

# MEDICAMENTO BIOEQUIVALENTE

## IBUPROFENO

### INVESTIGACIÓN FARMACOLÓGICA Y BIOFARMACÉUTICA, S.A.P.I. DE C.V. INFORME FINAL

ESTUDIO DE BIOEQUIVALENCIA ENTRE DOS MEDICAMENTOS PARA ADMINISTRACIÓN ORAL DE IBUPROFENO EN SÓLIDOS ORALES A UNA DOSIS DE 800 mg EN VOLUNTARIOS SANOS.

**CÓDIGO: IBP-06-SNT**

INVESTIGACION FARMACOLOGICA Y BIOFARMACEUTICA, S.A.P.I. DE C.V.

Fermín Valenzuela, Yamanqui Ibañez, Luis García, Isabel Ruiz, Eugenia Ramos, Carmen Villa, Olivia León, Jorge Ayala, Liz Medina, Claudia Lara, Juan Carlos Nácar, Araceli Medina, Jesús Martínez, Griselda Rodríguez y Dulce Chávez.

### RESUMEN GENERAL

Con el fin de comparar la biodisponibilidad entre dos medicamentos que contienen Ibuprofeno en su presentación de tabletas en términos de velocidad y magnitud de absorción a una dosis de 800 mg, representados por los parámetros farmacocinéticos de Concentración máxima ( $C_{max}$ ) y Área bajo la curva (ABC), el área analítica de Investigación Farmacológica y Biofarmaceutica S.A.P.I. de C.V. (IFaB) realizó el estudio clínico con una dosis única del medicamento de prueba que consistió en tableta recubierta de 800 mg de Ibuprofeno fabricado por Laboratorios La Santé, S.A., con número de lote 3098609 y fecha de caducidad julio de 2015, proporcionado por el patrocinador en su envase comercial. Como medicamento de referencia se utilizó grageas de 800 mg de Ibuprofeno (MOTRIN®) fabricado por Pfizer, S.A. de C.V., con número de lote 1255136 y fecha de caducidad agosto de 2015.

El diseño del estudio fue de tipo monocéntrico, abierto, simple ciego, aleatorizado, de dosis única de 800 mg, por vía oral, en condiciones de ayuno, cruzado, dos períodos, con la participación de 28 voluntarios y con un período de lavado de 72 horas entre cada dosis, para conseguir la total eliminación del producto en los 28 de sujetos, adultos, de ambos géneros.

Las tomas de muestras para determinar el perfil plasmático se obtuvieron de acuerdo al tiempo de vida media de los fármacos, estos tiempos fueron de 0.0 (pre-dosis) y a las 0.25, 0.50, 0.75, 1.00, 1.25, 1.50, 1.75, 2.00, 2.25, 2.50, 3.00, 4.00, 6.00, 8.00, 10.00 y 12.00 horas después de la administración del medicamento.

La cuantificación del fármaco inalterado se realizó en el Área Analítica de IFaB, quien desarrolló y validó una metodología analítica para determinar los niveles de ibuprofeno según los requerimientos de la Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-1998 y Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-2013. La determinación de ibuprofeno en plasma se realizó mediante una técnica de precipitación de proteínas, utilizando valsartán como estándar interno y cuantificación por cromatografía de líquidos de alta resolución utilizando una columna fase reversa, acoplado a un detector ultravioleta (CLAR-UV).

# MEDICAMENTO BIOEQUIVALENTE

## IBUPROFENO

La determinación de los parámetros farmacocinéticos se realizó con la ayuda del programa Phoenix WinNonlin® versión 6.3, obteniéndose los siguientes resultados:  $C_{max}$  de  $56.765 \pm 9.294 \mu\text{g/mL}$ ;  $ABC_{0-t}$  de  $212.651 \pm 30.259 \text{ h} \cdot \mu\text{g/mL}$ ;  $ABC_{0-inf}$  de  $217.627 \pm 32.445 \text{ h} \cdot \mu\text{g/mL}$ , para el medicamento de prueba y  $C_{max}$  de  $57.511 \pm 8.953 \mu\text{g/mL}$ ;  $ABC_{0-t}$  de  $219.251 \pm 35.733 \text{ h} \cdot \mu\text{g/mL}$ ;  $ABC_{0-inf}$  de  $223.644 \pm 36.993 \text{ h} \cdot \mu\text{g/mL}$ , para el medicamento de referencia.

Por lo tanto, la conclusión del presente estudio de bioequivalencia es que **el medicamento de prueba es BIOEQUIVALENTE con respecto al medicamento de referencia MOTRIN®** en términos de velocidad y magnitud de absorción ( $C_{max}$  y ABC). Así mismo el estudio se condujo de acuerdo a la NOM-177-SSA-2013, las buenas prácticas clínicas, los lineamientos de la declaración de Helsinki y sus enmiendas correspondientes, buenas prácticas de laboratorio y demás normas aplicables.

### OBJETIVO

El objetivo del presente estudio fue comparar la biodisponibilidad entre dos formulaciones, la formulación de prueba fue Ibuprofeno en tabletas recubiertas de 800 mg de Laboratorios La Santé, S.A., y la formulación de referencia fue Ibuprofeno en grageas de 800 mg (Motrin®) de Pfizer, S.A. de C.V., en condiciones de ayuno, en voluntarios sanos Mexicanos, de ambos géneros, a una dosis de 800 mg (1 tableta) de cada uno de los productos de estudio para determinar si existe bioequivalencia.

### MEDICAMENTOS EVALUABLES Y BALANCE

Los datos de las pruebas farmacopeicas (valoración y uniformidad de dosis) se tomaron de los certificados de análisis realizados por el patrocinador.

Características	Medicamento de prueba	Medicamento de referencia
Denominación Común Internacional (DCI):	Ibuprofeno	Ibuprofeno
Denominación Genérica:	Ibuprofeno	Ibuprofeno
Nombre Comercial:	No especificado	MOTRIN® Reg. No. 74737 SSA
Forma Farmacéutica:	Tabletas recubiertas	Grageas
Presentación:	800 mg	800 mg
Dosis:	800 mg	800 mg
Número de Lote:	3098609	1255136
Fecha de Caducidad:	Julio de 2015	Agosto de 2015
Fabricante:	Laboratorios La Santé, S.A.	Pfizer, S.A. de C.V.
Uniformidad de contenido	Valor de aceptación 3.49*	Valor de aceptación 4.68*
Valoración:	97.7%*	98.9%*

Diferencia entre Valoración de Ibuprofeno: menor al 5%

Como se puede observar, tanto el medicamento de referencia como el de prueba, cumplen con los criterios para la prueba de valoración y la diferencia en el porcentaje de valoración es menor al 5%, dando cumplimiento con los requerimientos establecidos en la Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-1998 y Norma Oficina Mexicana NOM-177-SSA1-2013.

# MEDICAMENTO BIOEQUIVALENTE

## IBUPROFENO

### DISEÑO DEL ESTUDIO

Se realizó un estudio de bioequivalencia entre dos productos en presentación de tabletas recubiertas de Ibuprofeno a una dosis de 800 mg, a través de un estudio de dosis única, por vía oral, en ayuno, cruzado, dos periodos, dos secuencias, con asignación al azar de las secuencias, con asignación al azar de los sujetos a las secuencias y con un período de lavado de 72 horas entre cada dosis, para conseguir la total eliminación del producto, en un estudio con 28 sujetos voluntarios sanos, adultos, de ambos géneros.

El periodo mínimo de lavado de 72 horas (96 horas reales) se estableció de acuerdo a la vida media de eliminación de ibuprofeno (2 horas en promedio). Después de un periodo de 7 vidas medias el efecto farmacocinético de arrastre fue totalmente descartado.

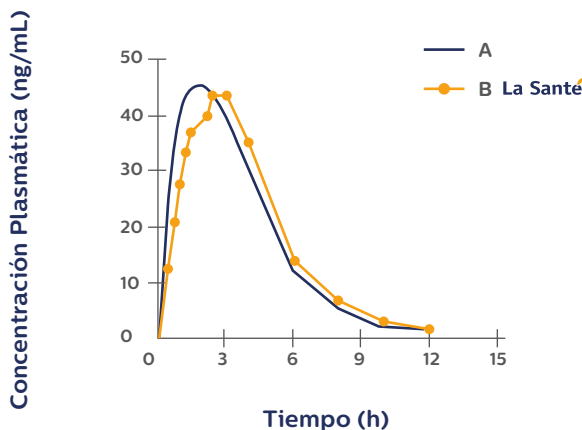
Previo al ingreso al estudio se revisó nuevamente el cumplimiento de los criterios de inclusión y la falta de criterios de exclusión, también se realizó la prueba de abuso de drogas en orina y prueba de detección de alcohol en aliento a todos los voluntarios; adicionalmente a las mujeres prueba cualitativa de embarazo en orina. El periodo de internamiento de los voluntarios fue alrededor de 12 horas antes de la administración del medicamento y 12 horas después de la administración (el tiempo total de internamiento fue de 24 horas aproximadamente en ambos periodos del estudio).

Se administró por vía oral una tableta de Ibuprofeno de 800 mg en dosis única del medicamento de estudio correspondiente (prueba o referencia) a cada uno de los voluntarios. Posteriormente ingirieron 250 mL de agua, de acuerdo al programa establecido.

Las tomas de muestra se realizaron para cada periodo a las: 0.0 (Basal), y post-dosis a las 0.25, 0.50, 0.75, 1.00, 1.25, 1.50, 1.75, 2.00, 2.25, 2.50, 3.00, 4.00, 6.00, 8.00, 10.00 y 12.00 horas después de la administración de cada medicamento.

### RESULTADOS

#### Perfil farmacocinético comparativo de **IBUPROFENO 800 MG**



# MEDICAMENTO BIOEQUIVALENTE

## IBUPROFENO

### CONCLUSIONES

En el análisis de varianza no se observó efecto significativo de las fuentes de variación correspondientes a periodo, secuencia y medicamento en los parámetros farmacocinéticos evaluados.

Al realizar la estadística Bioequivalente con los datos de 28 voluntarios con un intervalo de confianza al 90%, se hace evidente que los valores se encuentran dentro de los límites de bioequivalencia para el intervalo clásico al 90% del 80.00%-125.00% para  $C_{max}$ ,  $ABC_{0-t}$  y  $ABC_{0-inf}$ .

Por otro lado, la probabilidad de exceder los límites de aceptación en la prueba de Schuirmann se encontró dentro del límite crítico de aceptación, con un valor de  $P < 0.05$  para los tres parámetros farmacocinéticos evaluados.

Se observó una variabilidad intrasujeto de 13.1057%, 10.1773% y 10.0483% para  $C_{max}$ ,  $ABC_{0-t}$  y  $ABC_{0-inf}$  respectivamente.

Dado que no se logró identificar diferencia significativa en cuanto a velocidad y cantidad de fármaco biodisponible del producto de prueba con respecto al producto de referencia. Se determina que el producto de prueba es **BIOEQUIVALENTE** con respecto al medicamento de referencia bajo los criterios establecidos en la NOM-177-SSA1-2013.

# MEDICAMENTO BIOEQUIVALENTE

## IBUPROFENO

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Canadian Health Protection Branch (HPB). Bioequivalence Requirements: Highly Variable Drugs and Highly Variable Drug Products: Issues and Options, 2003.
- Chow S. Desing and Analysis of Bioavailability and Bioequivalence Studies. Third Edition, Marcel Dekker, Inc, New York, 2009.
- Davies N. Clinical Pharmacokinetics of Ibuprofen. The First 30 Years. Clin Pharmacokinet 1998 Feb; 34 (2): 101-145
- European Medicines Agency (EMA), Committee for Medical Products for Human Use (CHMP). Guideline on bioanalytical method validation, 21 July 2011. EMA/CHMP/EWP/192217/2009.
- Food and Drug Administration (FDA), Guidance for Industry, Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Product, General Considerations, 2003.
- Food and Drug Administration (FDA), Guidance for Industry: E6 Good Clinical Practice: Consolidated Guidance, 1996.
- Food and Drug Administration (FDA), Guidance for Industry: Statistical approaches to establishing bioequivalence, 2001.
- Lacy C, Armstrong L, Naomi I. Drug Information Handbook 2009-2010 pgs 760-763
- Phoenix/WinNonlin® versión 6.3, Pharsight Corporation, USA.
- SAS® versión 9.2., SAS Institute.
- Schuurman DJ. A comparison of the two one-sided tests procedure and the power approach for assessing the equivalence of average bioavailability. J Pharmacokinet Biopharm, 1987, 15:6 657-80.
- Secretaría de Salud. Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-1998, que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los terceros autorizados que realicen las pruebas. Diario Oficial de la Federación, 7 de mayo de 1999.
- Secretaría de Salud. NORMA Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-2013, Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los Terceros Autorizados que realicen los estudios de biocomparabilidad. Requisitos a que deben sujetarse los Terceros Autorizados, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias que realicen las pruebas de biocomparabilidad. Diario Oficial de la Federación, 20 de setiembre de 2013.
- Steinijans VW, Diletti E. Statistical analysis of bioavailability studies. Eur J Clin Pharmacol, 1983, 24: 127-136.
- Steinijans VW, Hauschke D, Jonkman JHG. Controversies in bioequivalence studies. Clin Pharmacokin, 1992, 22:247-253.
- The GCC Guidelines for Bioequivalence, Version 2. Executive Board of the Health Minister's Council for GCC States. 2011.
- Westlake WJ. Response to Kirkwood TBL: Bioequivalence testing – A need to rethink. Biometrics 1981, 37:589-94.
- Westlake W.J. 1988. Bioavailability and Bioequivalence of Pharmaceutical Formulations. Biopharmaceutical Statistics for Drug Development, Peace, K. (ed), Marcel Dekker, Inc., pp. 329-352.

# La Santé

“Medicamentos **BIOEQUIVALENTES\***, igual de efectivos, igual de confiables”

 [www.lasanteca.com](http://www.lasanteca.com)

 [La Santé Centroamerica](#)

 [la\\_sante\\_centroamerica](#)

 **Pharmetique**  
LABS

Esta información es para uso exclusivo del cuerpo médico.

\*La Santé cuenta con estudios de bioequivalencia para una gran gama de medicamentos.