



UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

**Calidad biofarmacéutica de comprimidos genéricos de ibuprofeno 400 mg
en relación al medicamento de referencia**

**BENAVIDES ROGEL TANIA LISSETH
BIOQUIMICA FARMACEUTICA**

**FAJARDO REYES MARCELO HERNAN
BIOQUIMICO FARMACEUTICO**

**MACHALA
2023**



UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

**Calidad biofarmacéutica de comprimidos genéricos de ibuprofeno
400 mg en relación al medicamento de referencia**

**BENAVIDES ROGEL TANIA LISSETH
BIOQUIMICA FARMACEUTICA**

**FAJARDO REYES MARCELO HERNAN
BIOQUIMICO FARMACEUTICO**

**MACHALA
2023**



UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

TRABAJOS EXPERIMENTALES

**Calidad biofarmacéutica de comprimidos genéricos de ibuprofeno
400 mg en relación al medicamento de referencia**

**BENAVIDES ROGEL TANIA LISSETH
BIOQUIMICA FARMACEUTICA**

**FAJARDO REYES MARCELO HERNAN
BIOQUIMICO FARMACEUTICO**

FLORES ACOSTA ALEX RODRIGO

**MACHALA
2023**

Calidad biofarmacéutica de comprimidos genéricos de ibuprofeno 400 mg en relación al medicamento de referencia

por Tania Lisseth Benavides Rogel; Marcelo Hernan Fajardo Reyes

Fecha de entrega: 01-mar-2024 02:27p.m. (UTC-0500)

Identificador de la entrega: 2309100618

Nombre del archivo: ca_de_comprimidos_gen_ricos_de_ibuprofeno_400_mg_erencia.-1.docx (106.96K)

Total de palabras: 9188

Total de caracteres: 49927

Calidad biofarmacéutica de comprimidos genéricos de ibuprofeno 400 mg en relación al medicamento de referencia

INFORME DE ORIGINALIDAD

5%

INDICE DE SIMILITUD

5%

FUENTES DE INTERNET

1%

PUBLICACIONES

1%

TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

FUENTES PRIMARIAS

1	repositorio.uladech.edu.pe Fuente de Internet	1%
2	www.laboratorioslife.com Fuente de Internet	<1%
3	bibdigital.epn.edu.ec Fuente de Internet	<1%
4	pesquisa.bvsalud.org Fuente de Internet	<1%
5	vsip.info Fuente de Internet	<1%
6	www.coursehero.com Fuente de Internet	<1%
7	www.congresogenericos.com.ar Fuente de Internet	<1%
8	wp-es.wikideck.com Fuente de Internet	<1%
9	killkana.ucacue.edu.ec Fuente de Internet	<1%

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

Los que suscriben, BENAVIDES ROGEL TANIA LISSETH y FAJARDO REYES MARCELO HERNAN, en calidad de autores del siguiente trabajo escrito titulado Calidad biofarmacéutica de comprimidos genéricos de ibuprofeno 400 mg en relación al medicamento de referencia, otorgan 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 tienen potestad para otorgar los derechos contenidos en esta licencia.

Los autores declaran 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.

Los autores como garantes de la autoría de la obra y en relación a la misma, declaran que la universidad se encuentra libre de todo tipo de responsabilidad sobre el contenido de la obra y que asumen 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.



BENAVIDES ROGEL TANIA LISSETH

0706455227



FAJARDO REYES MARCELO HERNAN

0707054912

DEDICATORIA

Este presente trabajo de titulación quiero dedicárselo en primer lugar a Dios por estar presente en mis días y constantemente mantenerme firme y permitirme cumplir cada una de mis metas, ser el único que me ayudado en mis momentos decadentes y no rendirme, dándome un motivo más por el cual seguir luchando y esforzándome en este caminar. Como segundo y muy importante en mi vida quiero dedicar este trabajo a mi señora madre por ser el motor que guía mi sendero y me da ánimos de seguir con mis sueños y participar con su ayuda mutua y su amor demostrado.

A mi papá Marco y Mi hermana Paola en homenaje póstumo

Tania Lisseth Benavides Rogel

Este trabajo de titulación, se lo dedico a Dios, quien ha sido la fuente de luz y guía en cada paso de mi vida. A mi madre, un pilar de amor y fortaleza, por su sacrificio, su apoyo inquebrantable y sus innumerables actos de bondad. A mi querida hermana, compañera de risas y confidente, por su constante aliento y por estar siempre a mi lado en cada aventura de la vida. A toda mi familia, quienes han compartido conmigo risas, lágrimas y momentos inolvidables. No puedo pasar por alto a todas las personas que, a lo largo de mi vida, han sido maestros, mentores y guías. Su influencia ha dejado una huella indeleble en mi corazón y en mi camino hacia el crecimiento y la realización personal.

Con amor y gratitud infinita,

Marcelo Hernán Fajardo Reyes

AGRADECIMIENTOS

En este momento trascendental de mi vida, quiero elevar mi corazón lleno de gratitud y humildad hacia Ti mi querido Dios, no puedo más que reconocer que este logro significativo no habría sido posible sin tu guía divina y tu amor inquebrantable. Hoy, al culminar este importante capítulo de mi vida académica, deseo expresar mi más profundo agradecimiento a mis padres su apoyo incondicional ha sido la piedra angular que ha sostenido cada paso de este emocionante viaje de la tesis en cada desafío, encontré fortaleza en sus palabras alentadoras y consuelo en su presencia constante.

A mis amigos Jenifer Ángel, Mishel Luna, Mayli Orozco, José Neira, Wagner deseo expresar mi profundo agradecimiento vuestra amistad ha sido un faro de luz y alegría cada uno de ustedes ha dejado una huella única, contribuyendo con inspiración y apoyo, convirtiendo esta tesis en una experiencia compartida y hermosa. Este logro lleva la esencia de nuestra amistad, y agradezco sinceramente por ser parte integral de este emocionante viaje.

Quiero dedicar unas palabras especiales a dos personas fundamentales en este viaje: Brayan Rodríguez y Aimé Villacis vuestra amistad ha sido más que un apoyo; ha sido un pilar esencial que ha sostenido cada paso en los momentos de desafío, vuestra presencia ha sido la motivación que necesitaba. Cada conversación, risa compartida y gesto de apoyo ha añadido un valor inigualable a este proceso. Vuestra influencia ha marcado no solo mi camino académico, sino también mi crecimiento personal.

Tania Lisseth Benavides Rogel

Agradezco a Dios por su infinita sabiduría y guía divina en cada paso de mi camino. A mi madre, mi hermana y mi familia, por su amor y apoyo que me han dado fuerzas para alcanzar este logro. A los estimados docentes, por su dedicación, orientación y valiosos aportes que han enriquecido mi formación académica y personal. A todas las personas que han sido parte de mi vida y han contribuido en mi crecimiento, les agradezco de corazón por su apoyo, consejos y enseñanzas que han sido fundamentales en este camino hacia la realización de mi tesis.

Este logro no solo es mío, sino de todos aquellos que han sido parte de mi viaje. ¡Gracias por ser parte de este hermoso capítulo en mi vida!

Marcelo Hernán Fajardo Reyes

RESUMEN

El objetivo general de este estudio fue evaluar aspectos biofarmacéuticos de los comprimidos genéricos de ibuprofeno 400 mg en comparación con su medicamento de referencia, mediante parámetros de calidad para demostrar su bioequivalencia farmacéutica. La investigación se enmarcó en un estudio observacional, descriptivo y correlacional, sin intervenir en la administración ni el proceso de fabricación de los medicamentos. La población de estudio consistió en comprimidos de ibuprofeno adquiridos en la ciudad de Machala, mientras que la muestra incluyó tres genéricos de diferentes marcas y un medicamento de referencia. Los métodos de procesamiento incluyeron la evaluación de características organolépticas, peso promedio, friabilidad, dureza, desintegración, valoración y perfil de disolución de los comprimidos. Se utilizó Microsoft Excel 2021 y el software Jamovi 2.4.14.0 para comparar las variables medidas y detectar diferencias significativas entre los grupos. Los resultados mostraron uniformidad en las características sensoriales de los comprimidos, pero variaciones significativas en parámetros fisicoquímicos entre las marcas evaluadas. Los perfiles de disolución también presentaron variaciones importantes, lo que puede influir en la biodisponibilidad y eficacia terapéutica de los medicamentos. En conclusión, algunas marcas evaluadas cumplen con los rangos aceptables, y en cuanto a bioequivalencia solo una marca genérica es bioequivalente al medicamento de referencia, es importante el monitoreo continuo de los parámetros de calidad para garantizar la consistencia y seguridad de los productos farmacéuticos.

Palabras claves: bioequivalencia farmacéutica, comprimidos genéricos, ibuprofeno, medicamento de referencia, calidad.

ABSTRACT

The overall objective of this study was to evaluate biopharmaceutical aspects of generic ibuprofen tablets 400 mg compared to their reference drug, using quality parameters to demonstrate their pharmaceutical bioequivalence. The research was framed in an observational, descriptive and correlational study, without intervening in the administration or manufacturing process of the drugs. The study population consisted of ibuprofen tablets purchased in the city of Machala, while the sample included three generics of different brands and one reference drug. Processing methods included evaluation of organoleptic characteristics, average weight, friability, hardness, disintegration, titration and dissolution profile of the tablets. Microsoft Excel 2021 and Jamovi 2.4.14.0 software were used to compare the measured variables and detect significant differences between the groups. The results showed uniformity in the sensory characteristics of the tablets, but significant variations in physicochemical parameters between the brands evaluated. Dissolution profiles also showed significant variations, which may influence the bioavailability and therapeutic efficacy of the drugs. In conclusion, some evaluated brands meet the acceptable ranges, and in terms of bioequivalence only a generic brand is bioequivalent to the reference drug, continuous monitoring of quality parameters is important to ensure the consistency and safety of pharmaceutical products.

Keywords: pharmaceutical bioequivalence, generic tablets, ibuprofen, reference drug, quality.

INDICE

INTRODUCCIÓN	1
1. MARCO TEÓRICO	3
1.1 Biofarmacia.....	3
1.2 Bioequivalencia	3
1.3 Ibuprofeno.....	5
1.4 Perfil farmacológico y terapéutico del ibuprofeno.....	6
1.4.1 Absorción:.....	7
1.4.2 Efecto de los alimentos:	7
1.4.3 Unión a proteínas:	7
1.4.4 Vida media de eliminación:	7
1.4.5 Bajo potencial tóxico:	7
1.5 Calidad farmacéutica.....	7
1.6 Medicamentos genéricos vs. medicamentos innovadores.....	8
1.7 Estudios biofarmacéuticos de comprimidos	9
2. METODOLOGÍA	12
2.1 Tipo de investigación.....	12
2.2 Población y muestra.....	12
2.3 Métodos y técnicas de procesamiento.....	12
2.3.1 Aspectos generales de los medicamentos estudiados.	12
2.3.2 Características Organolépticas.....	13
2.3.3 Peso promedio.	13
2.3.4 Friabilidad.....	13
2.3.5 Dureza.	13
2.3.6 Valoración.....	14
2.3.7 Desintegración.....	14
2.3.8 Perfil de disolución	15
2.4 Análisis estadístico	16
3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	17

3.1 Características organolépticas.....	17
3.2 Parámetros fisicoquímicos	18
3.3 Valoración.....	20
3.4 Perfil de Disolución.....	22
3.5 Bioequivalencia	25
4. CONCLUSIONES.....	27
5. RECOMENDACIONES	28
BIBLIOGRAFÍA.....	29
ANEXOS.....	35

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1 Información de los medicamentos analizados (comprimidos de ibuprofeno 400 mg).....	12
Tabla 2 Preparación de estándares para curva de calibración.....	14
Tabla 3 Características organolépticas de comprimidos de ibuprofeno 400 mg.	17
Tabla 4 Parámetros fisicoquímicos de comprimidos de ibuprofeno 400 mg.	18
Tabla 5 Valoración de comprimidos de ibuprofeno 400 mg.	21
Tabla 6 Resultados de los valores f1 y f2 de la marca C y D comparados con la marca A.....	25

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES

Ilustración 1 Curva de calibración del estándar de ibuprofeno con etanol.	20
Ilustración 2 Curva de calibración del estándar de ibuprofeno con buffer.	22
Ilustración 3 Perfil de disolución de las marcas A, B, C y D.....	23

INTRODUCCIÓN

La industria farmacéutica global enfrenta continuamente el desafío de equilibrar la accesibilidad económica de los medicamentos con la garantía de su calidad y eficacia (Yenet et al., 2023). En este vasto panorama, los medicamentos genéricos emergen como una solución crucial para mejorar la accesibilidad, representando un segmento significativo del mercado farmacéutico (Teasdale et al., 2022). En los últimos tiempos, ha existido un crecimiento sostenido en la utilización de medicamentos genéricos, debido a su considerable ahorro, que oscila entre 20-90% en comparación con los productos médicos de marca (Dunne et al., 2013).

El ibuprofeno, un fármaco ampliamente utilizado debido a su efectividad para mitigar el dolor y la inflamación, está disponible en diferentes presentaciones: como comprimidos, cápsulas, suspensión oral, y crema tópica. Estos pueden ser adquiridos sin receta médica, pero es necesario que se utilice adecuadamente y se esté informado sobre su uso correcto (Ngo & Bajaj, 2023).

Sin embargo, estos genéricos, como los comprimidos de ibuprofeno de 400 mg, deben demostrar su equivalencia con el medicamento innovador o de referencia, garantizando estándares equivalentes de calidad y eficacia (Huang et al., 2023). Esto es crítico, ya que los pacientes deben recibir un tratamiento que no solo sea económicamente accesible, sino también clínicamente efectivo y seguro. No obstante, la falta de estudios comparativos detallados en este aspecto podría llevar a una desconfianza hacia los genéricos, afectando así la decisión de tratamiento tanto de médicos como de pacientes (Abdulmajed et al., 2018).

Otro aspecto crucial es asegurar que los genéricos tengan una biodisponibilidad y bioequivalencia similares al medicamento de referencia, dado que la variabilidad en estas características puede tener implicaciones directas en la eficacia del tratamiento, lo que podría resultar en una subdosificación o sobredosificaciones inadvertidas (Nikam et al., 2019). La falta de equivalencia biofarmacéutica puede conducir a resultados clínicos inesperados, lo que subraya la importancia de verificar estas propiedades.

Así mismo, las variaciones en la producción de los genéricos pueden ocasionar diferencias en la calidad y, por lo tanto, en la efectividad del medicamento. Este problema es especialmente significativo en contextos donde la regulación y supervisión de medicamentos genéricos son menos rigurosas. La inconsistencia en la calidad de los genéricos puede llevar a variaciones en los resultados terapéuticos, representando una amenaza para la salud del paciente (Latwal & Chandra, 2021).

Por tanto, esta investigación se enfoca en analizar la calidad biofarmacéutica de los comprimidos genéricos de ibuprofeno 400 mg, poniendo especial énfasis en su comparación con el medicamento de referencia en cuanto a su composición, eficacia y seguridad.

Por ende, el presente estudio tiene como objetivo general:

Objetivo General

Evaluar aspectos biofarmacéuticos de comprimidos genéricos de ibuprofeno 400 mg en comparación con su medicamento de referencia, mediante parámetros de calidad para la demostración de su bioequivalencia farmacéutica.

Por lo tanto, con el fin de cumplir con el objetivo general previamente mencionado se proponen los siguientes objetivos específicos:

Objetivos Específicos

- Evaluar parámetros organolépticos y fisicoquímicos en comprimidos de ibuprofeno 400 mg.
- Comparar los perfiles de disolución de los comprimidos genéricos de ibuprofeno 400 mg con el medicamento de referencia.
- Determinar la bioequivalencia *in vitro* de comprimidos genéricos de ibuprofeno 400 mg.

1. MARCO TEÓRICO

1.1 Biofarmacia

El término “biofármacos” fue acuñado en la década de 1980 y se refiere a productos farmacéuticos producidos en procesos biotecnológicos utilizando métodos de biología molecular. Por lo tanto, este grupo de productos se distinguió de la amplia categoría de productos biológicos, que son productos farmacéuticos producidos mediante métodos biológicos convencionales (Kesik, 2018). Los biofarmacéuticos están asociados con el tratamiento revolucionario de enfermedades, como el cáncer, las enfermedades cardíacas, las infecciones, la artritis y la esclerosis múltiple (Rasmussen et al., 2021).

Los productos farmacéuticos desempeñan un rol relevante al mejorar la salud de las personas y promover su bienestar. Se debe garantizar la seguridad, efectividad y estándares de calidad de los fármacos para proporcionar el efecto farmacológico deseado. Los productos farmacéuticos deben cumplir requisitos reglamentarios para cumplir con los estándares de calidad (Abebe et al., 2020).

1.2 Bioequivalencia

La bioequivalencia implica comparar la biodisponibilidad de dos productos farmacéuticos, uno que se somete a prueba y otro que sirve de referencia, en cuanto a la rapidez y magnitud de absorción. Esto se mide por la concentración máxima alcanzada (C_{max}), el tiempo para alcanzar dicha concentración (T_{max}) y el área bajo la curva de concentración-tiempo (ABC) tras administrar la misma cantidad molar de la droga en condiciones idénticas (Perez & Gomes, 2021).

La bioequivalencia se define como la similitud entre dos productos farmacéuticos cuando, administrados en la misma dosis molar, producen biodisponibilidades comparables. Esto implica que los efectos terapéuticos y los perfiles de seguridad de ambos productos son esencialmente idénticos. El propósito de establecer la bioequivalencia es facilitar la extrapolación de datos preclínicos y clínicos del medicamento genérico respecto al medicamento innovador o de referencia (Dunne et al., 2013).

En la evaluación de la bioequivalencia, se comparan estas variables entre dos formulaciones del mismo medicamento: una de referencia (medicamento original o de marca) y una genérica o de prueba. El objetivo es determinar si la formulación genérica es equivalente a la de referencia en términos de absorción y disponibilidad en el cuerpo (García et al., 2019).

El intervalo de confianza del 90% mencionado es un rango que se utiliza para establecer la bioequivalencia. Para que dos formulaciones se consideren bioequivalentes, los valores de AUC_{0-t} y C_{max} de la formulación genérica deben estar dentro de este rango (80-125%), lo que significa que no deben diferir significativamente de los valores de la formulación de referencia. Además, la mediana de T_{max} de la formulación genérica debe estar dentro del 20% de diferencia en comparación con la formulación de referencia, y el rango de T_{max} también debe ser comparable (García et al., 2019).

Para medicamentos que poseen un rango terapéutico estrecho, se sugiere ajustar los términos de aceptación de ABC. Además, si la C_{max} es crucial para la eficacia, seguridad o control del medicamento, su rango aceptable debe ser modificado. La utilización de T_{max} es relevante solo si tiene implicancias clínicas directas en cuanto al inicio de la acción del medicamento o la manifestación de efectos adversos (Kanfer, 2017).

No todos los fármacos necesitan pruebas de bioequivalencia. En algunos casos, se puede llevar a cabo estudios *in vitro* (o exención de bioequivalencia) para demostrar la intercambiabilidad, bajo condiciones específicas (Food and drug Administration, 2017). La prueba de disolución *in vitro* es esencial en el desarrollo y evaluación de productos farmacéuticos, especialmente para determinar la calidad biofarmacéutica a lo largo de su ciclo de vida. Esta metodología ayuda a seleccionar las mejores formulaciones durante las fases iniciales del desarrollo de un fármaco y resulta crucial en la evaluación de los ingredientes activos y en la identificación de posibles riesgos asociados con formas de dosificación de liberación controlada o modificada. La disolución *in vitro* juega un papel fundamental en el control de calidad y en las pruebas de estabilidad de los productos farmacéuticos, siendo importante al considerar cambios en el proceso de producción, la formulación o el sitio de elaboración. La confiabilidad de la prueba de disolución *in vitro* requiere una atención especial en términos de equipo de prueba adecuado, diseño experimental y validación física y analítica. (Friedel et al., 2018).

La solicitud de bioequivalencia mediante la bioexención se basa en el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB), el cual se fundamenta en dos propiedades de un fármaco: su capacidad para disolverse en agua y su capacidad para atravesar las membranas intestinales. Este sistema clasifica el ingrediente activo de un medicamento en cuatro categorías. La Clase 1 incluye aquellos con alta solubilidad y alta permeabilidad, la Clase 2 engloba aquellos con baja solubilidad, pero alta permeabilidad. Por otro lado, la Clase 3 comprende medicamentos con alta solubilidad, pero baja permeabilidad, y la Clase 4 abarca aquellos con baja solubilidad y baja

permeabilidad. Según esta clasificación, los productos de liberación inmediata que caen en las categorías 1 y 3 pueden optar por solicitar la bioexención mediante estudios de equivalencia *in vitro*. En la categoría 2, la velocidad de disolución es el factor principal que limita la absorción. Para abordar esta limitación, se emplean medios de disolución biorelevantes, diseñados para imitar más fielmente las condiciones del tracto gastrointestinal, con el fin de proporcionar resultados que se asemejen de manera más exacta a la absorción real en el organismo (Bendezu et al., 2021).

1.3 Ibuprofeno

El ibuprofeno es uno de los fármacos antipiréticos, analgésicos y antiinflamatorios no esteroideos (AINE) que se utilizan ampliamente para el manejo del dolor agudo y crónico, así como para el tratamiento de la osteoartritis, la artritis reumatoide y condiciones relacionadas. Este compuesto se caracteriza por una mejor tolerabilidad en comparación con otros (AINEs). El ibuprofeno se deriva del ácido propiónico y ha sido aprobado como medicamento de venta libre desde 1983. Tiene un valor de pKa de 4,5 y es poco soluble en agua (0,078 µg/ml). Químicamente, el ibuprofeno es ácido 2-(4-isobutilfenil) propiónico, su estructura química se presenta en el anexo 1 (Abdulmajed et al., 2018).

El ibuprofeno se absorbe rápidamente y la máxima concentración en plasma se logra aproximadamente de 1 a 2 horas después de su administración. La absorción se ralentiza al tomarlo con alimentos, pero no se observa acumulación. Se metaboliza en el hígado y luego se excreta por el riñón. La tasa de aclaramiento es aproximadamente de $0,75 \pm 0,2$ mL/(min·kg) (Huang et al., 2023).

El ibuprofeno se clasifica como un fármaco de Clase 2, lo que significa que tiene limitada solubilidad, pero elevada permeabilidad, por eso, la absorción está controlada por la velocidad de disolución, los ingredientes adicionales; por otro lado, el proceso de fabricación y la forma del mismo, juega un papel relevante en la liberación efectiva del fármaco. La prueba de disolución estandarizada para los productos presentados en forma sólida, según la USP 41/NF 36, (2018), utiliza un medio de disolución de fosfatos pH 7.2 a $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ y el Aparato 2 USP (paletas) a 50 rpm. Bajo estas condiciones, se espera que no menos del 80% del fármaco se disuelva en 60 minutos (Bendezu et al., 2021).

Investigaciones anteriores han demostrado que estos métodos de disolución convencionales no son adecuados para predecir de manera precisa la velocidad de absorción en el organismo de fármacos poco solubles contenidos en medios de liberación rápida. Estas diferencias en la velocidad y grado de disolución pueden influir

en la falta de bioequivalencia y, en última instancia, en la modificación del efecto terapéutico esperado. Para abordar esta limitación, se utilizan medios de disolución biorelevantes que imitan de manera más precisa las condiciones gástricas a las que se enfrenta el comprimido, lo que permite desarrollar perfiles de disolución más representativos y determinar la bioequivalencia entre los comprimidos, los cuales puede incluir surfactantes, que mejoran la solubilidad de la droga o actúan como agentes humectantes (Bendezu et al., 2021).

El uso de surfactantes debe ser cuidadosamente justificado mediante la demostración de diferentes perfiles de concentración. Estos surfactantes son fundamentales en las pruebas de disolución destinadas a establecer una correlación efectiva entre los estudios *in vitro* y los estudios *in vivo* para los fármacos de Clase 2, lo que finalmente respalda la bioexención. El lauril sulfato sódico (LSS) es un ejemplo de un surfactante utilizado para mejorar la disolución y permitir esta correlación. Su uso se encuentra entre el 0,1% y el 0,5% y actúa como agente humectante aniónico, mejorando la penetración de líquidos en los comprimidos y reduciendo el tiempo de desintegración, lo que es especialmente beneficioso en comprimidos más antiguos (Bendezu et al., 2021).

En los estudios de Moreno (2017) y De la Cruz (2021) se revisaron parámetros como: C_{max}, T_{max}, área bajo la curva hasta el tiempo t (AUC_{0-t}), vida media (t_{1/2}), aclaramiento oral aparente en relación con la frecuencia de dosis (CL/F) y volumen de distribución aparente en relación con la frecuencia de dosis (V_d/F), esta información se encuentra detallada en los anexos 2 y 3. Además Méndez et al. (2008) realizó un estudio que tuvo como objetivo evaluar la bioequivalencia de tres formulaciones diferentes de ibuprofeno (cápsulas, comprimidos y soluciones) el cual se encuentra en el anexo 4.

1.4 Perfil farmacológico y terapéutico del ibuprofeno

Su modo de acción implica la reducción de la síntesis de prostaglandinas, que son sustancias lipídicas que juegan un papel significativo en el desarrollo de patologías como el dolor, aumento de temperatura e inflamación. Esta inhibición ocurre a través de la supresión de la enzima ciclooxigenasa, que cataliza la síntesis de prostaglandinas. A menudo se clasifica como uno de los dos AINEs más utilizados (Perez & Gomes, 2021).

Después de un estímulo fisiológico o patológico, los fosfolípidos presentes en la membrana liberan ácido araquidónico mediante la enzima fosfolipasa este ácido puede seguir tres vías enzimáticas distintas: ciclooxigenasa (COX), lipoxigenasa (LOX) y citocromo P450 (CYP450). La vía de la ciclooxigenasa convierte el ácido araquidónico en prostaglandinas, prostaciclina y tromboxanos; la vía de la lipoxigenasa genera ácidos hidroxiicosatetraenoicos (HETEs), leucotrienos y lipoxinas; y la vía del citocromo.

En el caso del ibuprofeno, es relevante la vía de la ciclooxigenasa, que tiene tres isoformas: COX-1, COX-2 y COX-3. COX-1 está presente de manera continua, mientras que COX-2 se activa en respuesta a estímulos mitogénicos e inflamatorios. La función de COX-3 aún es un tema de investigación actual (Ngo & Bajaj, 2023).

Las características farmacocinéticas del ibuprofeno son las siguientes (Barrios et al., 2019):

1.4.1 Absorción: Se absorbe de manera rápida al administrar por vía oral. Esto significa que comienza a actuar pronto después de su ingesta.

1.4.2 Efecto de los alimentos: Aunque los alimentos pueden reducir la velocidad a la que el ibuprofeno se absorbe, no afectan la cantidad total del medicamento que se absorbe en el cuerpo.

1.4.3 Unión a proteínas: Un alto porcentaje (99%) del ibuprofeno se une a las proteínas plasmáticas, especialmente a la albúmina. Es importante porque solo la fracción libre del fármaco es activada y puede ejercer su efecto terapéutico.

1.4.4 Vida media de eliminación: Para el ibuprofeno varía de 1 a 8 horas y corresponde a la medida en que la concentración del medicamento en el plasma se reduce a la mitad.

1.4.5 Bajo potencial tóxico: La corta vida media de eliminación del ibuprofeno contribuye a su bajo potencial tóxico. Esto significa que es menos probable que se acumule en el cuerpo a niveles que podrían ser dañinos.

1.5 Calidad farmacéutica

Los medicamentos de mala calidad representan una amenaza significativa tanto para los pacientes como para los sistemas de salud a nivel mundial porque pueden ser ineficaces, lo que resulta en una mayor duración de la enfermedad y la necesidad de tratamientos adicionales (Funestrand et al., 2019). La Organización Mundial de la Salud OMS (2017) indica que, en los casos más graves, los medicamentos de mala calidad pueden causar reacciones adversas graves o carecen de ingredientes activos que salvan vidas, lo que provoca muertes evitables. La OMS (2017) adoptó definiciones formales de productos médicos de calidad deficiente y falsificados para describir medicamentos de mala calidad y se refieren a productos médicos autorizados que no cumplen con sus estándares de calidad o especificaciones, o ambos.

La evaluación de la calidad de los productos farmacéuticos es una responsabilidad básica de la unidad de control de calidad. Para confirmar la seguridad, eficacia y efectividad de cualquier forma farmacéutica, es necesario realizar pruebas *in vivo* e *in*

vitro. Las evaluaciones *in vitro* se realizan según la farmacopea oficial de Estados Unidos, India u otros países. Las pruebas oficiales de control de calidad *in vitro* son la friabilidad, la variación de peso, la desintegración, el ensayo del fármaco y la disolución *in vitro* (Abdulmajed et al., 2018).

Así mismo, la calidad de los medicamentos es un tema de preocupación mundial, particularmente en muchos países en desarrollo, dado que estos países se ven especialmente afectados debido a instalaciones inadecuadas, poco personal capacitado y sistemas regulatorios débiles que no garantizan la calidad de los medicamentos ni llevan a cabo una vigilancia regular para detectar productos falsificados y de calidad inferior. Los medicamentos de mala calidad pueden derivar de malas prácticas de fabricación, falsificación o almacenamiento inadecuado de los medicamentos (Abebe et al., 2020).

La calidad farmacéutica implica un proceso sistemático de desarrollo que inicia con objetivos establecidos y prioriza la comprensión y el control tanto del producto como del proceso, fundamentados en la ciencia robusta y la gestión de riesgos de calidad. Estos objetivos se pueden lograr vinculando la calidad del producto al rendimiento clínico deseado y luego diseñando una formulación y un proceso de fabricación robustos para entregar consistentemente la calidad del producto deseada (Yu et al., 2014).

1.6 Medicamentos genéricos vs. medicamentos innovadores

Un medicamento es una sustancia utilizada para diagnosticar, curar, aliviar, tratar o prevenir enfermedades. Los genéricos se fabrican y distribuyen una vez que expiran las patentes de los medicamentos originales, las cuales, bajo la legislación europea, duran 20 años. Mientras los medicamentos innovadores deben probar su eficacia y seguridad clínica, los medicamentos genéricos se consideran terapéuticamente equivalentes gracias a pruebas de bioequivalencia (Rodriguez et al., 2021).

Para Mendoza et al., (2019), es un fármaco diseñado para ser equivalente a un medicamento original o de marca, con el objetivo de ser utilizado de forma intercambiable. Su eficacia, seguridad y calidad han sido debidamente verificadas; mientras que un medicamento innovador es aquel que ha sido aprobado inicialmente basándose en evidencia documentada de su calidad, seguridad y eficacia. Contiene una molécula nueva que no había sido comercializada previamente y ha atravesado todas las etapas necesarias para crear una nueva formulación con un componente activo nuevo, incluyendo fases preclínicas y clínicas (I, II, III).

En los Estados Unidos, la Food and Drug Administration FDA (2020), define a los medicamentos genéricos como aquellos que son bioequivalentes a sus contrapartes de marca en aspectos como su concentración, forma, aplicación, seguridad, vía de administración y calidad. Por su parte, en Europa la European Medicines Agency EMA (2010), define como un medicamento genérico aquel que presenta una composición idéntica en términos de ingredientes activos y forma farmacéutica, y ha demostrado su equivalencia farmacéutica con el fármaco de referencia mediante estudios apropiados de biodisponibilidad. La Organización Panamericana de la Salud (OPS, 2021), indica que, en América Latina, debido a la variedad de interpretaciones, se opta por el término "producto farmacéutico multifuente", se refiere a un equivalente farmacéutico que puede o no ser terapéuticamente equivalente.

El medicamento de marca contiene un compuesto activo nuevo o una nueva combinación de compuestos activos ya existentes, tiene un nombre comercial y está protegido por una patente, lo que significa que únicamente la empresa farmacéutica que lo descubrió inicialmente puede producirlo y venderlo. Un fármaco genérico presenta idéntica composición cualitativa y cuantitativa de los ingredientes activos, así como la misma presentación farmacéutica que el producto de marca, y su equivalencia farmacéutica con el medicamento de marca ha sido validada mediante estudios apropiados de biodisponibilidad (Marković et al., 2021).

Las fases del desarrollo de medicamentos incluyen desde la Fase 1, hasta la Fase 5, la información detallada se encuentra en el anexo 5.

1.7 Estudios biofarmacéuticos de comprimidos

Los estudios biofarmacéuticos de calidad en medicamentos buscan asegurar que las formas farmacéuticas sean efectivas y mantengan un nivel adecuado de calidad. Por ello, se realizan siguiendo normativas y estándares establecidos, empleando criterios de aceptación bien definidos. Estos criterios suelen basarse en las directrices de la OMS, farmacopeas internacionales y normativas de las autoridades reguladoras de medicamentos. Es crucial que diversos productos que contengan el mismo ingrediente activo, en la misma cantidad y forma de presentación, satisfagan los requisitos de calidad establecidos por las farmacopeas a nivel global (Hernández et al., 2020).

Los ensayos organolépticos incluyen los siguientes (Samaniego, 2023):

- La apariencia se centra en la inspección visual para asegurarse de que los comprimidos no tengan defectos superficiales que puedan afectar su aspecto o su capacidad para cumplir con su efecto terapéutico.

- El color examina visualmente cada comprimido para verificar si tienen un color uniforme en toda su superficie, es esencial ya que cualquier variación podría indicar dificultades en la formulación o la estabilidad del fármaco.
- El olor busca determinar si los comprimidos tienen un olor inusual que no corresponda a las características típicas del producto farmacéutico.

Según Rodríguez et al. (2021), los estudios farmacéuticos de comprimidos son los siguientes:

- La prueba de friabilidad evalúa la resistencia de las tabletas a desportillarse o sufrir abrasión, mediante su rotación en un tambor. Si después de esta prueba las tabletas presentan grietas evidentes, segmentación o fracturas, se considera que no han superado la prueba. La friabilidad se mide como el porcentaje de peso perdido tras la rotación, y se acepta una pérdida máxima de hasta el 1% del peso total de las tabletas.
- La dureza mide la resistencia de las tabletas a soportar choques mecánicos. La fuerza necesaria para romper al comprimido se mide en unidades como kilogramos-fuerza (Kg-F) o Newtons (N). Puede variar según el medicamento, su formulación y su uso previsto.
- El tiempo de desintegración determina si las tabletas se desintegran en un tiempo específico en un medio líquido bajo condiciones experimentales. Las tabletas deben cumplir con los tiempos de desintegración especificados en las guías.
- La curva de calibración es una gráfica de la correspondencia entre la concentración de una sustancia analizada y la respuesta obtenida del instrumento de medición. Se utiliza para calibrar el instrumento al predecir la concentración de la sustancia en una muestra a partir de la lectura del instrumento. Por lo general, la curva se construye utilizando análisis de regresión para encontrar la línea o curva de mejor ajuste que represente esta relación (Chen & Chen, 2022).
- El perfil de disolución se establece estudiando el volumen de fármaco que se libera en diferentes momentos durante el ensayo, creando una curva que muestra cómo ocurre la disolución. Aunque no es una prueba farmacopeica oficial, la FDA la recomienda para comparaciones y análisis de diferencias y similitudes (f_1 y f_2) y la eficiencia de la disolución (ED). El valor de f_2 compara dos perfiles de disolución y un valor entre 50 y 100 indica similitud en las curvas, mientras que la ED describe la liberación (Silva et al., 2022).

Un ensayo de solubilidad consiste en un análisis fisicoquímico que evalúa la cantidad de fármaco que se disuelve por unidad de tiempo bajo condiciones específicas de temperatura, composición del disolvente y separación sólido-líquido. Además de medir la solubilidad, esta prueba proporciona información sobre la estabilidad del fármaco y tiene la capacidad de predecir la biodisponibilidad y la bioequivalencia de productos sólidos orales *in vitro*, esta comparación se efectúa utilizando enfoques independientes, a partir del modelo del factor de similitud (f_2) presentado por Moore y Flanner, en el cual se calcula la media de las concentraciones de fármaco en cada punto de tiempo (Del Carpio et al., 2021).

2. METODOLOGÍA

2.1 Tipo de investigación

El presente estudio encuadra dentro del estudio de tipo observacional, el cual está relacionado con la observación de cómo se comportan los comprimidos de ibuprofeno genéricos y su medicamento de referencia en condiciones reales, sin intervenir en su administración ni en su proceso de fabricación.

Es una investigación de tipo descriptivo y correlacional, dado que se centraliza en la evaluación de la calidad biofarmacéutica de los comprimidos genéricos de ibuprofeno y su relación con el medicamento de referencia. Se efectúa una descripción de las características farmacéuticas de los productos analizados, al mismo tiempo que se busca establecer si existe una correlación entre la calidad biofarmacéutica de los comprimidos genéricos y su rendimiento en relación con el medicamento de referencia y es cuantitativa, dado que implica una evaluación basada en datos numéricos y mediciones concretas para determinar la equivalencia entre los productos en estudio.

2.2 Población y muestra

- Población: correspondió a los comprimidos de ibuprofeno que se adquirieron en la ciudad de Machala.
- Muestra: se seleccionó tres genéricos de las marcas B, C, D y un comercial o de referencia de la marca A.

2.3 Métodos y técnicas de procesamiento.

2.3.1 *Aspectos generales de los medicamentos estudiados.* La información detallada sobre los medicamentos estudiados se presenta en la tabla 1. Para comprender y comparar aspectos fundamentales de estos medicamentos, lo que contribuye a una mejor comprensión de su calidad biofarmacéutica y su idoneidad para su uso en la práctica clínica.

Tabla 1 Información de los medicamentos analizados (comprimidos de ibuprofeno 400 mg).

Laboratorio fabricante	País de elaboración	Lote	Fecha de elaboración	Fecha de caducidad	Categoría
A	Ecuador	2203063	03/22	03/25	Referencia
B		C01867D	09/22	08/24	
C	Colombia	3299828	10/22	10/24	Genérico
D		3J2493	07/23	06/25	

2.3.2 Características Organolépticas. Se determinó el color, olor, sabor, tamaño, textura y forma dentro de las características organolépticas. Se trabajó con 10 muestras de cada tipo de comprimido anteriormente descritos (acápite 2.2). Se midió con un calibrador de Vernier de 6 pulgadas el tamaño de los comprimidos tanto genérico, como comercial. Se observó el color y forma de los comprimidos la cual se determinó con el apoyo de una guía de formas de comprimidos de la Farmacopea brasileña (2019), además, se percibió el olor, sabor y textura de los medicamentos.

2.3.3 Peso promedio. Se realizó este ensayo según la Farmacopea brasileña (2019), donde se pesó en una balanza analítica OHAUS individualmente 20 comprimidos de cada una de las muestras de estudio y se determinó el peso promedio.

2.3.4 Friabilidad. Se realizó un proceso de prueba de friabilidad en el que se pesó 20 tabletas de cada marca. Estas tabletas se introdujeron en el tambor de una máquina diseñada para llevar a cabo esta prueba, específicamente en el ERWEKA Friabilizador de Roche. El tambor se puso en rotación a una velocidad predeterminada de 25 rpm durante un período de 4 minutos, como parte del procedimiento estándar. Después de completar el tiempo especificado, se detuvo la máquina y se retiraron las tabletas del tambor. Se procedió a limpiar minuciosamente las tabletas para eliminar cualquier polvo o residuo que pudiera haber quedado adherido durante la prueba. A continuación, se volvieron a pesar las tabletas para determinar la cantidad de desgaste y erosión que experimentaron durante el proceso de friabilidad. El resultado que se obtuvo se utilizó para calcular el porcentaje de friabilidad, por medio de la ecuación 1 una medida crítica de la integridad de las tabletas. Este porcentaje se calculó tomando la diferencia entre el peso inicial de las tabletas y el peso final después de la prueba, y luego multiplicando ese valor por 100 para expresarlo como porcentaje.

$$Fórmula = \frac{P_i - P_f}{P_i} \times 100 \quad (1)$$

Donde:

P_i: es el peso inicial.

P_f: es el peso final.

2.3.5 Dureza. Se seleccionaron 10 comprimidos de ibuprofeno de cada lote a analizar, se calibró y preparó el ERWEKA Durómetro de acuerdo con las especificaciones del fabricante. Se colocó un comprimido de ibuprofeno en el durómetro y se aseguró de que esté correctamente posicionado. Se aplicó una fuerza de compresión gradual al comprimido utilizando el durómetro. La fuerza se aplica perpendicularmente a la

superficie del comprimido. Se registró la fuerza máxima requerida para desintegrar el comprimido de ibuprofeno.

2.3.6 Valoración

2.3.6.1 *Preparación de la curva de calibración con etanol.* Se pesó 50 mg del estándar ER ibuprofeno en un vaso de precipitación, se agregó 25 mL de etanol, se agitó hasta disolución completa, se trasvasó a un balón volumétrico de 50 mL enjuagando 2 veces el vaso de precipitación con etanol y se aforó hasta 50 mL. Además, se prepararon 4 diluciones como se observa en la tabla 2 con una concentración de estándar de 0,8; 0,6; 0,4; 0,2; en matraces aforados de 10 mL a partir del stock de 1 mg/mL (Ávila et al., 2016).

Tabla 2 Preparación de estándares para curva de calibración.

Concentración de estándar [mg/mL]	Volumen medido de stock [mL]	Volumen de etanol para aforación [mL]
0,8	8	2
0,6	6	4
0,4	4	6
0,2	2	8

*Fuente: (Ávila et al., 2016)

Se analizó en el espectrofotómetro MILTON ROY a una longitud de onda de 264 nm, el ensayo se hizo por triplicado. Se graficó la absorbancia obtenida y se determinó la ecuación de la recta "y" y su coeficiente de determinación "R²".

2.3.6.2 *Determinación del porcentaje de ibuprofeno.* Se pulverizaron los comprimidos hasta obtener un polvo fino, utilizando un mortero, posteriormente en un vaso de precipitación se pesó 0,551 g de A, 0,0637 de B, 0,0636 de C y 0,492 g de D, que fueron los pesos promedios de cada marca. Se añadió 25 mL de etanol 96%, se trasvasó a un balón volumétrico de 50 mL enjuagando el vaso de precipitación con etanol y se aforó hasta 50 mL. Se filtró la muestra preparada en una celda de cuarzo y se analizó en el espectrofotómetro MILTON ROY a una longitud de onda de 264 nm, el ensayo se hizo por triplicado. Se registró la absorbancia obtenida y se efectuaron los cálculos respectivos para determinar el porcentaje de ibuprofeno (Ávila et al., 2016).

2.3.7 *Desintegración.* Se utilizó el ERWEKA Desintegration tester ZT2 que satisface las normas establecidas por la USP, se llenó el recipiente del aparato de desintegración con un medio líquido (agua destilada), a una temperatura de 37° C, luego se colocó el comprimido de ibuprofeno en el recipiente del aparato de desintegración, verificando su

completa sumergencia en el medio líquido. El comprimido fue sometido a una acción mecánica continua, a través de un movimiento ascendente y descendente del medio líquido, que simula los movimientos del aparato digestivo. Durante este proceso, se observó visualmente cómo el comprimido se desintegraba en partículas más pequeñas y finalmente se midió el tiempo necesario para que el comprimido se desintegre completamente, de acuerdo con los estándares establecidos (USP 41/NF 36, 2018)

2.3.8 Perfil de disolución

2.3.8.1 *Solución Amortiguadora de Fosfato de pH 7,2.* Se pesó en una balanza analítica de marca OHAUS fosfato monobásico de potasio (KH_2PO_4) en un vaso de precipitación, y se disolvió en agua destilada, luego se pesó hidróxido de sodio (NaOH) y se disolvió en agua destilada. Después se llevó la solución amortiguadora al pH-metro.

2.3.8.2 *Curva de calibración con buffer.* **Nota:** Se realizó de la misma manera que la curva de calibración utilizada en valoración, pero en esta se utilizó buffer y la longitud de onda fue de 221 nm.

2.3.8.3 *Perfil de disolución de los comprimidos de ibuprofeno.* Se colocó 6 comprimidos de cada marca en 900 mL de solución tampón fosfato de pH 7,2 a una temperatura de equilibrio de $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$, en el ERWEKA disolutor. El proceso de disolución se controló durante un período de 60 minutos. Se extrajo alícuotas de 10 mL con jeringas en intervalos de 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60 min y se filtró a través de un filtro de $0,45 \mu\text{m}$. Se analizó en el espectrofotómetro MILTON ROY a una longitud de onda de 221 nm y se registró la absorbancia obtenida en los diferentes tiempos, además se realizaron los cálculos respectivos para poder obtener el porcentaje de ibuprofeno. Por último, se realizó f1 (ecuación 2) y f2 (ecuación 3) para las marcas que no pasaron el 85% a los 15 minutos (USP 41/NF 36, 2018).

$$f1 = \left\{ \frac{(\sum_1^n |R_t - T_t|)}{\sum_1^n (R_F)} \right\} 100 \quad (2)$$

Donde:

N: es el número de puntos temporales.

R_t: es el valor de disolución de la tanda de referencia (anterior al cambio) en el tiempo t.

T_t: es el valor de disolución de la tanda de prueba (posterior al cambio) en el tiempo t.

$$f2 = 50 * \log \left[\left(1 + \frac{\sum_{t=1}^n (Rt - Tt)^2}{n} \right)^{-0.5} \right] * 100 \quad (3)$$

Donde:

N: es el número de muestras.

Rt: es la solubilidad media del fármaco de referencia en el tiempo t.

Pt: es la solubilidad media del fármaco probado en el tiempo t.

2.4 Análisis estadístico

En el presente estudio, se utilizó Microsoft Excel 2021 para los estudios de cuantificación como media, desviación estándar y coeficiente de variación y el software Jamovi 2.4.14.0 para realizar análisis descriptivos de las variables medidas como peso promedio, dureza, valoración y perfil de disolución; además, se realizaron análisis de varianza (ANOVA) para evaluar las diferencias entre grupos y determinar si existían diferencias significativas entre ellos, se llevó a cabo la prueba de Tukey para identificar qué grupos específicos diferían entre sí.

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

3.1 Características organolépticas

Se presenta a continuación la tabla 3, la cual resume las características organolépticas de comprimidos de ibuprofeno 400 mg de diferentes marcas, incluyendo tanto genéricos como comercial:

Tabla 3 Características organolépticas de comprimidos de ibuprofeno 400 mg.

Marca	Color	Textura	Forma	Olor	Sabor	Dimensiones (cm)	
						Alto	Ancho
A	Blanco		Cápsula			1,9	0,8
B			Cóncavo			1,3	0,6
C	Naranja	Lisa	estándar	Inoloro	Insaboro	1,9	0,8
D			Cápsula			1,7	0,7

Nota. (A): medicamento de referencia; (B, C y D): medicamentos genéricos; (Alto): en centímetros, (Ancho): en centímetros.

Los resultados de los parámetros organolépticos de los comprimidos de diferentes marcas, genéricos y comerciales, muestran una uniformidad notable en sus características sensoriales. Todos los comprimidos evaluados presentan una textura lisa y carecen de olor y sabor (inoloros e insaboros). Esta consistencia en las propiedades organolépticas sugiere un estándar común en la fabricación de estos comprimidos, posiblemente orientado a maximizar su aceptabilidad y confort para el consumidor, evitando elementos sensoriales que podrían ser desagradables o disuasivos para su ingesta. En cuanto al color, se evidenció que los genéricos presentan la misma coloración, excepto, el de referencia que difiere del color de los genéricos, sin embargo, este aspecto no se considera crítico, ya que el color no tiene un impacto significativo en la eficacia del principio activo en el cuerpo. Además, se observó que la muestra B tiene una forma distinta en comparación con las otras muestras dado que su forma es cóncavo estándar y las demás muestras tiene forma de cápsulas.

Al analizar estos datos, se pueden identificar que, en cuanto a las dimensiones de los comprimidos, se observa que varían ligeramente entre los productos, con dimensiones más grandes en A y C, y dimensiones ligeramente más pequeñas en B. Estos resultados pueden estar asociados a discrepancias en los procedimientos de fabricación o a la

utilización de excipientes distintos. Además, cabe considerar que esta variación podría estar vinculada al troquel o punzón empleado para la compresión.

3.2 Parámetros fisicoquímicos

Los parámetros fisicoquímicos juegan un papel crucial en la calidad y el desempeño de los medicamentos, y su análisis es esencial para evaluar la equivalencia entre diferentes productos farmacéuticos. En la Tabla 4 se muestran los resultados de varios parámetros fisicoquímicos para los comprimidos de ibuprofeno de 400 mg:

Tabla 4 Parámetros fisicoquímicos de comprimidos de ibuprofeno 400 mg.

Marca	Peso promedio		Dureza (Kg-F)	Friabilidad%	Desintegración (min)
	X (mg) ± DS	CV	± DS		
A	551,01 ± 7,08	1,28	10,01 ± 0,21	0,32	02':00''
B	637,67 ± 3,32	0,52	10,93 ± 0,98	0,13	01':17''
C	636,35 ± 6,79	1,07	11,22 ± 0,23	0,08	04':34''
D	492,58 ± 4,54	0,92	13,55 ± 0,46	0,09	08':58''
p-valor	< ,001		< ,001		

Nota. (A): medicamento de referencia; (B, C y D): medicamentos genéricos; (X mg): media en miligramos; (DS): desviación estándar; (CV): coeficiente de variación; (Kg-F): Kilogramos-Fuerza; ('): minutos, (''): segundos.

En lo que respecta al contenido de ibuprofeno por comprimido, B y C tienen los valores más altos. Se puede observar que B tiene una desviación estándar y un coeficiente de variación relativamente bajos, lo que indica una consistencia en la cantidad de ibuprofeno presente en sus productos. Mientras que D muestra el valor más bajo de contenido de ibuprofeno. Esto sugiere que la cantidad de principio activo en los comprimidos varía entre los productos, lo que podría influir en su eficacia terapéutica. Los resultados del análisis de varianza (ANOVA) revelan una diferencia estadística en el peso de los comprimidos entre los grupos, dado que el valor de "Sig." (p-valor) para el modelo es menor de 0,05, lo que indica que al menos uno de los grupos tiene un peso de comprimido significativamente diferente de los demás, por lo que se efectuó una prueba de Tukey que se muestra en el anexo 6, donde los resultados revelan que el comprimido genérico de la marca B y C tienen la misma letra, lo que significa que no hay una diferencia significativa entre sus pesos ($p > 0,05$) considerando un 5% de significancia, sin embargo, si presentan diferencia con respecto al genérico D y el comercial A. Además, presentan un peso promedio entre 0,49 y 0,64 mg.

En el estudio realizado por Pérez et al., (2020), en Colombia, se examinaron diez marcas comerciales de tabletas de ibuprofeno de 400 mg; destacando que, al estudiar la

variación de peso, se observó que los porcentajes de lo etiquetado estuvieron entre el 97% al 99% para las diferentes marcas, con desviaciones estándar relativas que oscilaron desde aproximadamente 0,7% hasta 1,4%, obteniendo que los pesos de las diferentes marcas variaron entre 0,632 g, 1,035 g y 0,626 g.

En términos de dureza, D exhibe la mayor dureza, seguida por C, mientras que A y B muestran la dureza más baja, mediante el p-valor se comprobó que existen diferencias significativas. Esta diferencia en la dureza podría estar relacionada con la formulación de los comprimidos y su capacidad para resistir la desintegración. De todas maneras, los valores están en el rango permitido que va de 7 a 14 Kg-F. Estos resultados se relacionan con el estudio de Matiz et al. (2017), que indican que la dureza varía, significativamente, entre las diferentes marcas y los diferentes lotes, de todas las marcas cinco mostraron una consistencia en la dureza entre sus lotes, mientras que tres marcas mostraron diferencias entre lotes; en una marca la diferencia alcanzó el 60% entre los lotes y en las otras dos se alcanzaron diferencias próximas al 100%.

La friabilidad es una medida de la resistencia de un comprimido a desmoronarse o romperse bajo estrés físico, como la fricción o el movimiento durante el transporte o manejo. Puede estar influenciada por varios factores, como la formulación del comprimido, la compresión durante la fabricación, la calidad de los excipientes y el proceso de recubrimiento. En este contexto, C tiene el valor más bajo de friabilidad, que es del 0,007%, lo que sugiere que sus comprimidos son más resistentes y menos propensos a romperse durante el manejo, mientras que A tiene el valor más alto, que es del 0,325%, lo que podría indicar una mayor fragilidad de sus comprimidos. Las cuatro marcas analizadas cumplen con el porcentaje permitido <1%.

Los resultados son similares a los del estudio de Bytyqi et al. (2022), el cual tuvo como propósito evaluar la calidad *in vitro* de tres formulaciones de 400 mg de comprimidos no recubiertos de ibuprofeno que se utilizan comercialmente con mayor frecuencia en los mercados de la República de Kosovo, obteniendo que, los valores de friabilidad fueron <1% y los tiempos de desintegración estuvieron entre 3,87 y 10,01 min, lo que mostró diferencias en una de sus marcas, pero todas las muestras cumplieron con los requisitos oficiales (dentro de 15 min para tabletas no recubiertas).

Los resultados de desintegración muestran diferencias, aunque ninguna de las marcas supera los 15 min de desintegración. El mayor tiempo lo presenta D que es de 08:58.46 minutos, en cambio, el menor tiempo corresponde a B con un tiempo de 01:17.28 minutos. En este caso, un menor tiempo de desintegración indica que el comprimido se desintegra más rápidamente, lo que puede significar una mayor biodisponibilidad del

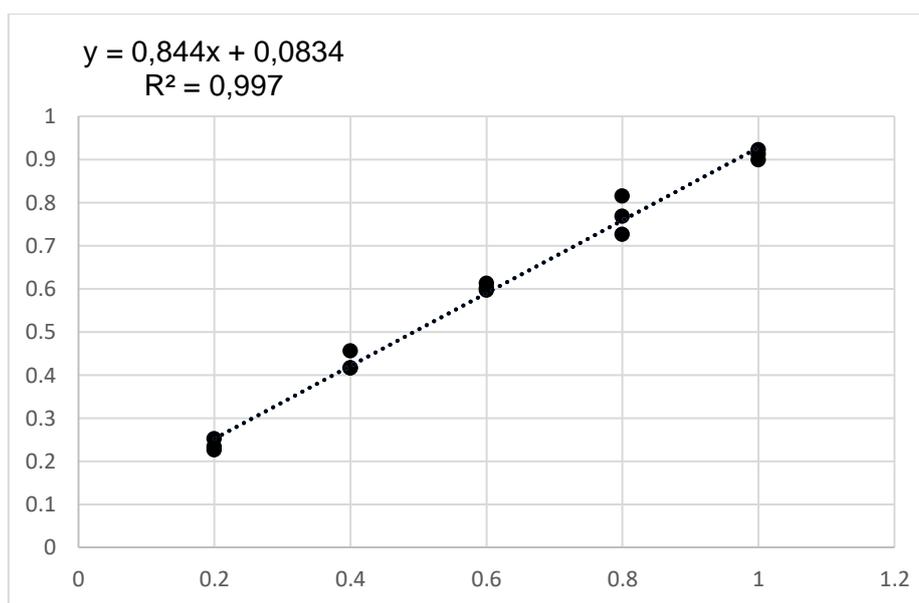
medicamento y una absorción más rápida por parte del organismo. Mientras que un tiempo de desintegración más largo puede implicar una liberación más lenta del principio activo y una absorción más gradual en el cuerpo.

En el trabajo de Eichie et al. (2009), los resultados mostraron que cuatro marcas analizadas no pasaron la prueba de desintegración ya que tuvieron un tiempo mayor a 30 minutos, posiblemente debido a un uso excesivo de aglutinantes o inadecuado de desintegrantes, lo que provocó una unión demasiado fuerte del núcleo del comprimido que impidió la penetración del fluido de desintegración. Otro factor podría ser un almacenamiento incorrecto con altos niveles de humedad relativa o temperatura, que alteraron las propiedades de los desintegrantes y aglutinantes.

3.3 Valoración

En los resultados se registraron diferentes concentraciones de ibuprofeno y se midió la absorbancia correspondiente a cada concentración en nanómetros (nm), obteniendo una ecuación de la recta de $y = 0,844x + 0,0834$ y un valor de R^2 de 0,997; como se observa en la ilustración 1.

Ilustración 1 Curva de calibración del estándar de ibuprofeno con etanol.



Al analizar los datos, se observa que a medida que aumenta la concentración de ibuprofeno, la absorbancia también aumenta proporcionalmente. Este comportamiento cumple con la ley de Lambert-Beer, que establece una relación lineal entre la absorbancia y la concentración de una sustancia en una solución. Esta relación lineal es importante en espectrofotometría y análisis cuantitativos, ya que permite medir con precisión la concentración de una sustancia desconocida según su absorbancia.

Estos resultados concuerdan con los hallazgos de una investigación donde se determinó la concentración de ibuprofeno en un producto farmacéutico comercial utilizando espectroscopía UV. En ese estudio, se prepararon estándares con concentraciones desde 600 hasta 1000 ppm en etanol absoluto para construir la curva de calibración. La longitud de onda de máxima absorción del ibuprofeno se detectó a 264,1 nm utilizando el estándar máximo y se estableció la ecuación de la línea de calibración como $y = 0,0013x - 0,0901$, con un coeficiente de determinación lineal $R^2 = 0,997$ (Ávila et al., 2016).

En una investigación adicional, se llevó a cabo una curva de calibración utilizando cinco niveles diferentes de concentración de ibuprofeno, obteniendo una relación lineal entre el área total de las señales cromatográficas y la concentración del estándar de ibuprofeno, con un coeficiente de determinación R^2 de 0,999 (González et al., 2018). Mientras que en el estudio de Villalva et al. (2007), el coeficiente de determinación de la curva de calibración fue de 0,9987.

En la Tabla 5, se presentan los resultados de la valoración efectuada para el estándar de ibuprofeno.

Tabla 5 Valoración de comprimidos de ibuprofeno 400 mg.

Marca	Valoración (%) ± DS	p-valor
A	104,55 ± 0,45	0,018
B	102,28 ± 0,45	
C	100,11 ± 0,34	
D	101,19 ± 0,78	

Nota. (A): medicamento de referencia; (B, C y D): medicamentos genéricos; (DS): desviación estándar.

Los resultados de la Tabla 5 muestran la valoración de comprimidos de ibuprofeno 400 mg de diferentes marcas, expresados como porcentaje. Estos valores son fundamentales para establecer si los comprimidos están dentro los criterios de calidad establecidos en la farmacopea.

Es importante destacar que las marcas evaluadas cumplen con los rangos de valoración aceptables, que para ibuprofeno oscilan entre el 90% y el 110% de la etiqueta de contenido. Los resultados respaldan el hecho de que los productos farmacéuticos deben contener una cantidad adecuada y precisa del principio activo para garantizar su eficacia terapéutica. C tiene un porcentaje de valoración del 100,11%, esto indica que los comprimidos pueden contener una cantidad ligeramente superior de ibuprofeno en comparación con la etiqueta, aunque se mantiene dentro del rango de aceptación. Por

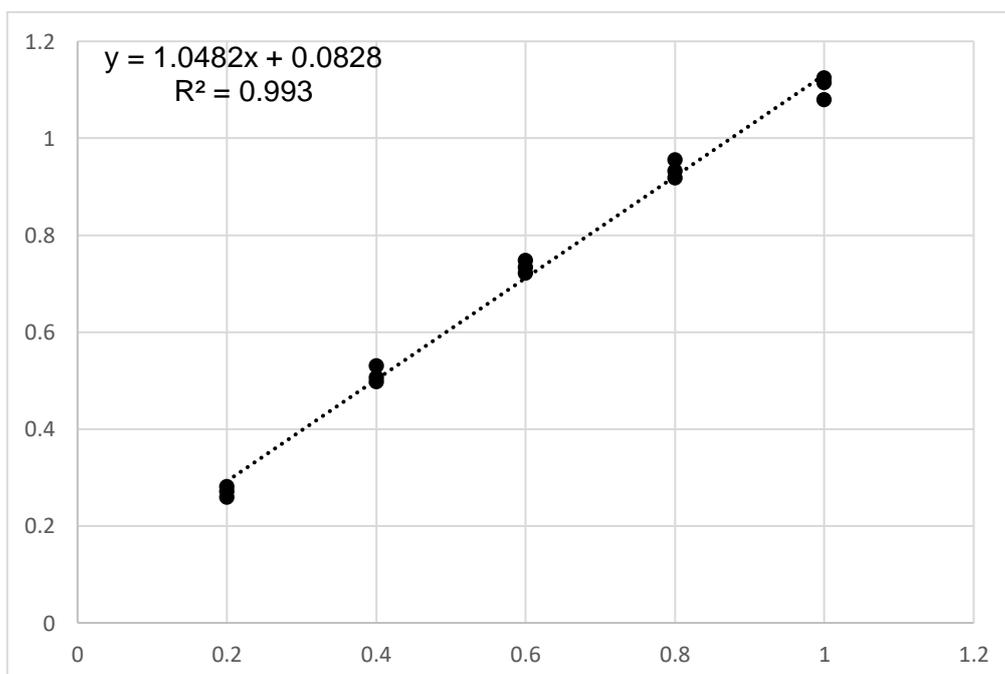
otro lado, A y B presentan porcentajes un poco más altos, del 104,55% y 102,28%, respectivamente. Estos resultados son relevantes para asegurar la calidad y la eficiencia de los medicamentos, ya que un contenido inadecuado del principio activo puede afectar su efectividad terapéutica. Por lo tanto, es fundamental que los productos farmacéuticos se mantengan dentro de los rangos de valoración establecidos para asegurar su calidad y seguridad. Dado que el p-valor es menor a 0,05, se revela que hay una diferencia estadística en el porcentaje de valoración de los comprimidos.

Destacando que, en el estudio de Villalva et al. (2007), los resultados obtenidos para el ibuprofeno cumplen con los estándares establecidos por la OMS y la FDA de los Estados Unidos. Estos estándares, que se sitúan en el rango, demuestran que el ibuprofeno genérico es equivalente al ibuprofeno de referencia en términos de la velocidad y la cantidad de ibuprofeno que se absorbe en el organismo. Además, en la investigación desarrollada por Matiz et al. (2017), los contenidos del ingrediente activo para el ibuprofeno oscilaron entre el 95% y el 109% de lo indicado por la compañía.

3.4 Perfil de Disolución

Se midió la absorbancia correspondiente a cada concentración en (nm), obteniendo una ecuación de la recta de $y = 1.0485x + 0.0827$ y valor de R^2 de 0,995; como se observa en la ilustración 2.

Ilustración 2 Curva de calibración del estándar de ibuprofeno con buffer.

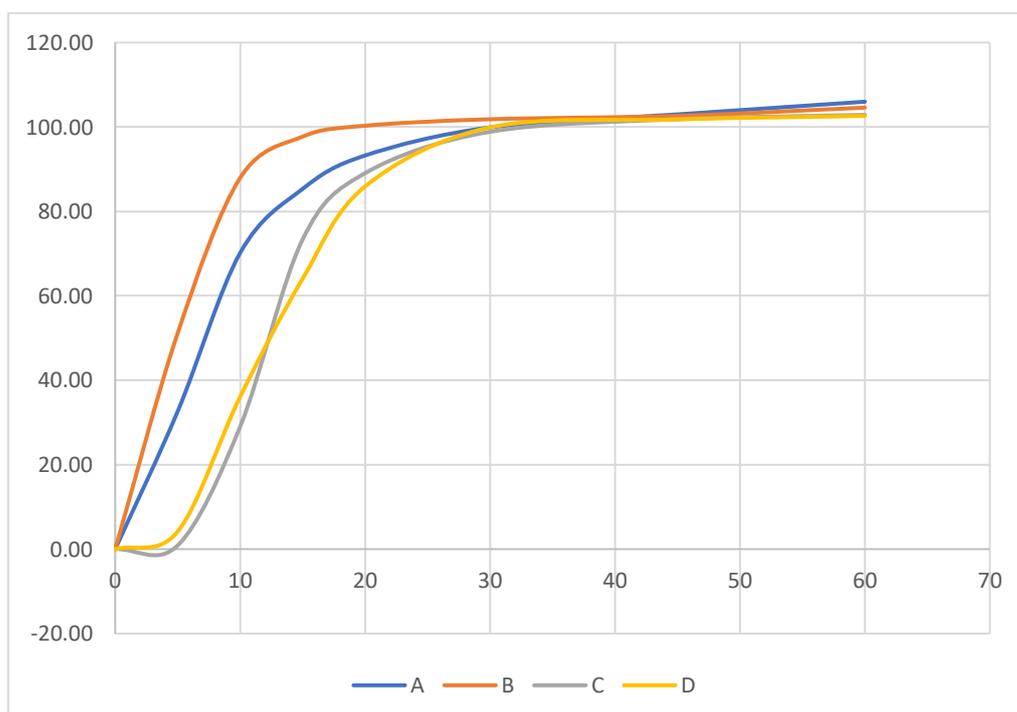


La linealidad en el contexto de la curva de calibración del estándar de ibuprofeno es un indicador de la relación establecida entre la concentración de ibuprofeno y la absorbancia medida. La ecuación de la curva de calibración muestra una relación lineal entre la concentración de ibuprofeno y la absorbancia. En este caso, el valor de R^2 , es 0.996 lo que indica una alta linealidad en la curva de calibración, que significa que la correlación entre la concentración de ibuprofeno y la absorbancia medida es altamente predecible y consistente a lo largo del rango de concentraciones analizadas.

Estos resultados son coincidentes con el de Matiz et al. (2017), cuyo estudio tuvo como objetivo realizar una comparación exhaustiva de la calidad biofarmacéutica entre diferentes marcas comerciales y versiones de tabletas de ibuprofeno. Los resultados revelaron que el análisis de regresión lineal demostró una alta linealidad, con un valor de R^2 superior a 0,999 y una desviación estándar relativa (RSD) inferior al 2% entre las réplicas analíticas de cada punto de la curva. Además, al comparar las pendientes obtenidas en tres días distintos, utilizando pruebas estadísticas como el test de Student y el test de Fisher, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ellas ($P > 0,05$). Estos hallazgos respaldan la consistencia y la fiabilidad de los datos obtenidos en este estudio comparativo.

Por medio del cálculo correspondiente con las absorbancias y la ecuación de la recta, se obtuvo los diferentes porcentajes de concentración de los comprimidos, como se observa en la ilustración 3.

Ilustración 3 Perfil de disolución de las marcas A, B, C y D.



Los resultados obtenidos al evaluar la disolución de los productos muestran variaciones entre las marcas; es importante destacar que, según las farmacopeas, los medicamentos deben disolverse en ciertos porcentajes dentro de determinados intervalos de tiempo para garantizar su eficacia terapéutica. En la ilustración 3, encontramos que, a los 15 minutos transcurridos, A y B alcanzaron un porcentaje de disolución del 85,33% y 97,70%, respectivamente. Por otro lado, las marcas C y D mostraron un desempeño inferior en términos de disolución; con porcentajes de disolución más bajos, alcanzando el 85% a los 20 minutos, estas marcas no cumplen con los requisitos de las farmacopeas, lo que sugiere diferencias en la formulación o en el proceso de fabricación.

Un estudio llevado a cabo por Khalid et al. (2019), relacionó el perfil de disolución *in vitro* de varias formulaciones de ibuprofeno con el fármaco innovador, se encontró que todas las formulaciones cumplían con los estándares de la USP liberando más del 80 % del fármaco en 60 minutos, aunque el innovador liberaba la mayor cantidad de fármaco en todos los momentos de muestreo. También se observó que con el medio del tampón de fosfato con pH 6,8, la liberación inicial fue más lenta con el innovador liberando el 1,8 del fármaco a los 5 minutos, seguido por la formulación 2 (14%), la formulación 3 (9%) y la formulación 1 (3%). A los 60 minutos, el innovador había liberado el 87 % del fármaco mientras que la formulación 2 liberó el 63 %, la formulación 3 el 32% y la formulación 1 el 25%.

Campos (2014), empleó un método espectrofotométrico que demostró ser lineal, preciso y exacto en diversos medios de disolución y en el cual se observó una baja disolución en ácido clorhídrico 0.1N como medio de disolución, y aunque la disolución no fue completa en solución amortiguadora de acetatos pH 4.5, este medio permitió distinguir entre los productos de ibuprofeno. Sin embargo, algunos productos no cumplieron con el factor de similitud. En cuanto a la solución amortiguadora de fosfatos pH 6.8, el producto de referencia mostró una rápida disolución, mientras que los productos de prueba no. Se sugiere que estas diferencias en el perfil de disolución podrían no ser significativas en condiciones *in vivo*. Además, llevar a cabo perfiles de disolución según el SCB no sería adecuado para productos genéricos y podría representar un riesgo si se emplea como sustituto de estudios de bioequivalencia.

Es importante destacar el estudio de Bendezu et al., (2021), que examinó el perfil de disolución de comprimidos de ibuprofeno de 800 mg en medios de disolución que contenían lauril sulfato de sodio al 1%. Se observó que en medios con un pH de 4,5 y 6,8, los comprimidos se disolvieron de manera excelente. Sin embargo, en un medio

con un pH de 1,2, la disolución no fue satisfactoria, ya que incluso tardaron más de 60 minutos en disolver el 85% del principio activo. Se destacó que la influencia del pH en la solubilidad del ibuprofeno afecta, significativamente, el proceso de disolución. Por otro lado, Sallirosas (2017), realizó un análisis comparativo entre dos marcas comerciales de comprimidos de ibuprofeno de 600 mg y un medicamento de referencia. Se llevaron a cabo pruebas de disolución en tres niveles de pH (1,2, 4,5 y 6,8) utilizando tanto un medio de disolución estándar como otro con la inclusión de lauril sulfato de sodio al 1%. Se evaluó el nivel de disolución utilizando el factor de similitud f_2 , y se observó que en los pH de 4,5 y 6,8 en ambos medios de disolución, se alcanzó una disolución completa después de 60 minutos (100%). Sin embargo, en el pH de 1,2, los resultados obtenidos no cumplieron con las expectativas establecidas.

3.5 Bioequivalencia

La bioequivalencia es la comparación entre formulaciones de medicamentos que contienen el mismo principio activo, pero pueden diferir en algún excipiente. Para que dos medicamentos se consideren bioequivalentes deben presentar similitud en resultados de concentración y absorción del principio activo cuando se administra en las mismas dosis. El medicamento de referencia(A) y un genérico(B), superaron el 85% a los 15 minutos, demostrando que son bioequivalentes, lo que significa que tienen la misma eficacia y seguridad, es por eso que los valores de f_1 y f_2 no se calculan, ya que cumplen con los criterios establecidos. Se observa que los porcentajes de concentración aumentan progresivamente a lo largo del tiempo, lo que indica una liberación gradual del ibuprofeno en el organismo. Por otra parte, para C y D, los valores de f_1 y f_2 si se calculan al no superar el 85% al minuto 15, como se observa en la tabla 6. El rango permitido para f_1 es de 0 – 15 y para f_2 es de 50-100, para que dos medicamentos puedan ser considerados bioequivalentes.

Tabla 6 Resultados de los valores f_1 y f_2 de la marca C y D comparados con la marca A.

Marca	f_1 comparado con la marca A	f_2 comparado con la marca A
C	46,29	28,63
D	47,89	30,20

En la tabla 6 se observa los resultados de los cálculos de f_1 y f_2 entre el comprimido de referencia y los genéricos que no alcanzaron el 85% al tiempo establecido, lo cual permitió determinar que no son bioequivalentes en relación con el medicamento de

referencia, al no estar dentro de los rangos permitidos, revalidando los datos obtenidos en la gráfica del perfil de disolución.

Estos resultados son similares al estudio desarrollado por Urresta (2018), en el cual se determinó que solo se puede sustituir el producto M4 por el producto innovador, debido a que cumple con los parámetros establecidos ($f_1=6.41$, $f_2=63.86$) y su comportamiento de disolución es muy similar. En cambio, los productos M5 y M3, así como M1 y M2, no se puede sustituir por el medicamento innovador debido a que no cumplen con los criterios establecidos. Aunque estos últimos muestran una alineación con la tendencia del medicamento innovador después de cierto tiempo la liberación del fármaco no es inmediata. Es por eso que, mientras el producto M4 y el innovador garantizan una liberación inmediata del fármaco y una acción terapéutica rápida, los otros productos analizados presentan un tiempo de acción más prolongado. Aunque todos los medicamentos cumplen con la cantidad de principio activo requerida, difieren en su velocidad de liberación y, por lo tanto, en su tiempo de acción terapéutica.

En los hallazgos obtenidos por Matiz et al. (2017), se observó en los estudios *in vitro* realizados para evaluar la calidad biofarmacéutica de fármacos en forma farmacéutica sólida, que varios de ellos no cumplían con los parámetros establecidos en las pruebas de disolución, valoración del principio activo y las métricas f_1 y f_2 al compararlos con los medicamentos de referencia. Encontramos que dos marcas y un lote de otra marca de comprimidos de ibuprofeno, alcanzaron valores de f_2 mayores a 50, lo que indica que son biofarmacéuticamente equivalentes a la marca de referencia. Otra de sus marcas pese a que superó el 85% al tiempo establecido no presentó un f_2 mayor a 50, el resto de las marcas estudiadas no superaron el 85% ni cumplieron con el valor de f_2 , por lo tanto, no son bioequivalentes.

4. CONCLUSIONES

- Los comprimidos de ibuprofeno de 400 mg, tanto genéricos como comerciales, muestran una notable uniformidad en sus características sensoriales.
- En cuanto a los parámetros fisicoquímicos, se observaron variaciones significativas entre las marcas en términos de dimensiones, contenido de ibuprofeno por comprimido, dureza, friabilidad, valoración y desintegración.
- Los perfiles de disolución de los comprimidos de ibuprofeno de 400 mg muestran variaciones significativas entre las marcas, algunos productos que cumplen ampliamente con los criterios de disolución establecidos y otros que muestran diferencias importantes.
- En el estudio de bioequivalencia *in vitro*, de los tres comprimidos de ibuprofeno 400 mg evaluados, B resultó bioequivalente con el medicamento de referencia mientras que C y D mostraron disparidades para este parámetro.

5. RECOMENDACIONES

- Realizar inspecciones regulares en las instalaciones de fabricación y establecer estándares claros para asegurar la consistencia en la producción de medicamentos.
- Desarrollar, por parte de los productores de medicamentos genéricos, estudios de disolución para evaluar y comparar los perfiles de liberación de ibuprofeno en sus productos.
- Incluir evaluaciones de absorción y distribución del fármaco en el organismo para asegurar que los productos farmacéuticos proporcionen resultados terapéuticos consistentes y predecibles.

BIBLIOGRAFÍA

- Abdulmajed, A., Ali, A., & Ali, A. (2018). Comparative Evaluation Quality of Different Brands of Ibuprofen 400 mg Tablets available in Yemeni's Market. *Chronicles of Pharmaceutical Science*, 2(6), 724–736. <https://scientiaricerca.com/srcops/SRCOPS-02-00072.php>
- Abebe, S., Ketema, G., & Kassahun, H. (2020). In vitro Comparative Quality Assessment of Different Brands of Furosemide Tablets Marketed in Northwest Ethiopia. *Drug Design, Development and Therapy*, Volume 14, 5119–5128. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S280203>
- Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria. (2018). *Farmacopea USP41 NF36*.
- Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria. (2019). *Farmacopea Brasileña*. <http://portal.anvisa.gov.br>
- Avila, M., Luevano, A., & Puente, Á. (2016). Determinación de ibuprofeno en un fármaco comercial por espectroscopía UV. In *Universidad Autónoma de Nuevo León* (pp. 1–3).
- Barrios, L., Correa, A., Gomendio, S., & Machado, A. (2019). Ibuprofeno: ¿fármaco seguro? *SALUD MILITAR*, 38(1). <https://doi.org/10.35954/SM2019.38.1.5>
- Bendezu, M., Laos, D., Palomino, J., & Panay, J. (2021). Perfil de Disolucion de comprimidos de ibuprofeno con problemas de bioequivalencia en medio biorelevante formado por Lauril sulfato sódico. *Brazilian Journal of Health Review*, 4(3), 10662–10675. <https://doi.org/10.34119/bjhrv4n3-085>
- Bytyqi, M., Shabani, D., & Bozalija, A. (2022). In vitro Pharmaceutical Quality Evaluation of different Ibuprofen tablet brands available on the Republic of Kosovo Market. *Research Journal of Pharmacy and Technology*, 15(8), 3725–3730. <https://doi.org/10.52711/0974-360X.2022.00624>
- Campos, S. (2014). *Estudio de disolución de tabletas de ibuprofeno de acuerdo al sistema de clasificación biofarmacéutico*. Universidad Nacional Autónoma de México.
- Chen, H., & Chen, C. (2022). Evaluation of Calibration Equations by Using Regression Analysis: An Example of Chemical Analysis. *Sensors*, 22(2), 1–33. <https://doi.org/10.3390/s22020447>

- De la Cruz, A. (2021). *Estudio comparativo de la calidad biofarmacéutica de medicamentos antiinflamatorios no esteroides genéricos con el innovador* [Universidad de Machala]. http://repositorio.utmachala.edu.ec/bitstream/48000/17431/1/E-12376_DE%20LA%20CRUZ%20CHULDE%20ARMANDO%20PAUL.pdf
- Del Carpio, C., Gutiérrez, G., & Duran, P. (2021). Perfiles de disolución de cinco medicamentos de fluconazol 150 mg cápsulas. *Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar*, 5(5), 8772–8784. https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v5i5.953
- Dunne, S., Shannon, B., Dunne, C., & Cullen, W. (2013). A review of the differences and similarities between generic drugs and their originator counterparts, including economic benefits associated with usage of generic medicines, using Ireland as a case study. *BMC Pharmacology and Toxicology*, 14(1), 1. <https://doi.org/10.1186/2050-6511-14-1>
- Eichie, F., Arhewoh, I., & Ezeobi, O. (2009). In-vitro evaluation of the pharmaceutical quality of some ibuprofen tablets dispensed in Nigeria. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 3(10), 491–495. <http://www.academicjournals.org/ajpp>
- European Medicines Agency. (2010). *Guideline on the investigation of bioequivalence*. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-bioequivalence-rev1_en.pdf
- Food and Drug Administration. (2017). *Waiver of in vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System. Guidance for Industry*.
- Food and Drug Administration. (2020). *Generic Drugs: Questions & Answers*. <https://www.fda.gov/drugs/questions-answers/generic-drugs-questions-answers>
- Friedel, H. D., Brown, C. K., Barker, A. R., Buhse, L. F., Keitel, S., Kraemer, J., Morris, J. M., Reppas, C., Sperry, D. C., Sakai-Kato, K., Stickelmeyer, M. P., & Shah, V. P. (2018). FIP Guidelines for Dissolution Testing of Solid Oral Products. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 107(12), 2995–3002. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2018.08.007>
- Funestrand, H., Liu, R., Lundin, S., & Troein, M. (2019). Substandard and falsified medical products are a global public health threat. A pilot survey of awareness among physicians in Sweden. *Journal of Public Health*, 41(1), e95–e102. <https://doi.org/10.1093/pubmed/fdy092>

- García, L., Bohorquez, C., Ruiz, I., Dennie, L., & Medina, A. (2019). Bioequivalence Evaluation of Two Oral Formulations of Acetaminophen in Healthy Subjects: Results From a Randomized, Single-Blind, Crossover Study. *Clinical Pharmacology in Drug Development*, 8(1), 9–15. <https://doi.org/10.1002/cpdd.469>
- González, M., Bor, M., & Amaro, R. (2018). Desarrollo y validación de un método analítico por HPLC para la determinación simultánea de ibuprofeno y tiocolchicósido en comprimidos. *Afinidad LXXVI*, 132–140.
- Hernández, A., Caballero, H., Miranda, C., & Perez, D. (2020). Calidad farmacéutica de tabletas de metronidazol y cápsulas de amoxicilina disponibles en el mercado hondureño. *REVISTA CON-CIENCIA*, 28, 8–21. http://www.scielo.org.bo/pdf/rcfb/v8n1/v8n1_a04.pdf
- Huang, C., Yin, Z., Yang, Y., Mo, N., Yang, H., & Wang, Y. (2023). Evaluation of Pharmacokinetics and Safety with Bioequivalence of Ibuprofen Sustained-Release Capsules of Two Formulations, in Chinese Healthy Volunteers: Bioequivalence Study. *Drug Design, Development and Therapy*, Volume 17, 1881–1888. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S404756>
- Kanfer, I. (2017). *Bioequivalence Requirements in Various Global Jurisdictions* (I. Kanfer, Ed.; Vol. 28). Springer International Publishing. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-68078-1>
- Kesik, M. (2018). Progress in biopharmaceutical development. *Biotechnology and Applied Biochemistry*, 65(3), 306–322. <https://doi.org/10.1002/bab.1617>
- Khalid, F., Muhammad, S., Hassan, F., Noor, R., Zaheer, K., Hassan, F., & Muhammad, I. (2019). Possibility of extending biopharmaceutics classification system based biowaiver to BCS class IIa drug. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*, 32(5), 2065–2073.
- Latwal, B., & Chandra, A. (2021). Authorized generics vs. branded generics: A perspective. *Journal of Generic Medicines: The Business Journal for the Generic Medicines Sector*, 17(1), 5–9. <https://doi.org/10.1177/1741134320947773>
- Marković, A., Spasić, M., Savić, V., Sunarić, S., & Tasić-Kostov, M. (2021). Spectrophotometric method in comparative in vitro dissolution test of branded and generic ibuprofen tablets. *Acta Facultatis Medicae Naissensis*, 38(2), 147–155. <https://doi.org/10.5937/afmnai38-28337>

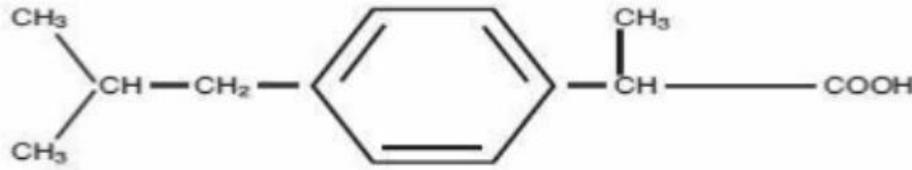
- Matiz, G., Rodríguez, E., & Osorio, M. (2017). Estudio comparativo de la calidad biofarmacéutica de marcas comerciales y multifuente de tabletas de ibuprofeno en el mercado colombiano. *Revista Colombiana de Ciencias Químico-Farmacéuticas*, 46(1), 61–83. <https://doi.org/10.15446/rcciquifa.v46n1.67291>
- Mendes, G. D., Mendes, F. D., Domingues, C. C., Oliveira, R. A. de, Silva, M. A. da, Chen, L. S., Ilha, J. O., Fernandes, C. E., & Nucci, G. De. (2008). Comparative bioavailability of three ibuprofen formulations in healthy human volunteers. *Int. Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 46(06), 309–318. <https://doi.org/10.5414/CP46309>
- Mendoza, G., Cubas, W., Mejia, C., Chachaima, J., Montesinos, R., Arce, L., & Mamani, J. (2019). Percepción de la población con respecto a medicamentos genéricos frente a los de marca en hospitales del Perú. *Cadernos de Saúde Pública*, 35(10). <https://doi.org/10.1590/0102-311x00065118>
- Moreno, M. (2017). *Bioequivalencias: Análisis estadístico del Ibuprofeno* [Universidad de Catalunya]. <https://openaccess.uoc.edu/bitstream/10609/63846/6/mmorenorivTFM0617memoria.pdf>
- Ngo, V., & Bajaj, T. (2023). *Ibuprofen*. StatPearls Publishing.
- Nikam, N., Vakhariya, R., & Magdum, C. (2019). Generic Vs. Brand Medicines: An Overview. *Asian Journal of Pharmaceutical Research*, 9(2), 109. <https://doi.org/10.5958/2231-5691.2019.00018.2>
- OMS. (2017). *What Do SSFFC Medical Products Contain?* . https://www.who.int/medicines/regulation/ssffc/faq-ssffc_1-10/en/index2.html.
- OMS. (2017). *WHO Global Surveillance and Monitoring System for substandard and falsified medical products*. <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/326708/9789241513425-eng.pdf>
- Organización Panamericana de la Salud. (2021). *Guía para la implementación de estrategias de medicamentos genéricos en los países de América Latina y el Caribe como mecanismo para mejorar el acceso a medicamentos*. <https://www.paho.org/es/documentos/guia-para-implementacion-estrategias-medicamentos-genericos-paises-america-latina-caribe>

- Pérez, E., Cordero, J., & Bastos, H. (2020). Evaluación de parámetros de calidad en tabletas de ibuprofeno que se consumen en Costa Rica. *Pensamiento Actual*, 20(34). <https://doi.org/10.15517/pa.v20i34.41787>
- Perez, E., & Gomes, H. (2021). Intercambiabilidad de medicamentos en el Perú: panorama actual y perspectivas futuras. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*, 38(2), 337–344. <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2021.382.7322>
- Rasmussen, A., Hammou, A., Poulsen, T., Laursen, M., & Hansen, S. (2021). Definition, categorization, and environmental risk assessment of biopharmaceuticals. *Science of The Total Environment*, 789, 147884. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.147884>
- Rodriguez, L., Cruz, C., Cruz, L., & Alva, P. (2021). Calidad Biofarmacéutica e Intercambiabilidad de Medicamento. *Ars Pharmaceutica*, 62(3), 315–327. <https://doi.org/10.30827/ars.v62i3.15917>
- Sallirosas, D. (2017). *Equivalencia de los perfiles de disolución de ibuprofeno en tabletas de 600 mg de liberación inmediata de referencia y multifuentes del mercado nacional*. Universidad Nacional de Trujillo.
- Samaniego, O. (2023). *Estudio comparativo de las características físico-químicas y biofarmacéuticas de diferentes marcas comerciales de comprimidos de losartán 50 mg*. Universidad Católica de Cuenca.
- Silva, T., Yara, S., & Lopes, C. (2022). Equivalência Farmacêutica e Perfil de Dissolução de Comprimidos de Ibuprofeno Comercializados em Fortaleza. *Ensaio e Ciência C Biológicas Agrárias e Da Saúde*, 26(3), 299–307. <https://doi.org/10.17921/1415-6938.2022v26n3p299-307>
- Teasdale, B., Light, D., & Schulman, K. (2022). Price and Quality in the Generic Pharmaceutical Market. *Circulation*, 145(16), 1185–1187. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.057727>
- Urresta, J. (2018). *Caracterización y establecimiento de bioequivalencia in vitro en cápsulas blandas de ibuprofeno de diferentes laboratorios farmacéuticos en relación al medicamento innovador Buprex Flash de laboratorios Life, en base del factor f1 y f2*. Universidad Central del Ecuador.

- Villalva, O., Grande, M., Ortiz, J., Isasi, J., Yantas, D., & Fiestas, V. (2007). Estudio de bioequivalencia del ibuprofeno genérico 400mg tabletas. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*, 24(4), 356–362.
- Yenet, A., Nibret, G., & Tegegne, B. (2023). Challenges to the Availability and Affordability of Essential Medicines in African Countries: A Scoping Review. *ClinicoEconomics and Outcomes Research*, Volume 15, 443–458. <https://doi.org/10.2147/CEOR.S413546>
- Yu, L. X., Amidon, G., Khan, M. A., Hoag, S. W., Polli, J., Raju, G. K., & Woodcock, J. (2014). Understanding Pharmaceutical Quality by Design. *The AAPS Journal*, 16(4), 771–783. <https://doi.org/10.1208/s12248-014-9598-3>

ANEXOS

Anexo 1. Estructura química del ibuprofeno.



*Fuente:(Abdulmajed et al., 2018)

Anexo 2. Evaluación de parámetros farmacocinéticos del ibuprofeno 400 mg

Parámetro	Prueba A	Referencia	Prueba B	Referencia	Prueba C	Referencia	Prueba D	Referencia
C_{max} (mg/L)	10,9		12,1		25,6		13,9	15,4
T_{max} (h)	24,90	16,8	19,7	2,56	1,73	0,75	1,74	1,86
T 1/2 (h)	0,82	2,85	0,78	1,72	1,89	1,99	2,37	1,92
AUC	1,66	2,29	3,05	74,5	61,00	93,9	75,90	81,1
Ke	0,40	0,37	0,35	0,29	0,36	0,42	0,30	0,23

*Fuente: (Moreno, 2017)

Anexo 3. Estudios de biodisponibilidad relativa del ibuprofeno 400 mg

Parámetro	Prueba	Referencia
Cmax (mg/L)	43.62	42.21
Tmax (h)	1.55	1.62
T 1/2 (h)	2.47	2.21
AUC	150.74	120.86

*Fuente: (De la Cruz, 2021)

Anexo 4. Bioequivalencia de tres formulaciones diferentes de ibuprofeno

De igual manera se tiene el estudio de Mendes et al. (2008)

Parámetro Farmacocinético	Formulación de Prueba vs. Formulación de Referencia 1	Formulación de Prueba vs. Formulación de Referencia 2
Cmax (%)	114.24 (IC 90% = 105.67, 123.50)	108.38 (IC 90% = 100.19, 117.25)
AUC(último) (%)	98.97 (IC 90% = 94.69, 103.44)	100.79 (IC 90% = 96.39, 105.40)
AUC(inf) (%)	99.40 (IC 90% = 95.21, 103.78)	101.26 (IC 90% = 96.94, 105.77)
t(max)	Más corto que el de las tabletas de referencia (p < 0.002)	

Nota: Cmax se refiere a la concentración máxima en plasma, AUC(último) se refiere al área bajo la curva hasta el último punto de tiempo medido, AUC(inf) se refiere al área bajo la curva extrapolada hasta el infinito, y t(max) es el tiempo necesario para alcanzar la concentración máxima en plasma.

Los resultados del estudio de bioequivalencia entre la formulación de ibuprofeno de prueba y las formulaciones de referencia 1 y 2, se encuentran dentro del rango del 80 al 125%, lo que indica bioequivalencia según los criterios de la FDA de EE. UU.

En conclusión, dado que el IC del 90% para las proporciones porcentuales de AUC(último), AUC(inf) y C(max) se encontraban dentro del intervalo del 80 al 125% propuesto por la FDA de EE. UU., se concluye que la formulación de ibuprofeno fabricada por Cardinal Health Brasil 402 Ltda. y con licencia de Boehringer Ingelheim do Brasil Quim. e Farm. Ltda. es bioequivalente a las formulaciones de AdvilA y AliviumA en términos de velocidad y extensión de absorción (Mendes et al., 2008).

Anexo 5. Fases del desarrollo de medicamentos.

Fases del desarrollo de medicamentos	
Fase 1 Estudios de seguridad en voluntarios sanos.	Involucran a 20-80 voluntarios sanos (las mujeres en edad fértil están excluidas). El énfasis está en la seguridad del medicamento y en la construcción de un perfil de seguridad del medicamento en seres humanos.
Fase 2 Estudios clínicos a pequeña escala para determinar la eficacia del medicamento.	Por lo general, involucran a 100-300 individuos que tienen la enfermedad objetivo. Los pacientes que reciben el medicamento se comparan con pacientes similares que reciben un placebo u otro medicamento, y las evaluaciones de seguridad continúan.
Fase 3 Estudios comparativos en un gran número de pacientes.	Involucran a 1000-3000 pacientes. El énfasis está en la seguridad y la eficacia, y los estudios investigan diferentes poblaciones y diferentes dosis, así como la evaluación del nuevo medicamento en combinación con otros medicamentos. Los datos recopilados en un ensayo de fase 3 se utilizan para determinar el perfil de riesgo versus beneficio del medicamento. Después de la finalización exitosa de los ensayos clínicos, toda la información sobre el medicamento se compila en una solicitud y se presenta a la autoridad competente correspondiente (por ejemplo, la FDA en Estados Unidos o la EMA en Europa). La autoridad competente revisa esta solicitud y puede solicitar información adicional del solicitante o mantener discusiones con el solicitante antes de tomar su decisión. La autoridad reguladora, después de evaluar los datos científicos relacionados con el nuevo medicamento, o bien permitirá su comercialización o denegará la aprobación al solicitante.

<p style="text-align: center;">Fase 4</p> <p style="text-align: center;">Presentar una solicitud ante la autoridad reguladora de salud de un país para obtener la aprobación para comercializar el nuevo medicamento.</p>	<p>Este paso se conoce como registro. En Estados Unidos, se presenta una Solicitud de Nuevo Medicamento (NDA) o una Solicitud de Licencia de Biológicos (BLA) ante la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA). En Europa, se presenta una Solicitud de Autorización de Comercialización (MAA) ante la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) o la autoridad competente local, dependiendo de la ruta de aprobación que se esté utilizando. Se proporciona una descripción del proceso de fabricación del medicamento junto con datos de calidad y resultados de ensayos a las autoridades reguladoras de salud para demostrar la seguridad y eficacia del nuevo medicamento. Si se concede la aprobación, el nuevo medicamento puede comercializarse para su uso por parte de los pacientes.</p>
<p style="text-align: center;">Fase 5</p> <p style="text-align: center;">Estudios de vigilancia postcomercialización del medicamento</p>	<p>Los estudios de vigilancia postcomercialización del medicamento evalúan continuamente la seguridad del medicamento en el mercado. Esto puede incluir la notificación e investigación de la incidencia y gravedad de reacciones adversas raras, análisis de costos y eficacia, ensayos comparativos y estudios de calidad de vida.</p>

*Fuente: (Marković et al., 2021)

Anexo 6. Resultados de la prueba Tukey para el peso de los comprimidos.

Marca	Medias	EE
A	0,55 ^b	1,3E-03
B	0,64 ^c	1,3E-03
C	0,64 ^c	1,3E-03
D	0,49 ^a	1,3E-03

Nota. Medias con una letra común no son significativamente diferentes ($p > 0,05$).