

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

BOLETÍN No. 17

EQUIVALENCIA FARMACÉUTICA DE COMPRIMIDOS
CONTENIENDO LOSARTAN POTASICO 50 mg

INTRODUCCIÓN

Losartán Potásico, es el primer derivado de una nueva generación de fármacos denominados *antagonistas de angiotensina II* el cual presenta un comienzo de acción gradual y un efecto prolongado sobre los valores sistodiastólicos de sujetos hipertensos. Se trata de una sustancia sintética de estructura química original bifeniltetrazol, de naturaleza no peptídica.

Por su semejanza estructural compite con el receptor específico de angiotensina II inhibiendo de esta manera su unión con dicho agonista endógeno. Se destaca como un agente antihipertensivo eficaz y seguro debido a su elevada afinidad y especificidad (tanto *in vitro* como *in vivo*) por los receptores AT₁ de angiotensina II, localizados preferentemente en el músculo liso vascular y otras estructuras (miocardio, riñón, cerebro, suprarrenal), y a su comportamiento como antagonista puro, sin efecto agonista parcial.

Losartán se absorbe por vía oral. En promedio, el 14% de la dosis ingerida del mismo se transforma en su metabolito ácido 5-carboxílico (EXP 3174) más potente que losartán como antagonista de los receptores AT₁, así como en un número de metabolitos inactivos. Las concentraciones plasmáticas máximas de losartán y su metabolito activo se alcanzan aproximadamente entre 1 y 3 horas posteriores a la administración oral de losartán. Las semividas plasmáticas son de 2.5 hs para losartán y de 6 a 9 hs para EXP 3174. La eliminación de losartán y de EXP 3174 desde el plasma (de 600 y 50 ml/min, respectivamente) se debe a "expulsión" por los riñones (75 y 25 ml/min, respectivamente) y por el hígado (metabolismo y excreción por la bilis). La desaparición de losartán y EXP 3174 desde el plasma es modificada por la insuficiencia hepática, pero no por la renal.

Losartan está Indicado para el tratamiento de la hipertensión, la nefropatía diabética y la profilaxis de la apoplejía, debe ingerirse una o dos veces al día y su dosis total será de 25 a 100 mg/día. Es un antagonista competitivo del receptor del tromboxano A2 y atenúa la agregación plaquetaria.

Por lo general presenta una óptima tolerancia, pero en algunos pacientes se han presentado ocasionalmente efectos adversos tales como: mareos, exantema cutáneo, hipotensión ortostática, valores elevados de TGP (normalizados al suspender el tratamiento). La incidencia de tos seca es menor comparado con los fármacos inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina.

OBJETIVO

El objetivo del presente trabajo fue realizar un estudio comparativo de 21 marcas de productos farmacéuticos sólidos orales de liberación inmediata contenido 50 mg de losartán potásico, presentes en el mercado farmacéutico Argentino y aprobado para su comercialización, con la finalidad de establecer equivalencia farmacéutica entre ellas.

Se realizaron los siguientes ensayos: identidad y valoración del principio activo (contenido), ensayo de uniformidad de unidades de dosificación, de disolución y perfiles de disolución. Por otra parte se realizó la evaluación de rótulos, prospectos y envases primarios,

Nota: Este trabajo fue realizado por los pasantes Srta. Mayor María Eugenia y Sr. Bringas Jonatan, alumnos avanzados de la Carrera de Farmacia, bajo la dirección de los Profs. Quiroga Pablo y Ruiz María Esperanza

RESULTADOS

TABLA I. Se realizó un estudio comparativo de la descripción de los comprimidos, del envase primario (blíster) y de la información contenida en los rótulos del envase secundario (caja) y prospectos de los productos ensayados. Este fue realizado en base a las indicaciones de la OMS³ que considera que las instrucciones de uso y las especificaciones de conservación incluida en los envases, son imprescindibles para avalar la intercambiabilidad de productos medicamentosos.

| PRODUCTO Lab. - Lote - Vto. | DESCRIPCIÓN | CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO | BLISTER |
|--|---|--|---|
| CARTAN Quesada Farmaceútica L: 211364 Vto.: 10/14 | Anaranjado, redondo, biconvexo, recubierto. | Caja: Conservar en ambiente fresco, seco y protegido de la luz, preferentemente entre 15 y 30 °C dentro de su envase original, con su prospecto, fuera del alcance de los niños. Prospecto: Ídem. | Base de aluminio y cubierta de PVC ámbar. |
| COZAAREX MSD L:H018288 Vto.: 08/14 | Blanco, oblongo, biconvexo, ranurado. | Caja: mantener el envase cerrado y protegido de la luz a temperatura por debajo de los 30 °C. Prospecto: Ídem. | Base de aluminio y cubierta de PVC blanca. |
| ENROMIC Microsules Argentina L:103381 Vto.: 11/16 | Naranja, redondo, biconvexo, ranurado. | Caja: conservación a temperatura ambiente en lugar seco. Proteger de la luz. Prospecto: Ídem. | Base de aluminio y cubierta de PVC transparente. |
| FABOSIC Fabop L: 060 Vto.: 10/15 | Blanco, redondo, biconvexo. | Caja: mantener a temperatura entre 15 y 30 °C, lejos de la luz directa y el calor. Prospecto: Ídem. | Base de aluminio y cubierta de PVC Transparente. |
| FENSARTÁN Elea L: 21510715 Vto.: 07/15 | Blanco, oblongo, plano, ranurado. | Caja: Conservar a temperatura entre 15 y 30 °C, en envase bien cerrado. Prospecto: Ídem. | Base de aluminio y cubierta de PVC blanco. |
| FIBAN Finadiet L: 005 Vto.: 02/15 | Naranja, redondo, biconvexo. | Caja: conservar en lugar fresco y seco, preferentemente a temperatura entre 15 y 30 °C. Prospecto: Ídem. | Base de aluminio y cubierta de PVC ámbar. |
| KLOSARTÁN Klonal L: 9308 Vto.: 02/15 | Blanco, ranurado, oblongo, con el logo del laboratorio en una de las caras. | Caja: conservar a temperatura menor de 30 °C. Al abrigo de la luz. Prospecto: Ídem. | Base de aluminio blanca y cubierta de PVC blanco. |
| LOCTENK Biotenk L: 141 Vto.: 10/15 | Fucsia, redondo, biconvexo. | Caja: conservar entre 15 y 30 °C. Prospecto: Ídem. | Base de aluminio y cubierta de PVC transparente. |

| | | | |
|--|--|---|--|
| LOSACOR Roemmers L: 00332 Vto.: 08/16 | Marrón claro, redondo, biconvexo, ranurado en una de sus caras con la inscripción "LC 50". | Caja: conservar en lugar seco a temperatura inferior a 30 °C. Prospecto: Ídem. | Base de aluminio y cubierta con aluminio. |
| LOSARGAL Sant Gall Friburg L: 03166 Vto.: 03/15 | Blanco, redondo, biconvexo, ranurado | Caja: mantener a temperatura ambiente preferentemente hasta 30 °C. Prospecto: mantener en envase cerrado y protegido a la luz a una temperatura debajo de 30 °C. | Base de aluminio y cubierta de PVC transparente. |
| LOSARTÁN NORTHIA Northia L: 26528 Vto.: 08/16 | Blanco, redondo, biconvexo. | Caja: conservar a temperatura entre 10 y 25 °C. Prospecto: Ídem. | Base de aluminio y cubierta de PVC ámbar. |
| LOSARTÁN RICHET Richet L: 33821 Vto.: 08/16 | Amarillo muy claro, redondo, biconvexo, ranurado en una de sus caras. | Caja: conservar en lugar seco a temperatura ambiente entre 15 y 30 °C. Prospecto: Ídem. | Base de papel y cubierta de aluminio. |
| LOSARTÁN VANNIER Vannier L: 113041 Vto.: 11/15 | Blanco, redondo, biconvexo. | Caja: conservar al abrigo de la luz y a temperatura ambiente entre 15 y 30 °C. Prospecto: Ídem. | Base de aluminio y cubierta de PVC ámbar. |
| LOPLAC Casasco L: S907C1 Vto.: 12/16 | Rosa, redondo, ranurado, biconvexo, tiene la inscripción "50" en una de sus caras. | Caja: conservar en lugar fresco y seco entre 15 y 30 °C. Prospecto: Ídem. | Base de aluminio y cubierta con aluminio. |
| NITEN Ivax L: 0163 Vto.: 08/16 | Celeste, redondo, biconvexo, ranurado. | Caja: conservar a temperatura no mayor a 30 °C y protegido de la humedad. Prospecto: ídem. | Base de aluminio y cubierta de PVC transparente. |
| PAXÓN Gador L: 16408 Vto.: 02/15 | Blanco, oblongo, biconvexo, ranurado en una cara con la inscripción "PX 50" y en la otra "Gador" | Caja: mantener a temperatura entre 15 y 30°C. Prospecto: Conservar a temperatura entre 15 y 30°C. | Base de aluminio y cubierta de PVC blanco. |
| PRISONIL Lepetit L: 39 Vto.: 10/15 | Blanco, redondo, biconvexo. | Caja: conservar en lugar seco a temperatura ambiente de 25 °C, variación admitida entre 15 y 30 °C. Prospecto: ídem. | Base de aluminio y cubierta de PVC transparente. |
| TACARDIA Richmond L: GMD9-GMD4 Vto.: 01/15 | Rosa, oblongo, biconvexo. | Caja: conservar a una temperatura inferior a 30 °C. Prospecto: Ídem. | Base de aluminio y cubierta de PVC transparente. |

| | | | |
|---|---|--|--|
| TACICUL Denver Farma L: 30565 Vto.: 06/16 | Amarillo, redondo, biconvexo, ranurado en una de sus caras. | Caja: mantener en envase cerrado, protegido de la luz a una temperatura hasta 30 °C. Prospecto: ídem. | Base de aluminio y cubierta de aluminio. |
| TEMISARTÁN Temis Lostaló L: 13584 Vto.: 11/16 | Marrón claro, redondo, biconvexo, ranurado, con la inscripción "T 50" en una de sus caras y el logo del laboratorio en la otra. | Caja: conservar en lugar seco a temperatura ambiente inferior a 30 °C. Prospecto: Ídem. | Base de aluminio y cubierta de PVC transparente. |
| VASEXTEN Bernabó L: 093141 Vto.: 09/15 | Amarillo claro, redondo, plano, ranurado, | Caja: conservar en lugar seco a temperatura preferentemente entre 15 y 30 °C. Protegido de la luz. Prospecto: ídem. | Base de aluminio, cubierto con aluminio. |

TABLA II. Resultados de los ensayos de Contenido y Uniformidad de Unidades de Dosificación (UUD) de todos los productos farmacéuticos evaluados.

| PRODUCTO | CONTENIDO DE LOSARTÁN POTASICO | UNIFORMIDAD DE UNIDADES DE DOSIFICACIÓN |
|-------------------------|--------------------------------|---|
| CARTAN | CUMPLE | CUMPLE |
| COZAAREX | CUMPLE | CUMPLE |
| ENROMIC | NO CUMPLE | CUMPLE |
| FABOSIC | CUMPLE | CUMPLE |
| FENSARTÁN | CUMPLE | CUMPLE |
| FIBAN | NO CUMPLE | CUMPLE |
| KLOSARTÁN | CUMPLE | CUMPLE |
| LOCTENK | CUMPLE | CUMPLE |
| LOSACOR | CUMPLE | CUMPLE |
| LOSARGAL | NO CUMPLE | CUMPLE |
| LOSARTÁN NORTHIA | CUMPLE | CUMPLE |
| LOSARTÁN RICHET | CUMPLE | CUMPLE |
| LOSARTÁN VANNIER | CUMPLE | CUMPLE |
| LOPLAC | CUMPLE | CUMPLE |
| NITEN | CUMPLE | CUMPLE |
| PAXON | CUMPLE | CUMPLE |
| PRISONIL | CUMPLE | CUMPLE |
| TACARDIA | CUMPLE | CUMPLE |
| TACICUL | CUMPLE | CUMPLE |
| TEMISARTÁN | CUMPLE | CUMPLE |
| VAEXTEN | CUMPLE | CUMPLE |

CRITERIO DE ACEPTACIÓN DEL CONTENIDO DE LOSARTÁN POTÁSICO:

Para comprimidos de liberación inmediata: no menos de 95.0 % y no más de 105.0 % de la cantidad declarada de losartán potásico (% SVD- % Sobre Valor Declarado), según USP 34⁴.

CRITERIO DE ACEPTACIÓN DE UUD:

ETAPA 1: sobre una muestra de 10 comprimidos analizados individualmente, el contenido de losartán potásico de cada uno de ellos debe estar dentro del rango 85-115 % SVD y su Coeficiente de Variación (CV%) debe ser ≤ 6 %, según FA VII ed.⁵

ETAPA 2: Ensayar 20 unidades adicionales. No más de una unidad de las 30 debe presentar un contenido de losartán potásico fuera del rango 85-115% SVD, ninguna fuera del rango 75-125% SVD y el Coeficiente de Variación (CV%) debe ser ≤ 7,8 %, según FA VII ed.⁵

TABLA III. Resultados del ensayo de disolución para comprimidos de liberación inmediata.

| PRODUCTO | ETAPA 1 | ETAPA 2 | ETAPA 3 |
|------------------|-----------|---------|---------|
| CARTAN | NO CUMPLE | - | - |
| COZAAREX | CUMPLE | - | - |
| ENROMIC | CUMPLE | - | - |
| FABOSIC | CUMPLE | - | - |
| FENSARTÁN | CUMPLE | - | - |
| FIBAN | CUMPLE | - | - |
| KLOSPORT | CUMPLE | - | - |
| LOCTENK | CUMPLE | - | - |
| LOSACOR | CUMPLE | - | - |
| LOSARGAL | CUMPLE | - | - |
| LOSARTÁN NORTHIA | CUMPLE | - | - |
| LOSARTÁN RICHET | NO CUMPLE | CUMPLE | - |
| LOSARTÁN VANNIER | CUMPLE | - | - |
| LOPLAC | NO CUMPLE | CUMPLE | - |
| NITEN | CUMPLE | - | - |
| PAXON | CUMPLE | - | - |
| PRISONIL | CUMPLE | - | - |
| TACARDIA | CUMPLE | - | - |
| TACICUL | CUMPLE | - | - |
| TEMISARTÁN | CUMPLE | - | - |
| VAEXTEN | CUMPLE | - | - |

Nota: respecto del producto farmacéutico Cartán *No se realizó la Etapa 2 de disolución debido a que los resultados obtenidos en la Etapa 1, y acorde a los criterios de aceptación –ver a continuación-, dicho producto no cumple con el ensayo de disolución ni tiene posibilidades de cumplir en la Etapa 3.*

CRITERIO DE ACEPTACIÓN DE ETAPA 1 (E1) SEGÚN USP 34: Sobre 6 comprimidos ensayados (Prueba 1-agua- 900 mL), el % disuelto SVD de losartán potásico de cada uno de los comprimidos ensayados a los 30 minutos, no debe ser menor del 80%.(Q + 5%).

CRITERIO DE ACEPTACIÓN DE ETAPA 2 (E2) SEGÚN USP 34: Sobre 12 comprimidos ensayados (Prueba 1-agua – 900 mL), el % disuelto SVD promedio de losartán potásico, a los 30 minutos, no debe ser menor del 75% (Q). Y ninguno de los comprimidos debe presentar un % disuelto SVD que se encuentre por debajo del 60% (Q - 15%).

CRITERIO DE ACEPTACIÓN DE ETAPA 3 (E3) SEGÚN USP 34: Sobre 24 comprimidos ensayados (Prueba 1-agua – 900 mL), el % disuelto SVD promedio de losartán potásico, a los 30 minutos, debe ser igual o mayor del 75% (Q), no más de 2 unidades menores del 60% (Q - 15%) y ninguna unidad menor del 50% (Q - 25%).

PERFILES DE DISOLUCIÓN:

Se realizaron los perfiles de disolución de todos los productos ensayados, desde Tiempo 0 hasta los 45 minutos (5, 10, 20, 30 y 45 minutos).

Los perfiles de disolución se encuentran en las dos figuras siguientes (Figuras Ia y Ib), divididos de esta manera en virtud del número de productos ensayados.

En cada una de las figuras se ha superpuesto el perfil de disolución del producto utilizado como referencia (Cozaarex 50 mg, Lab. Merck Sharp Dohme), para el cálculo posterior del Factor de Similitud (f_2)⁶ para establecer comportamientos similares de los perfiles de disolución de todos los productos.

Los perfiles de disolución cuyos f_2 sean ≥ 50 se consideran similares al producto de Referencia, por el contrario si el valor de f_2 es < 50 no se consideran similares.

FIGURA Ia. Perfiles de disolución de los comprimidos de las diferentes formulaciones sólidas orales de liberación Inmediata evaluadas conteniendo losartán potásico 50 mg.

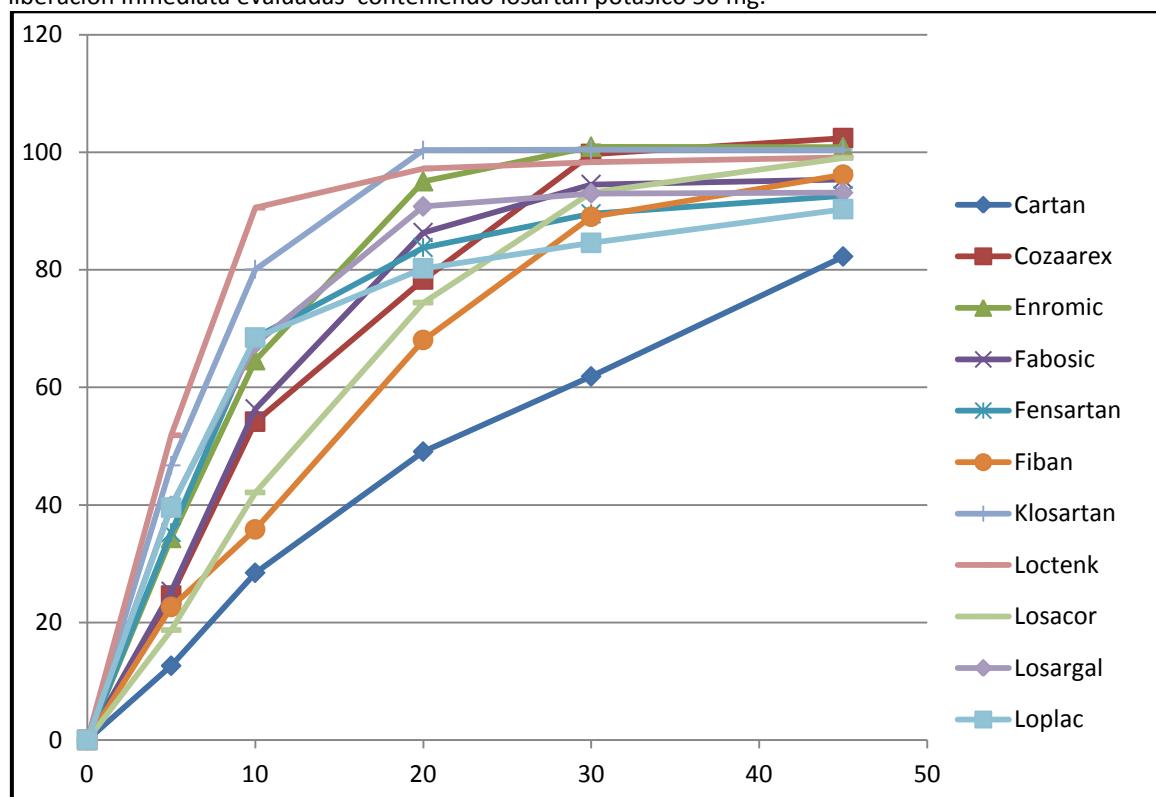


FIGURA Ib. Perfiles de disolución de los comprimidos de las diferentes formulaciones sólidas orales de liberación Inmediata evaluadas conteniendo losartán potásico 50 mg.

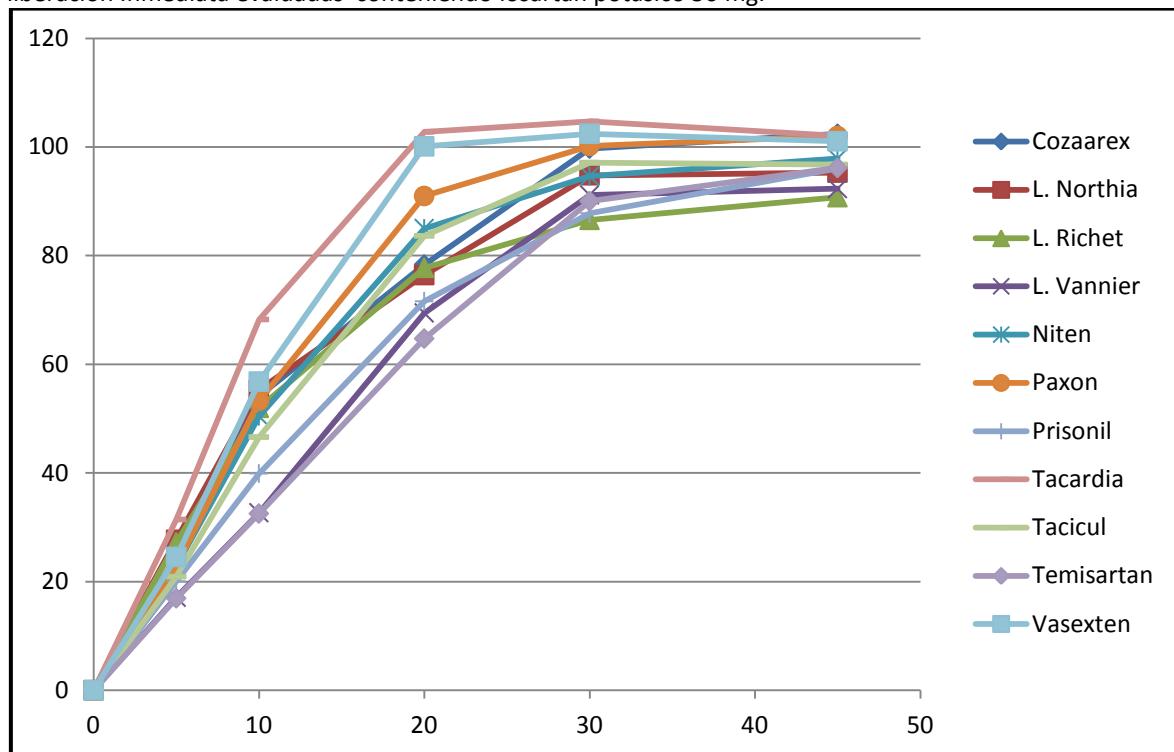


TABLA III. Resultados del Factor de Similitud f_2 de cada producto farmacéutico evaluado vs Cozaarex (Referencia).

| PRODUCTO | f_2 |
|------------------|------------|
| CARTAN | No Cumple |
| COZAAREX | Referencia |
| ENROMIC | No Cumple |
| FABOSIC | Cumple |
| FENSARTÁN | No Cumple |
| FIBAN | No Cumple |
| KLOSARTÁN | No Cumple |
| LOCTENK | No Cumple |
| LOSACOR | Cumple |
| LOSARGAL | No cumple |
| LOSARTÁN NORTHIA | Cumple |
| LOSARTÁN RICHET | Cumple |
| LOSARTÁN VANNIER | No Cumple |
| LOPLAC | No Cumple |
| NITEN | Cumple |
| PAXON | Cumple |
| PRISONIL | Cumple |
| TACARDIA | No cumple |
| TACICUL | Cumple |
| TEMISARTÁN | No cumple |
| VAEXTEN | No Cumple |

Los perfiles de disolución de los productos Cartán, Enromic, Fensartán, Fiban, Klosartán, Loctenck, Losargal, Losartan Vannier, Loplac, Tacardia, Temisartan y Vaexten resultaron no ser similares ($f_2 < 50$) a la referencia en nuestras condiciones de trabajo.

CONCLUSIONES

1. No todos los lotes de las diferentes formulaciones evaluadas en su forma farmacéutica comprimidos conteniendo 50 mg de losartán potásico y disponibles en el mercado farmacéutico Argentino a la fecha del presente estudio, son equivalentes con respecto a la información brindada sobre las condiciones de almacenamiento. Se considera que la indicación correcta sería: "Conservar a temperatura ambiente controlada, protegido de la humedad", donde "temperatura ambiente controlada" indica, según USP 34, una temperatura mantenida entre 20 y 25 °C, permitiéndose desviaciones entre 15 y 30 °C experimentadas en farmacias, hospitales y depósitos. Las condiciones de almacenamiento deberían indicarse tanto en la caja (envase secundario) como en el prospecto.
2. No Todos los productos analizados cumplen satisfactoriamente el ensayo de contenido.
3. Todos los productos analizados cumplen satisfactoriamente el ensayo de Uniformidad de Unidades de Dosificación.
4. La mayoría de los lotes de los productos ensayados cumplen con el ensayo de disolución en la Etapa 1, excepto Loplac y Losartán Richet que cumplen el ensayo en la Etapa 2, respecto de Cartán el mismo no cumple el ensayo de disolución en ninguna de las etapas.
5. De la comparación de los perfiles de disolución utilizando el factor de similitud f_2 se concluye que Fabosic, Losacor, Losartán Northia, Losartán Richet, Niten, Paxón, Prisonil y Tacicul tienen un perfil de disolución similar ($f_2 \geq 50$) a Cozaarex (Referencia).

BIBLIOGRAFÍA

1. *Goodman & Gilman. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica Undécima edición.* (2006).
2. *Farmacología humana 3^a edición* Jesús Florez.
3. *World Health Organization. Quality Assurance of Pharmaceuticals. Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability,* pág. 97, Ginebra (1997),
4. *USP 34. Monografía Losartán Potásico tabletas,*
5. *Farmacopea Argentina VII ed. Vol. 1 <740> Uniformidad de Unidades de Dosificación,* pág. 279 (2003).
6. Doménech Berrozpe J., Martínez Lanao J., Plá Delfina J.M. "Biofarmacia y Farmacocinética" Vol. II, Ed. Síntesis S.A., Madrid, pág. 271-2 (1998).