



UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

CALIDAD BIOFARMACÉUTICA DE COMPRIMIDOS GENÉRICOS DE
IBUPROFENO EN COMPARACIÓN CON EL MEDICAMENTO
INNOVADO

ROMERO ROMAN GENGIS SAID
BIOQUÍMICO FARMACÉUTICO

MACHALA
2023



UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

CALIDAD BIOFARMACÉUTICA DE COMPRIMIDOS GENÉRICOS
DE IBUPROFENO EN COMPARACIÓN CON EL MEDICAMENTO
INNOVADO

ROMERO ROMAN GENGIS SAID
BIOQUÍMICO FARMACÉUTICO

MACHALA
2023



UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

EXAMEN COMPLEXIVO

CALIDAD BIOFARMACÉUTICA DE COMPRIMIDOS GENÉRICOS DE
IBUPROFENO EN COMPARACIÓN CON EL MEDICAMENTO INNOVADO

ROMERO ROMAN GENGIS SAID
BIOQUÍMICO FARMACÉUTICO

DUTAN TORRES FAUSTO BALDEMAR

MACHALA, 01 DE MARZO DE 2023

MACHALA
01 de marzo de 2023

CALIDAD BIOFARMACÉUTICA DE COMPRIMIDOS GENÉRICOS DE IBUPROFENO EN COMPARACIÓN CON EL MEDICAMENTO INNOVADOR.

por Gengis Said Romero Roman

Fecha de entrega: 24-feb-2023 01:05p.m. (UTC-0500)

Identificador de la entrega: 2022181092

Nombre del archivo: ROMERO_ROMAN_GENGIS_SAID_PT-2022-2_2.docx (72.56K)

Total de palabras: 2723

Total de caracteres: 14614

CLÁUSULA DE CESIÓN DE DERECHO DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO DIGITAL INSTITUCIONAL

El que suscribe, ROMERO ROMAN GENGIS SAID, en calidad de autor del siguiente trabajo escrito titulado CALIDAD BIOFARMACÉUTICA DE COMPRIMIDOS GENÉRICOS DE IBUPROFENO EN COMPARACIÓN CON EL MEDICAMENTO INNOVADO, otorga a la Universidad Técnica de Machala, de forma gratuita y no exclusiva, los derechos de reproducción, distribución y comunicación pública de la obra, que constituye un trabajo de autoría propia, sobre la cual tiene potestad para otorgar los derechos contenidos en esta licencia.

El autor declara que el contenido que se publicará es de carácter académico y se enmarca en las disposiciones definidas por la Universidad Técnica de Machala.

Se autoriza a transformar la obra, únicamente cuando sea necesario, y a realizar las adaptaciones pertinentes para permitir su preservación, distribución y publicación en el Repositorio Digital Institucional de la Universidad Técnica de Machala.

El autor como garante de la autoría de la obra y en relación a la misma, declara que la universidad se encuentra libre de todo tipo de responsabilidad sobre el contenido de la obra y que asume la responsabilidad frente a cualquier reclamo o demanda por parte de terceros de manera exclusiva.

Aceptando esta licencia, se cede a la Universidad Técnica de Machala el derecho exclusivo de archivar, reproducir, convertir, comunicar y/o distribuir la obra mundialmente en formato electrónico y digital a través de su Repositorio Digital Institucional, siempre y cuando no se lo haga para obtener beneficio económico.

Machala, 01 de marzo de 2023



ROMERO ROMAN GENGIS SAID
0750271793

RESUMEN

El ibuprofeno es un AINE o medicamento antiinflamatorio no esteroideo que tiene efectos analgésicos, antiinflamatorios y antipiréticos, los cuales, son beneficiosos puesto que ayudan a combatir el dolor agudo y crónico en varios tejidos del cuerpo. Existen distintas presentaciones de ibuprofeno tanto de medicamentos genéricos como de marca, los mismos que son sometidos a varias pruebas para ver si son seguros y efectivos cuando se administran.

El objetivo del estudio fue analizar distintos artículos científicos sobre la calidad biofarmacéutica del ibuprofeno. Permitiendo así, evaluar parámetros como uniformidad de peso, dureza, friabilidad, disolución y estudios de biodisponibilidad; estos se dieron de manera *in vitro* mediante perfiles de disolución e *in vivo* analizando factores tales como, el tiempo máximo, constante de eliminación, concentración máxima y área bajo la curva.

Finalmente, los resultados obtenidos, logran determinar que la mayoría de las presentaciones de ibuprofeno revisadas, pueden ser consideradas equivalentes farmacéuticos siempre y cuando cumplan los parámetros de calidad biofarmacéutica.

Palabras clave: bioequivalencia, ibuprofeno, biodisponibilidad, calidad biofarmacéutica.

ABSTRACT

Ibuprofen is an NSAID or non-steroidal anti-inflammatory drug that has analgesic, anti-inflammatory and antipyretic effects, which are beneficial since they help combat acute and chronic pain in various tissues of the body. Various administrations, both generic and brand name, are sold and tested, which are subjected to various tests to see if they are safe and effective when administered.

The objective of the study was to analyze different scientific articles analyzing the biopharmaceutical quality of ibuprofen. Thus, allowing to evaluate parameters such as weight uniformity, hardness, friability, dissolution and bioavailability studies; these were given in vitro by means of dissolution profiles and in vivo by analyzing factors such as maximum time, elimination constant, maximum concentration and area under the reference curve.

Finally, the results obtained, manage to determine that most of the revised ibuprofen presentations do comply with the biopharmaceutical quality parameters, therefore, it is concluded that they are therapeutic equivalents.

Keywords: Ibuprofen, bioequivalence, bioavailability, generic drug, biopharmaceutical quality.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	6
1.1. Pregunta por resolver	6
1.2. Objetivo general	6
2. DESARROLLO	7
2.1. Ibuprofeno	7
2.1.1. Farmacocinética del ibuprofeno	7
2.1.2. Mecanismo de acción	7
2.2. Medicamento genérico	7
2.3. Bioequivalencia	8
2.4. Principios de la bioequivalencia	8
2.5. Bioexención	8
2.6. Sistema de Clasificación Biofarmacéutico (SCB)	8
2.7. Pruebas de disolución como sustituto de los estudios de bioequivalencia	9
2.8. Factor de similitud	9
2.9. Control de calidad de comprimidos	10
2.9.1. Friabilidad	10
2.9.2. Uniformidad de contenido	10
2.9.3. Dureza	10
2.9.4. Prueba de disolución	10
2.9.5. Tiempo de Desintegración	10
2.10. Análisis de los artículos científicos y manuscritos publicados	11
3. CONCLUSIÓN	15

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Prueba de disolución del Ibuprofeno	12
Tabla 2. Prueba de disolución del Ibuprofeno	13
Tabla 3. Evaluación de parámetros farmacocinéticos del ibuprofeno	15

1. INTRODUCCIÓN

El ibuprofeno es considerado uno del antiinflamatorio no esteroideo más conocido a nivel mundial.¹ Tiene actividades antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas, además, sirve para reducir la artritis, la fiebre, el dolor o inflamación.² Debido a que los medicamentos que contienen ibuprofeno se distribuyen ampliamente, pueden ser adquiridos incluso sin receta médica. Entonces, como un medicamento de venta libre, la población usa este medicamento en todas las formas y concentraciones disponibles.³

La industria farmacéutica ha optado por desarrollar nuevas tecnologías que brinden a los pacientes mayor comodidad y seguridad en el consumo del producto, encontrando de esta forma, nuevas presentaciones de ibuprofeno con diferentes marcas comerciales en el mercado, en especial presentadas en formas farmacéuticas de cápsulas blandas.

Estas nuevas presentaciones aparentemente muestran mejores resultados en términos de rapidez, acción y respuesta al tratamiento. Por lo que es importante realizar un estudio de bioequivalencia, garantizando así la intercambiabilidad entre medicamentos genéricos e innovadores teniendo presente la eficacia, seguridad y su calidad.⁴

Aun así, se puede llegar a plantear ciertas incertidumbres en cuanto a la concentración, dosificación o patología en donde son utilizadas estas nuevas presentaciones. Por lo tanto, este trabajo de revisión bibliográfica se enfocará en la revisión bibliografía que permita determinar la calidad biofarmacéutica de comprimidos genéricos de ibuprofeno en comparación con el innovador, entendiendo de esta manera el incremento de estas nuevas presentaciones en el mercado y su cumplimiento en cuanto a las normativas regulatorias del país que refiere.

1.1. **Pregunta por resolver**

¿Existen estudios de bioequivalencia de comprimidos de ibuprofeno en el Ecuador?

1.2. **Objetivo general**

Determinar la calidad biofarmacéutica de comprimidos de ibuprofeno genéricos en comparación con su innovador mediante una revisión bibliográfica para la demostración de su bioequivalencia farmacéutica.

2. DESARROLLO

2.1. Ibuprofeno

El ibuprofeno forma parte del subgrupo de los derivados del ácido propiónico, es un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE) con propiedades analgésicas, antiinflamatorias y antipiréticas. Existe un amplio rango de dosis terapéuticas para adultos (dosis mínima 400-1200 mg al día, dosis máxima 2400-3200 mg al día).⁵

2.1.1. Farmacocinética del ibuprofeno

Tiene la capacidad de absorberse rápidamente a través del tracto gastrointestinal, la concentración en la sangre alcanza su valor máximo entre 1-2 horas, todo esto después de la administración. Así mismo, su vida media de eliminación se encuentra entre las 2 horas aproximadamente. Se une estrechamente a las proteínas plasmáticas y se metaboliza directamente en el hígado para formar dos metabolitos inactivos y se excreta por los riñones junto con ibuprofeno en su forma original o metabolitos combinados, lo que asegura una excreción renal rápida y completa.¹

2.1.2. Mecanismo de acción

Sobresale como un medicamento efectivo en el tratamiento de diversas enfermedades como migraña, dolor de cabeza, dolor de muelas, dismenorrea, mialgia, neuralgia, fiebre, cólico renal, artritis inflamatoria y dolor postoperatorio. La investigación en curso está encontrando nuevos usos, por ejemplo, como parte del tratamiento del acné y para reducir el riesgo de enfermedad de Parkinson o Alzheimer en las personas que lo usan.⁶

2.2. Medicamento genérico

De acuerdo con las regulaciones de la Unión Europea (UE), los medicamentos genéricos se definen como medicamentos que tienen la misma composición cualitativa y cuantitativa del ingrediente activo, la misma forma de dosificación y bioequivalencia que el medicamento. Las referencias están certificadas por los medios apropiados. Evidencia de estudios de biodisponibilidad.⁷

2.3. Bioequivalencia

Demostrar la bioequivalencia de los medicamentos genéricos es un pilar fundamental de la comercialización de medicamentos genéricos, ya que dos formulaciones que contienen el mismo ingrediente activo muestran un comportamiento farmacocinético similar, por lo que no existe riesgo de errores de prescripción y similares, tanto para equivalente como alternativas farmacéuticas.⁸

2.4. Principios de la bioequivalencia

Carrillo Norte (2012)⁸ enumera los siguientes principios:

- Existe bioequivalencia cuando tienen una biodisponibilidad farmacocinética equivalente en condiciones experimentales.
- Cuando se produce la bioequivalencia farmacocinética, es decir, la velocidad y la cantidad a la que se absorbe un principio activo y llega a su sitio de acción, también se produce la equivalencia farmacodinámica, lo que da como resultado una eficacia y seguridad equivalentes en las formas de dosificación.
- Crear un silogismo para determinar que los dos medicamentos son farmacocinética y terapéuticamente bioequivalentes.

2.5. Bioexención

Ofrece el potencial de reemplazar las pruebas in vivo con pruebas in vitro si el medicamento cumple con ciertos criterios y se suministra en una forma de dosificación sólida de liberación inmediata. Esta opción brinda una manera fácil de completar el proceso de registro sanitario y contribuye al entorno regulatorio para garantizar la seguridad, calidad y eficacia de los medicamentos a un bajo costo.⁹

2.6. Sistema de Clasificación Biofarmacéutico (SCB)

El sistema se basa en el análisis de absorción y clasifica los fármacos según factores como la solubilidad y la permeabilidad intestinal. Por lo tanto, será posible determinar si las pruebas de disolución in vitro pueden reemplazar las pruebas in vivo. El SCB divide los fármacos en cuatro clases:

Clase 1	Solubilidad alta - Permeabilidad alta
Clase 2	Solubilidad baja - Permeabilidad alta
Clase 3	Solubilidad alta - Permeabilidad baja
Clase 4	Solubilidad baja - Permeabilidad baja

Fuente: ¹⁰

2.7. Pruebas de disolución como sustituto de los estudios de bioequivalencia

Una prueba de solubilidad es una prueba fisicoquímica que determina la cantidad de fármaco disuelto por unidad de tiempo en condiciones estándar de separación sólido-líquido, temperatura y composición del solvente. En segundo lugar, es un indicador de la estabilidad del fármaco y predice la biodisponibilidad y bioequivalencia de productos sólidos orales in vitro. La comparación de los perfiles de resolución se puede realizar utilizando métodos independientes del modelo o dependientes del modelo.¹¹

2.8. Factor de similitud

Este es un enfoque simple independiente del modelo, ya que permite el cálculo del factor de similitud f_2 propuesto por Moore y Flanner.¹² Este factor se calcula a partir de la media de las configuraciones de fusión en cada punto de tiempo:

Gráfica 1. Fórmula del factor de similitud

$$f_2 = 50 \times \log \left\{ \left[1 + \left(\frac{1}{n} \right) \sum_{t=1}^n (R_t - P_t) \right]^{-0.5} \times 100 \right\}$$

Donde:

n = número de muestras

R_t = solubilidad media del fármaco de referencia en el tiempo t

Pt = solubilidad media del fármaco probado en el tiempo t

Los valores de f_2 van de 0 a 100. Si el valor es igual o superior a 50, se considera que el producto corresponde al factor de similitud asociado al producto de referencia.

2.9. Control de calidad de comprimidos

2.9.1. Friabilidad

La prueba evalúa la resistencia de la tableta al impacto y la abrasión utilizando un dispositivo llamado friabilidad, que se describe en USP 42, 2019 (Farmacopea de los Estados Unidos). El límite de aceptación no supera el 1%.¹³

2.9.2. Uniformidad de contenido

La prueba se lleva a cabo cuantificando los ingredientes activos de 20 medicamentos para verificar si las diferencias de contenido individuales están dentro de los límites permisibles especificados.¹³

2.9.3. Dureza

Esta prueba ayuda a calcular la fuerza necesaria para romperlo y ver si se mantiene en las etapas de embalaje y envío. El procedimiento se lleva a cabo en una prueba de dureza con un valor aceptable de no menos de 4 kgf.¹³

2.9.4. Prueba de disolución

Este estudio evalúa la capacidad de una forma de dosificación sólida de un ingrediente farmacéutico activo para disolverse en un medio definido bajo condiciones de laboratorio controladas. Esta prueba se considera muy importante porque proporciona información sobre la biodisponibilidad de los medicamentos.¹³

2.9.5. Tiempo de Desintegración

Esta prueba evalúa si una tableta se descompone en pequeñas partículas después de estar sumergida en un medio líquido durante un período de tiempo. Para tabletas sin recubrimiento, el límite aceptable es de 30 minutos o menos.¹³

2.10. Análisis de los artículos científicos y manuscritos publicados

En un estudio realizado por Medina J., y demás, en el año 2015 en ciudad de México, se estudió dos comprimidos de Motrin grageas de 400 mg y 600 mg, determinando así que en el Aparato 2 USP únicamente el medicamento que cumple con el criterio de bioexención establecido (85 % en 30 min o menos) es en la concentración de 400 mg. En cambio, con el mismo aparato y fármaco, pero a una concentración de 600 mg, no se alcanzó este porcentaje en el tiempo especificado, y con el aparato 4 USP, ninguna de las sustancias cumplió con los criterios anteriores.³

De la Cruz A., en el año 2021 en Ecuador, cita a el estudio realizado por Matriz G. et al., en el año 2017 en Colombia, en el cual, se evaluó la calidad de un producto de ibuprofeno, tabletas de 400 mg, donde se determinaron parámetros físicos y químicos, por ejemplo, dureza, la uniformidad del peso, el tiempo de desintegración, la prueba de evaluación del ingrediente activo, se determinaron de acuerdo con el estándar USP 39, obteniéndose un resultado bioequivalente al producto.¹⁴

En un estudio realizado por Salirrosas D., en el año 2017 en Trujillo – Perú, analizó dos multifuentes de comprimidos de ibuprofeno de 600 mg en comparación a un medicamento de referencia, se realizaron los perfiles de disolución en tres pH de 1,2, 4,5 y 6,8 en un medio de disolución convencional y otro donde se utilizó lauril sulfato de sodio al 1%. Se determinó el factor de similitud (f_2), donde se observó que en los pH 4,5 y 6,8 en ambos medios de disolución se obtuvo una disolución completa a los 60 minutos (100%), mientras que en el pH 1,2 no se obtuvieron los resultados esperados.¹⁵

En otro estudio realizado por Matiz G et al., en el año 2017 en Cartagena – Colombia, se analizó 9 comprimidos de Ibuprofeno de 400 mg, las cuales se utilizaron al azar, identificándose desde la A hasta la J, esto en comparación a un medicamento de referencia. Se realizaron los perfiles de disolución en un pH de 7,2 en un medio de disolución en donde se utilizó 900 mL de buffer de fosfato. Se determinó el factor de similitud (F_2), donde se determinó que en el multifuente D, E, H, se obtuvo una disolución completa a los 60 minutos, mientras que en los demás multifuentes no se obtuvieron los resultados esperados. De la misma manera, se realizó los ensayos físicos correspondientes a este tipo de presentaciones, tal como se describe en la sección correspondiente de la USP 39 (Farmacopea americana).¹⁶

En un estudio realizado por Moreno M et al., en el año 2017 en Cataluña – Barcelona, se estudió 4 comprimidos de ibuprofeno de 400 mg. Se determinó su bioequivalencia mediante parámetros farmacocinéticos, tales como la AUC, la concentración máxima (C_{máx}) y el T_{máx}, derivados de datos experimentales, el tiempo de vida media derivado del cálculo $\ln(2) / k_e$; y la constante de eliminación (k_e). El área bajo la curva (AUC) y C_{max} fueron los parámetros más determinantes en este estudio de bioequivalencia.¹⁷

Al-Dalen et al., realizaron un estudio en Bagdad, Irak, en 2020 para determinar la biodisponibilidad en dos presentaciones de 400 mg de tabletas de ibuprofeno en 20 sujetos sanos. Los parámetros farmacocinéticos evaluados fueron el área bajo la curva (AUC), la concentración máxima (C_{max}), el tiempo hasta la concentración máxima (T_{max}) y la vida media (t_{1/2}), no se encontraron diferencias significativas entre sus valores.¹⁸

En una investigación realizada Bendezú M., y colaboradores, en el año 2021, en la Universidad Nacional San Luis Gonzaga, Ica – Perú, analizaron el perfil de disolución de comprimidos de ibuprofeno 800 mg, en medios de disolución con lauril sulfato de sodio 1%, donde en medio de pH 4,5 y 6,8 los comprimidos tuvieron excelente disolución, en cambio, en pH 1,2 no tuvieron buena disolución, tardando incluso más de 60 minutos para que se disuelva el 85% del principio activo. Concluyendo que influencia de la actividad de hidrógeno en la solubilidad del ibuprofeno afecta el proceso de disolución.¹⁹

2.11. Tabla de resultados

Tabla 1. Prueba de disolución del Ibuprofeno

Autor	Fármaco	Multifuentes	Ensayo	Resultado	Parámetro
G. Matiz	Ibuprofeno	A	Peso	646,5	Var. 5%
			Dureza	8,0	7 – 14
			Desintegración	2,50	> 15 min
			Disolución	97,33	> 85%
E. Rodríguez	tabletas				
M. Osorio., 2017	400 mg				
		B	Peso	615,2	Var. 5%
			Dureza	7,2	7 – 14
			Desintegración	2,45	> 15 min
			Disolución	92,71	> 85%
		C	Peso	620,9	Var. 5%
			Dureza	10,7	7 – 14
			Desintegración	5,13	> 15 min

			Disolución	96,98	> 85%
		D	Peso	643,5	Var. 5%
			Dureza	7,3	7 – 14
			Desintegración	1,14	> 15 min
			Disolución	93,34	> 85%
		E	Peso	667,1	Var. 5%
			Dureza	9,1	7 – 14
			Desintegración	2,44	> 15 min
			Disolución	96,57	> 85%
Matiz-Melo, Germán y colaboradores.	Ibuprofeno tabletas 100 mg	A	Peso	Cumple	Var. 5%
			Dureza	8-14,4	7 – 14
			Desintegración	1,73-30,9	> 15 min
			Disolución	-	> 85%

Tabla 2. Prueba de disolución del Ibuprofeno

Autor	Fármaco	Resultado	Parámetro
Salirrosas D., 2017	Ibuprofeno tabletas 600 mg	Multifuentes A pH 1,2 = 69 pH 4,5 = 60 pH 6,8 = similar	50 - 100
		Multifuentes B pH 1,2 = 50 pH 4,5 = 49 pH 6,8 = similar	
Medina J y demás., 2015	Motrin (ibuprofeno) grageas 400 mg	Aparato 2 USP pH 6,8 = 85 % en 30 minutos	50 - 100
	Motrin (ibuprofeno) grageas 600 mg	Aparato 4 USP pH 6,8 = No cumple	
		Aparato 2 USP pH 6,8 = No cumple	
		Aparato 4 USP pH 6,8 = No cumple	
Bendezú M., y colaboradores, 2021	Ibuprofeno tabletas 300 mg	pH 4,5 y 6,8 medio convencional y con LSS 1% Si Cumple	> 85% disuelto a los 30 minutos

		pH 1,2 medio convencional y con LSS 1% Si Cumple	> 85% disuelto a los 15 minutos no se realiza Cálculo de f1 ni de f2
G. Matiz, E. Rodríguez M. Osorio., 2017	Ibuprofeno tabletas 400 mg	Multifuentes A pH 7,2 = 49,05 No cumple Multifuentes B pH 7,2 = 47,42 No cumple Multifuentes C pH 7,2 = 39,85 No cumple Multifuentes D pH 7,2 = 61,88 Si cumple Multifuentes E pH 7,2 = 63,12 Si cumple Multifuentes F pH 7,2 = referencia Multifuentes G pH 7,2 = 17,30 No cumple Multifuentes H pH 7,2 = 55,90 Si cumple Multifuentes I pH 7,2 = 26,73 No cumple Multifuentes J pH 7,2 = 22,72 No cumple	50 - 100

Tabla 3. Evaluación de parámetros farmacocinéticos del ibuprofeno

Autor	Fármaco	Producto	Parámetros Farmacocinéticos					Cumple
			Cmax	Tmax	T 1/2	AUC	Ke	
Moreno M., 2017	Ibuprofeno tabletas 400 mg	Prueba A	10.9	2.56	1.72	74,5	0.40	SI
		Referencia	12.1	1.73	1.89	61,00	0.37	
		Prueba B	25.6	0.75	1.99	93,9	0.35	NO
		Referencia	13.9	1.74	2.37	75,90	0,29	
		Prueba C	15.4	1.86	1.92	81,1	0.36	NO
		Referencia	24,90	0,82	1,66	83,30	0,42	
		Prueba D	16.8	2.85	2.29	124	0.30	SI
		Referencia	19,7	0,78	3,05	101	0,23	
De la Cruz A., 2021	Ibuprofeno tabletas 400 mg	Test	43,62	1,55	2,47	150,74	-	SI
		Referencia	42,21	1,62	2,21	120,86		

El parámetro de bioequivalencia *in vivo* es de 0.8 – 1.25

3. CONCLUSIÓN

A través de los estudios bibliográficos presentados se determinó la calidad biofarmacéutica de las tabletas de ibuprofeno en relación con el fármaco innovador que cumplía con los parámetros de control de calidad farmacéutica. Los estudios de solubilidad han mostrado resultados en el rango de la farmacopea, especialmente a pH 1,2, 6.8 y más a menudo pH 7.2. Diferentes medios de disolución conducen a una mejor liberación del ingrediente activo. Finalmente, la mayoría de los medicamentos son farmacológica y terapéuticamente equivalentes, ya que los parámetros farmacocinéticos evaluados en los distintos trabajos no difieren significativamente de los de referencia y se encontraban dentro de los parámetros de biodisponibilidad relativa de extensión y velocidad. Cumpliendo así en su mayoría con todos los estándares de bioequivalencia.

BIBLIOGRAFÍA:

- (1) Acevedo, M. D. R. B.; Anchante, D. L. L.; Jhong, J. J. A. P.; Centeno, J. F. P. Perfil de Disolución de Comprimidos de Ibuprofeno Con Problemas de Bioequivalencia En Medio Biorelevante Formado Por Lauril Sulfato Sódico/ Perfil de Dissolução Dos Comprimidos de Ibuprofeno Com Problemas de Bioequivalência Em Meio Biorelevante Formado Por Lauril Sulfato de Sódio. *Brazilian Journal of Health Review* **2021**, 4 (3), 10662–10675. <https://doi.org/10.34119/bjhrv4n3-085>.
- (2) Al-Talla, Z. A.; Akrawi, S. H.; Tolley, L. T.; Sioud, S. H.; Zaater, M. F.; Emwas, A. H. M. Bioequivalence Assessment of Two Formulations of Ibuprofen. *Drug Des Devel Ther* **2011**, 5. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S24504>.
- (3) Medina López, J. R.; García Lugo, C. A.; Hurtado y de la Peña, M.; Domínguez-Ramírez, A. M. Estudio de Liberación in Vitro de Ibuprofeno En Grageas: Influencia de La Dosis y El Aparato de Disolución. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas* **2015**, 46 (2).
- (4) Laosa, O.; Guerra, P.; Mosquera, B.; Frías, J. Estudios De Bioequivalencia: La Necesidad De Establecer La Fiabilidad De Los Medicamentos Genéricos. *Rev Peru Med Exp Salud Pública* **2009**, 26 (4).
- (5) Bejarano, P. F. Ibuprofeno y Analgesia. *Ibuprofeno y analgesia* **2016**, 1.
- (6) Barrios, L.; Correa, A.; Gomendio, S.; Machado, A. Ibuprofeno: ¿fármaco seguro? *SALUD MILITAR* **2019**, 38 (1). <https://doi.org/10.35954/sm2019.38.1.5>.
- (7) Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001. *Pharmaceuticals, Policy and Law* **2009**, 11 (4). <https://doi.org/10.3233/ppl-2009-0234>.
- (8) Carrillo Norte, J. A.; Salvador Postigo Mota, S. Medicamentos Genéricos. Contener El Gasto Farmacéutico Pero Con Garantías de Calidad. *Rev Enferm* **2012**, 35 (2).
- (9) Baena, Y.; Ponce D'león, L. F. Importancia y Fundamentación Del Sistema de Clasificación Biofarmacéutico, Como Base de La Exención de Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in Vivo. *Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm* **2008**, 37 (1).
- (10) Amidon, G. L.; Lennernäs, H.; Shah, V. P.; Crison, J. R. A Theoretical Basis for a Biopharmaceutic Drug Classification: The Correlation of in Vitro Drug Product Dissolution and in Vivo Bioavailability. *Pharmaceutical Research: An Official Journal of the American Association of Pharmaceutical Scientists* **1995**, 12 (3). <https://doi.org/10.1023/A:1016212804288>.

- (11) Jung Cook, H.; de Anda Jáuregui, G.; Rubio Carrasco, K.; Mayet Cruz, L. Comparación de Perfiles de Disolución. Impacto de Los Criterios de Diferentes Agencias Regulatorias En El Cálculo de F2. *Revista Mexicana de Ciencias Farmaceuticas* **2012**, 43 (3).
- (12) Flanner, H.; Moore, J. W. Mathematical Comparison of Curves with an Emphasis on In-Vitro Dissolution Profiles. *Pharmaceutical Technology* **1996**, 20.
- (13) Macias, Abel.; Suárez, Genésis. ESTUDIO DE LOS PARÁMETROS DE CALIDAD DE LAS TABLETAS DE CIPROFLOXACINA 500 mg GENÉRICOS, ELABORADAS POR DOS LABORATORIOS FARMACÉUTICOS DEL ECUADOR Y SU COMPARACIÓN CON EL PRODUCTO INNOVADOR. 2017.
- (14) La, D. E.; Chulde, C.; Paul, A.; Farmacéutico, B. *ESTUDIO COMPARATIVO DE LA CALIDAD BIOFARMACÉUTICA DE MEDICAMENTOS ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDES GENÉRICOS CON EL INNOVADOR*. 2021.
- (15) Salirrosas D. "EQUIVALENCIA DE LOS PERFILES DE DISOLUCIÓN DE IBUPROFENO EN TABLETAS DE 600 mg DE LIBERACIÓN INMEDIATA DE REFERENCIA Y MULTIFUENTES DEL MERCADO NACIONAL; 2017.
- (16) Matiz-Melo, G. E.; Rodríguez-Cavallo, E.; Osorio, M. del R. Estudio Comparativo de La Calidad Biofarmacéutica de Marcas Comerciales y Multifuente de Tabletas de Ibuprofeno En El Mercado Colombiano. *Revista Colombiana de Ciencias Químico-Farmacéuticas* **2017**, 46 (1). <https://doi.org/10.15446/rcciquifa.v46n1.67291>.
- (17) Rivas, M. M.; Trullás, M.; Ferran, L.; Castilla, B. *Bioequivalencias: Análisis Estadístico Del Ibuprofeno*; 2017.
- (18) Al-Dalaen, S. M. I.; Hamad, A. W. R.; AL-Hujran, T. A.; Al-Btoush, H. A.; Al-Halaseh, L.; Magharbeh, M. K.; Al-Jawabri, N. A.; Al-Kasasbeh, I. A.; Abid, F. M. Bioavailability and Bioequivalence of Two Oral Single Dose of Ibuprofen 400 Mg to Healthy Volunteers. *Biomedical and Pharmacology Journal* **2021**, 14 (1). <https://doi.org/10.13005/bpj/2143>.
- (19) Acevedo, M. D. R. B.; Anchante, D. L. L.; Jhong, J. J. A. P.; Centeno, J. F. P. Perfil de Disolucion de Comprimidos de Ibuprofeno Con Problemas de Bioequivalencia En Medio Biorelevante Formado Por Lauril Sulfato Sódico/ Perfil de Dissolução Dos Comprimidos de Ibuprofeno Com Problemas de Bioequivalência Em Meio Biorelevante Formado Por Lauril Sulfato de Sódio. *Brazilian Journal of Health Review* **2021**, 4 (3), 10662–10675. <https://doi.org/10.34119/bjhrv4n3-085>.

