

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

BOLETIN No. 6

EQUIVALENCIA FARMACEUTICA DE COMPRIMIDOS
CONTENIENDO RANITIDINA 300 mg

INTRODUCCIÓN

La Ranitidina es un derivado del furano, antagonista de los receptores H₂, que inhibe de manera competitiva la interacción de la histamina con estos receptores. Es selectivo y tiene efecto mínimo sobre los receptores H₁, disminuye la secreción ácida, tanto basal como provocada por diversos estímulos. Es ampliamente utilizado clínicamente en pacientes con úlcera péptica, enfermedad por reflujo esofágico y dispepsia.

El objetivo del presente trabajo fue realizar un estudio comparativo de 21 marcas de comprimidos conteniendo 300 mg de Ranitidina, presentes en el mercado farmacéutico argentino, 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 Ranitidina, 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	BLISTER
RANITIDINA LAZAR	LAZAR	Caja: Conservar a una temperatura entre 15° y 30° C. Prospecto: Conservar a una temperatura entre 15° y 30° C, al abrigo de la luz, en su envase original.	Doble capa de aluminio
NOTRAB 300	MICROSULES	Conservar en lugar fresco y seco, al abrigo de la luz.	Doble capa de aluminio
RANITIDINA ILAB	INMUNOLAB	Caja: Sin indicación. Prospecto: Conservar a temperatura ambiente (preferentemente hasta 30° C), fuera del alcance de la luz directa, en lugar fresco y seco.	Base de aluminio y cubierta de PVC color caramelo
TAURAL 300	ROEMMERS	Caja: Conservar en lugar seco a temperatura inferior a 30° C. Mantener en su envase	Doble capa de aluminio

		original hasta su utilización. Prospecto: Conservar en lugar seco, a temperatura ambiente de 25° C. Variación admitida entre 15° y 30° C.	
ZANTAC	GLAXO SMITH	Conservación a una temperatura inferior a los 30° C.	Doble capa de aluminio
SUSTAC 300	PFIZER	Conservar en lugar fresco y seco, a temperatura no superior a 25° C.	Base de aluminio y cubierta de PVC transparente
VINGIONAL	FABRA	Mantener a temperatura ambiente controlada entre 15° y 30° C, al abrigo de la luz y la humedad.	Base de aluminio y cubierta de PVC color caramelo
RANITIDINA DENVER FARMA	DENVER FARMA	Conservar a temperatura inferior a 30° C, en lugar seco y al abrigo de la luz.	Base de aluminio y cubierta de PVC transparente
VIZERUL 300	MONTPELLIER	Conservar en sitio fresco y al abrigo de la luz.	Doble capa de aluminio
LUVIER	CASASCO	Conservar en lugar seco y fresco, preferentemente entre 15° y 30° C.	Doble capa de aluminio
GASTRIAL 300	SANOFI AVENTIS	Conservar a temperatura ambiente entre 15° y 30° C, protegido de la luz.	Doble capa de aluminio
ESPAVEN EXTRA FORTE	EDGARDO JORGE GEZZI	Conservar entre 15° y 30° C, en su estuche original, al abrigo de la luz y del calor.	Doble capa de aluminio
FABOACID R	FABOP	Caja: Conservar en ambiente fresco y seco. Prospecto: Mantener a temperatura entre 15° y 30° C, lejos de la luz directa y el calor.	Base de aluminio y cubierta de PVC color caramelo
ADESIAL	VITARUM	Mantener a una temperatura entre 15° y 30°C, lejos de la luz directa y el calor.	Base de aluminio y cubierta de PVC color caramelo
ULCOTENK	BIOTENK	Conservar a temperatura ambiente, preferentemente entre 15° y 30° C.	Base de aluminio y cubierta de PVC color caramelo
GASTROLETS 300 LOTE 1	HEXA	Mantener entre 15° y 30° C. Conservar en envases fotoprotectores con cierre ajustado.	Doble capa de aluminio
GASTROLETS 300 LOTE 2 *	FADA PHARMA	Mantener entre 15° y 30° C. Conservar en envases fotoprotectores con cierre ajustado.	Doble capa de aluminio
RANITRAL 300	AUSTRAL	Caja: Sin indicación. Prospecto: Proteger del calor y de la luz directa, no almacenar comprimidos en el cuarto de baño o en otros lugares de elevada humedad.	Doble capa de aluminio

GASTROSEDOL	ARGENTIA	Conservar en lugar seco a temperatura ambiente (entre 15° y 30° C).	Doble capa de aluminio
FENDIBINA	NORTHIA	Caja: Conservar en su envase original en lugar fresco y seco, a temperatura entre 10° y 25° C, al abrigo de la luz. Prospecto: Conservar en su envase original en lugar fresco y seco, a temperatura ambiente controlada entre 15° y 25° C, al abrigo de la luz.	Base de aluminio y cubierta de PVC color caramelo
RECO 300	TRB PHARMA	Caja: Conservar entre 15° y 25° C, al abrigo de la luz. Prospecto: Conservar en su envase original, entre 15° y 25° C, al abrigo de la luz.	Base de aluminio y cubierta de PVC color caramelo
GASTROZAC	KLONAL	Caja: Conservar a temperatura entre 8° y 28° C. Evitar exposición a la luz. Prospecto: Conservar los comprimidos en lugar seco a una temperatura de 8° a 30° C, en su estuche original.	Base de aluminio y cubierta de PVC color caramelo

* El Gastrolets 300 lote 2, adquirido con posterioridad, corresponde a un laboratorio distinto que el Gastrolets 300 lote 1.

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 RANITIDINA	UNIFORMIDAD DE UNIDADES DE DOSIFICACIÓN	
		ETAPA 1	ETAPA 2
RANITIDINA LAZAR 1 *	CUMPLE	CUMPLE	-
RANITIDINA LAZAR 2*	CUMPLE	CUMPLE	-
NOTRAB	CUMPLE	CUMPLE	-
RANITIDINA ILAB	CUMPLE	CUMPLE	-
TAURAL 300	CUMPLE	CUMPLE	-
ZANTAC	CUMPLE	CUMPLE	-
ESPAVEN EXTRA FORTE #	NO CUMPLE	NO CUMPLE	CUMPLE
SUSTAC 300	CUMPLE	CUMPLE	-
VINGIONAL	CUMPLE	NO CUMPLE	CUMPLE
RANITIDINA DENVER FARMA	CUMPLE	CUMPLE	-

LUVIER 300	CUMPLE	CUMPLE	-
VIZERUL 300	CUMPLE	CUMPLE	-
GASTROLETS 300 1	NO CUMPLE	CUMPLE	-
GASTROLETS 300 2	CUMPLE	CUMPLE	-
GASTRIAL 300	CUMPLE	CUMPLE	-
FABOACID R	CUMPLE	CUMPLE	-
ADESIAL	CUMPLE	CUMPLE	-
ULCOTENK	CUMPLE	CUMPLE	-
RANITRAL 300	CUMPLE	CUMPLE	-
GASTROSEDOL	CUMPLE	CUMPLE	-
FENDIBINA	CUMPLE	CUMPLE	-
RECO 300	CUMPLE	CUMPLE	-
GASTROZAC	CUMPLE	CUMPLE	-

* Se ensayaron lotes distintos

No fue posible conseguir otro lote de Espaven Extra Forte

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

CRITERIO DE ACEPTACIÓN DE UUD: ETAPA 1: sobre una muestra de 10 comprimidos analizados individualmente, el contenido de Ranitidina 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

ETAPA 2: sobre una muestra de 30 comprimidos analizados individualmente, el contenido de Ranitidina de no más de una unidad puede estar fuera del intervalo 85-115 % svd, ninguna unidad debe estar fuera del intervalo de 75-125 % svd y su coeficiente de variación debe ser $\leq 7.8\%$, según FA VII ed.⁴

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

PRODUCTO	ETAPA 1	ETAPA 2	ETAPA 3
RANITIDINA LAZAR 1*	NO CUMPLE	NO CUMPLE	NO CUMPLE
RANITIDINA LAZAR 2*	NO CUMPLE	CUMPLE	-
NOTRAB	NO CUMPLE	CUMPLE	-
RANITIDINA ILAB	CUMPLE	-	-
TAURAL 300	CUMPLE	-	-
ZANTAC	CUMPLE	-	-
ESPAVEN EXTRA FORTE	NO CUMPLE	CUMPLE	-

SUSTAC 300	NO CUMPLE	CUMPLE	-
VINGIONAL	CUMPLE	-	-
RANITIDINA DENVER FARMA	CUMPLE	-	-
LUVIER 300	CUMPLE	-	-
VIZERUL 300	CUMPLE	-	-
GASTROLETS 300 1*	CUMPLE	-	-
GASTROLETS 300 2*	NO CUMPLE	CUMPLE	
GASTRIAL 300	CUMPLE	-	-
FABOACID R	CUMPLE	-	-
ADESIAL	CUMPLE	-	-
ULCOTENK	CUMPLE	-	-
RANITRAL 300	CUMPLE	-	-
GASTROSEDOL	CUMPLE	-	-
FENDIBINA	CUMPLE	-	-
RECO 300	CUMPLE	-	-
GASTROZAC	CUMPLE	-	-

* Se ensayaron lotes distintos

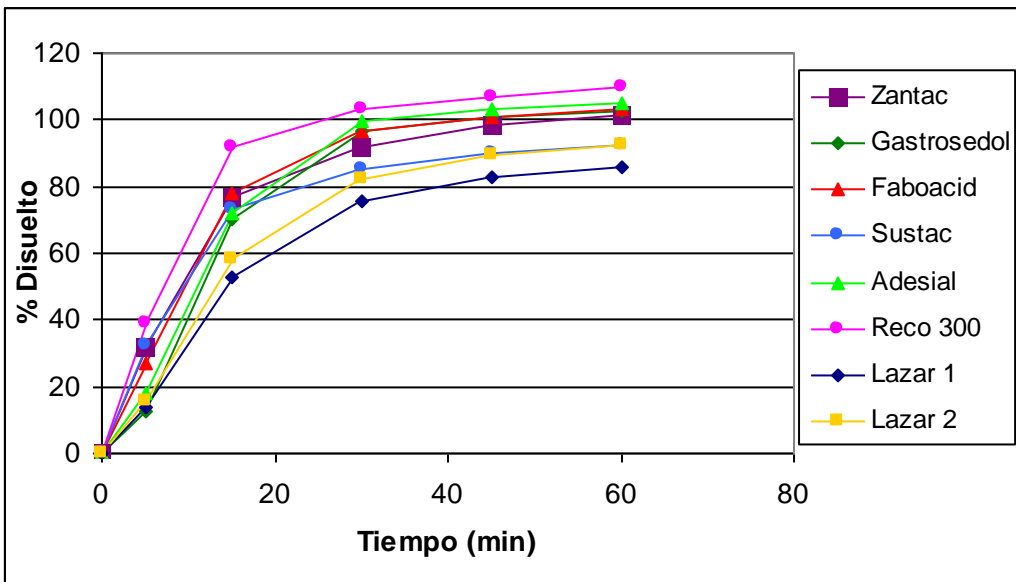
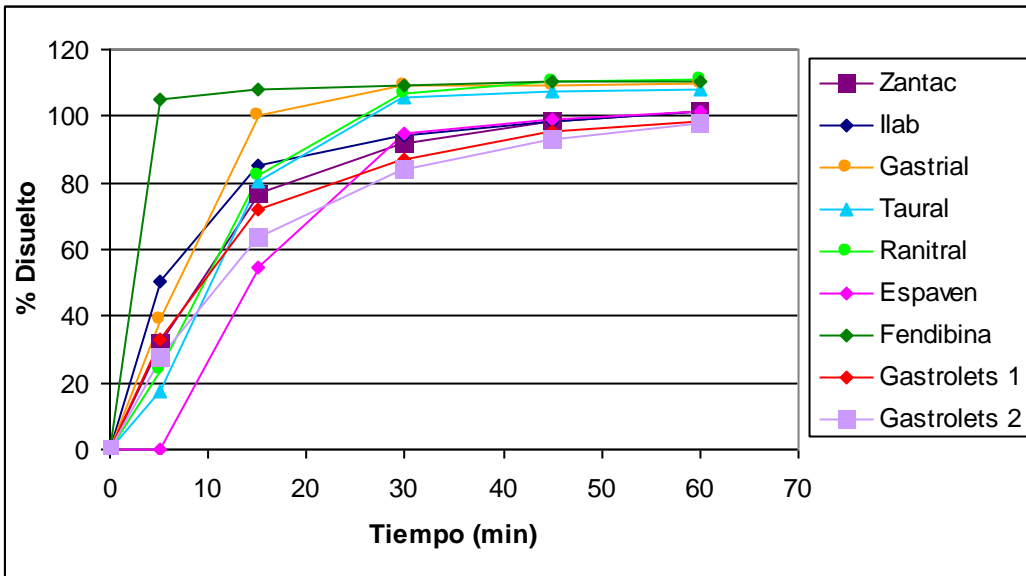
CRITERIO DE ACEPTACIÓN DE ETAPA 1: sobre 6 comprimidos ensayados cada uno de ellos debe disolver a los 45 minutos no menos de 85% svd de Ranitidina.

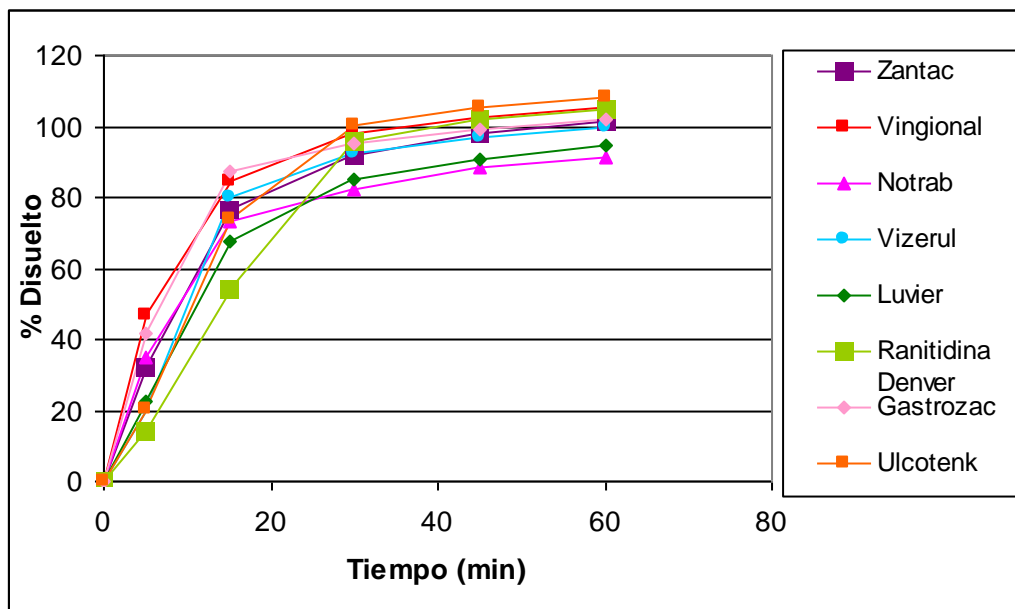
CRITERIO DE ACEPTACIÓN DE ETAPA 2: sobre 12 comprimidos ensayados el valor promedio de la cantidad disuelta de Ranitidina a los 45 minutos debe ser $\geq 80\%$ svd de Ranitidina y ninguno $< 65\%$ svd de Ranitidina.

CRITERIO DE ACEPTACIÓN DE ETAPA 3: sobre 24 comprimidos ensayados el valor promedio de la cantidad disuelta de Ranitidina a los 45 minutos debe ser $\geq 80\%$ svd de Ranitidna, 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 Zantac (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 (Zantac), no obteniéndose similitud entre todos los productos.

CONCLUSIONES

No todos los comprimidos conteniendo 300 mg de Ranitidina, 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: Vingional, Ranitidina Denver Farma y Fendibina.

Los productos que no poseen ninguna información en la caja son: Ranitidina Ilab y Ranitral 300.

No hay ningún producto que no tenga ninguna indicación ni en la caja ni en el prospecto.

No hay ningún producto que no adjunte el prospecto en su envase.

En cuanto a los ensayos de calidad, podríamos afirmar en base a su comportamiento y perfiles de disolución, que solamente los productos Notrab, Sustac, Luvier, Vizerul, Gastrolets 300 lote 1 y 2, Faboacid R, Adesial, Ulcotenk, Ranitral, Reco 300 y Gastrozac son equivalentes con el Zantac.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cocoz Hilde, Gregorini Anabella, Volonté María G. “Equivalencia Farmacéutica de comprimidos conteniendo Ranitidina 300 mg”. *Lat. Am. J. Pharm.* A enviar en 2009
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 Ranitidin tablets*, pág. 2067-8. (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)