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

BOLETIN No. 5

EQUIVALENCIA FARMACEUTICA DE COMPRIMIDOS
CONTENIENDO FUROSEMIDA 40 mg

INTRODUCCIÓN

La Furosemida (FUR) es un diurético de asa que actúa inhibiendo el transportador $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ en la rama ascendente gruesa del asa de Henle. Es ampliamente usada para el tratamiento del edema pulmonar agudo, insuficiencia cardiaca congestiva crónica, hipertensión, edema propio del síndrome nefrítico, edema y ascitis por necrosis hepática y en casos de sobredosis de algún fármaco para inducir diuresis forzada

El objetivo del presente trabajo fue realizar un estudio comparativo de las once marcas de comprimidos conteniendo 40 mg de FUR, 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 FUR, 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

Marca	Laboratorio	Condiciones de conservación
Lasix *	Aventis	Conservar entre 15° y 30° C. Proteger de la luz
Furosemida Fecofar *	Fecofar	Conservar en lugar fresco y seco, protegido de la luz.
Kolkin *	Duncan	Caja: Conservar a menos de 30°C, en lugar seco, al abrigo de la luz y en su envase original. Prospecto: Consérvese en envases bien cerrados, en lugar fresco, seco y al abrigo de la luz
Retep	Fada Pharma	Conservar en lugar fresco y seco. Proteger de la luz.

Errolon *	Sandoz	Conservar a temperatura entre 15 y 30° C. Proteger de la luz y de la humedad.
Fabofurox *	Fabop	Mantener a una temperatura entre 15° y 30° C, lejos del calor y la luz solar directa.
Furosemida Vannier *	Vannier	Entre 15° y 30° C, al abrigo de la luz.
Furosemida Northia *	Northia	Conservar este producto en lugar fresco y seco a temperatura ambiente entre 10° y 25° C.
Furosemida Klonal *	Klonal	Caja: Conservar a temperatura ambiente (entre 5° y 28°). Prospecto: Proteger de la humedad, conservar entre 15° y 30° C, al resguardo de la luz.
Furtenk	Biotenk	Caja: Conservar a temperatura ambiente, (pref. entre 15 y 30°C). Prospecto: Conservar en lugar fresco y seco, (pref. entre 15 y 30°).
Furosemida Denver Farma *	Denver Farma	Conservar en sitio fresco y seco, al abrigo de la luz

* Envase primario inactínico

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 FUROSEMIDA	UNIFORMIDAD DE UNIDADES DE DOSIFICACIÓN
LASIX	CUMPLE	CUMPLE
FURSEMIDA FECOFAR	CUMPLE	CUMPLE
KOLKIN	CUMPLE	CUMPLE
RETEP	CUMPLE	CUMPLE
ERROLON	CUMPLE	CUMPLE
FABOFUROX	CUMPLE	CUMPLE
FUROSEMIDA VANNIER	CUMPLE	CUMPLE
FUROSEMIDA NORTHIA	CUMPLE	CUMPLE
FUROSEMIDA KLONAL	CUMPLE	CUMPLE
FURTENK	CUMPLE	CUMPLE
FUROSEMIDA DENVER FARMA	CUMPLE	CUMPLE

CRITERIO DE ACEPTACIÓN DEL CONTENIDO DE FUR: 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 FUR 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 del Ensayo de Disolución de comprimidos.

PRODUCTO	ETAPA 1
LASIX	CUMPLE
FURSEMIDA FECOFAR	CUMPLE
KOLKIN	NO CUMPLE
RETEP	CUMPLE
ERROLON	CUMPLE
FABOFUROX	NO CUMPLE
FUROSEMIDA VANNIER	CUMPLE
FUROSEMIDA NORTHIA	CUMPLE
FUROSEMIDA KLONAL	CUMPLE
FURTENK	CUMPLE
FUROSEMIDA DENVER FARMA	CUMPLE

TABLA IV. Resultados de la Etapa 2 del Ensayo de Disolución de comprimidos.

PRODUCTO	ETAPA 2
KOLKIN	NO CUMPLE
FABOFUROX	CUMPLE

TABLA V. Resultados de la Etapa 3 del Ensayo de Disolución de comprimidos

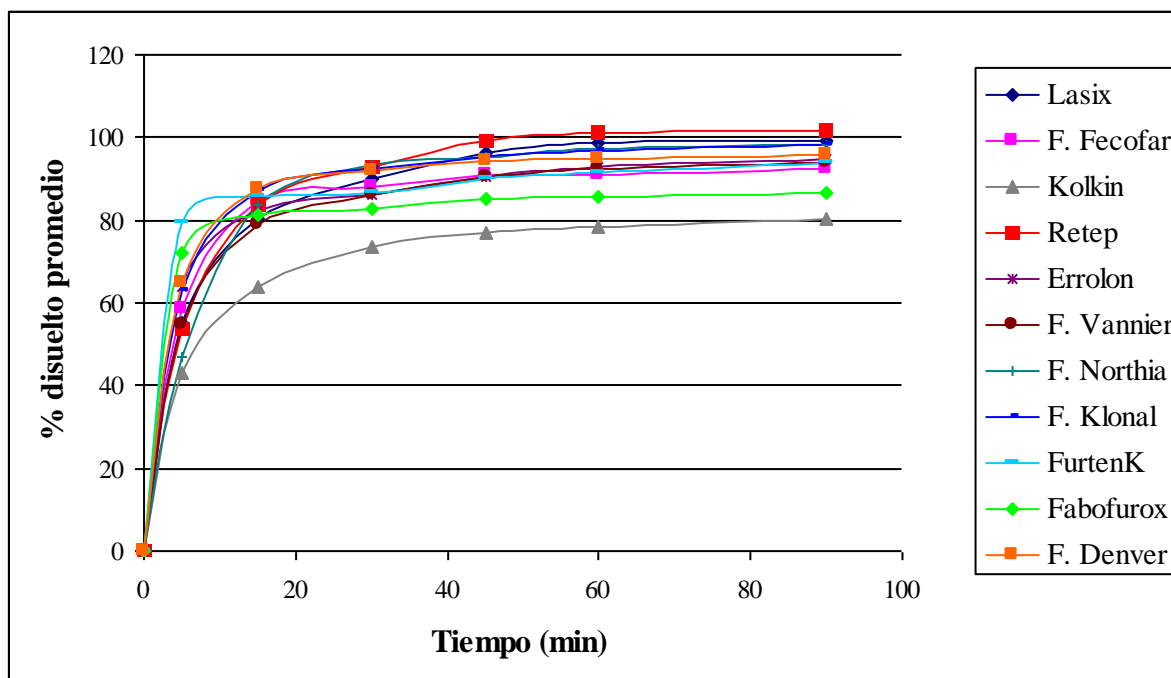
PRODUCTO	ETAPA 3
KOLKIN	NO CUMPLE

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 FUR.

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

CRITERIO DE ACEPTACIÓN DE ETAPA 3: sobre 24 comprimidos ensayados el valor promedio de la cantidad disuelta de FUR a los 60 minutos debe ser $\geq 80\%$ svd de FUR, 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



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 (Lasix), no obteniéndose similitud entre todos los productos.

CONCLUSIONES

No todos los comprimidos conteniendo 40 mg de FUR, 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 (envase secundario) como en el prospecto. Solamente los siguientes productos cumplen correctamente con esta pauta: Furosemida Fecofar, Retep, Furosemida Denver Farma (si bien no indican expresamente la temperatura de conservación), Kolkin, Errolon y Furosemida Klonal (en el prospecto).

En cuanto a los ensayos de calidad, podríamos afirmar en base a su comportamiento y a los perfiles de disolución, que solamente los productos Furosemida Fecofar, Retep, Errolón, Furosemida Vannier, Furosemida Northia, Furosemida Klonal y Furosemida Denver Farma son equivalentes con el Lasix.

El producto Kolkin, no cumplió con el Test de Disolución en ninguna de las tres etapas, mostrando un perfil de disolución más bajo respecto al resto de los productos. No se pudo conseguir otro lote de dicho producto como para repetir el ensayo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rubini Agustina, Pozzo Ricardo, Volonté María G. “Equivalencia Farmacéutica de comprimidos conteniendo Furosemida 40 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 Furosemide tablets*, pág. 780 (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)