

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

BOLETÍN No. 15

**EQUIVALENCIA FARMACÉUTICA DE COMPRIMIDOS
CONTENIENDO AMLODIPINA 10 mg**

INTRODUCCIÓN

La **Amlodipina** es un bloqueante de los canales de calcio, perteneciente al subgrupo de las dihidropiridinas. Su mecanismo de acción consiste en inhibir el flujo transmembrana de los iones de calcio hacia el interior de la musculatura cardiaca. La acción antihipertensiva de la Amlodipina se debe a un efecto relajante directo sobre la musculatura vascular lisa. El mecanismo exacto mediante el cual la amlodipina alivia la angina no se ha determinado completamente, pero reduce la carga isquémica total.

La amlodipina se absorbe lentamente por vía oral, alcanzando picos plasmáticos a las 6-12 horas. Su semivida es la más prolongada de las dihidropiridinas: 35-48 horas. Todo ello contribuye a que sus efectos hipotensores se instauren más lentamente y se prolonguen durante más tiempo. La absorción de amlodipina no se encuentra afectada por la ingesta de alimentos.

La amlodipina es bien tolerada. En los estudios clínicos controlados con placebo que involucraron pacientes con hipertensión o angina, los efectos secundarios más comúnmente observados fueron: rubor, fatiga, edema, somnolencia, dolor de cabeza, dolor abdominal, náuseas, palpitaciones. Otros efectos adversos menos comúnmente observados son: boca seca, sudoración aumentada, astenia, dolor de espalda, malestar general, aumento-disminución de peso, hipotensión, síncope, hipertoniá, hipoestesia, parestesia, neuropatía periférica, temblor, ginecomastia, alteraciones del hábito intestinal, dispepsia, hiperplasia gingival, pancreatitis, vómito, hiperglucemia, artralgia, calambres musculares, mialgia, púrpura, trombocitopenia, impotencia, insomnio, cambios de humor, tos, disnea, rinitis, alopecia, decoloración de la piel, urticaria, tinnitus, frecuencia urinaria aumentada, trastornos miccionales, nocturia, vasculitis, trastornos visuales, leucopenia.

La amlodipina está indicada como fármaco de primera elección para el tratamiento de la hipertensión arterial y para el tratamiento de la isquemia miocárdica. También está indicada para reducir el riesgo de hospitalización a causa de angina y reducir el riesgo de procedimientos de revascularización coronaria.^{1,2}

OBJETIVO

El objetivo del presente trabajo fue realizar un estudio comparativo de 23 marcas de comprimidos conteniendo 10 mg de Amlodipina, presentes en el mercado farmacéutico argentino y aprobados para su comercialización, con la finalidad de establecer equivalencia farmacéutica entre ellas.

Se realizaron los siguientes ensayos: evaluación de rótulos, prospectos y envases primarios, identidad y valoración del principio activo, ensayos de uniformidad de unidades de dosificación y de disolución.

Nota: Este trabajo fue realizado por los pasantes Sres. Nicolás E. Casarosa y Juan Francisco Morales, alumnos avanzadas de la Carrera de Farmacia, bajo la dirección de la Prof. Dra. María Guillermina Volonté y la colaboración de la Lic. Claudia Marano.

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 DEL COMPRIMIDO	CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO	BLISTER
AMBENA Northia L: 20603 Vto.: 09/13	Amarillo, redondo, biconvexo, recubierto.	Caja: Conservar en su envase original a temperatura hasta 25°C, al abrigo de la luz y la humedad. Prospecto: Idem	Base de aluminio y cubierta de PVC ámbar.
AMLOC Pfizer L:C2212 Vto.: 06/15	Blanco, redondo, biconvexo.	Caja: conservar en lugar seco y fresco, a temperatura no superior a 25°C. Prospecto: Idem	Base de aluminio y cubierta de PVC blanca.
AMLODIPINA DENVER FARMA Denver Farma L:10947 Vto.: 09/14	Blanco, redondo, biconvexo, ranurado.	Caja: Conservar a temperatura ambiente entre 15 y 30°C. Prospecto: Idem	Base de aluminio y cubierta de PVC transparente.
AMLODIPINA RICHET Richet L:32668 Vto.: 04/15	Blanco, redondo, biconvexo, ranurado.	Caja: Mantener entre 15 y 30°C, protegido de la luz y la humedad. Prospecto: Idem	Base de aluminio y cubierta de PVC blanco.
AMLODIPINA VANNIER Vannier L: 432035 Vto.: 04/15	Blanco, redondo, biconvexo, ranurado.	Caja: conservar entre 15 y 30°C, al abrigo de la luz. Prospecto: Idem	Base de aluminio y cubierta de PVC ámbar.
AMLOTENS Klonal L: U8202 Vto.: 04/13	Blanco, redondo, plano, ranurado.	Caja: Conservar a temperatura entre 8° y 30°C, al abrigo de la luz. Prospecto: <u>No informa</u>	Base de aluminio y cubierta de PVC ámbar.
ANEXA Microsules Argentina L: 62205 Vto.: 06/14	Blanco, redondo, biconvexo, ranurado.	Caja: Conservar en lugar seco, preferentemente a temperatura inferior a 30°C. Prospecto: Idem	Base de aluminio y cubierta de PVC ámbar.
ANGIOFILINA Fabra L: P10049 Vto.: 04/14	Blanco, redondo, plano, ranurado.	Caja: Mantener en lugar fresco y seco. Prospecto: Idem	Base de aluminio y cubierta de PVC blanca.
APO-AMLODIPINA Apotex L: JB1017 Vto.: 01/14	Blanco, redondo, plano, con la inscripción "AML 10" en una cara y "APO" en la otra cara.	Caja: conservar a menos de 30°C. Prospecto: Idem	Base de aluminio y cubierta de PVC blanca.
ARTERIOSAN Bernabo L: 72019 Vto.: 07/14	Blanco, redondo, plano, ranurado.	Caja Conservar en lugar seco, preferentemente a temperatura entre 15° y 30°C. Prospecto: Idem	Base de aluminio y cubierta de PVC ámbar.

CALPRES Temis Lostalo L: 4279/2 Vto.: 03/14	Blanco, oblongo, biconvexo, con logo del laboratorio en una cara y en la otra la inscripción "C 10", ranurado.	Caja: Conservar en lugar seco a temperatura inferior a 30°C. Prospecto: Conservar a temperatura inferior a 30°C.	Base de aluminio y cubierta de PVC transparente.
CARDIOREX Bago L: C4142 Vto.: 07/15	Blanco, redondo, biconvexo, ranurado en una de sus caras con la inscripción "AML 10".	Caja: Conservar el producto a una temperatura no mayor de 30°C. Prospecto: Idem	Base de aluminio y cubierta de PVC blanco.
CARDIVAS Sidus L: 49652 Vto.: 08/14	Blanco, redondo, biconvexo, ranurado en una de sus caras y la inscripción 10 en la otra cara.	Caja: Conservar entre 15 y 30°C. Prospecto: Idem	Base de aluminio de color blanco y cubierta de PVC blanco.
COROVAL Nova Argentia L: 00002 Vto.: 12/13	Blanco, redondo, biconvexo, ranurado en una de sus caras.	Caja: Conservar en lugar seco a temperatura inferior a 30°C al abrigo de la luz. Prospecto: Idem	Base de aluminio y cubierta de PVC transparente.
FABOCEF Fabop L: 019 Vto.: 07/14	Blanco, oblongo, biconvexo, ranurado en una de sus caras.	Caja: Mantener a una temperatura entre 15°C y 30°C, lejos del calor y la luz solar directa. Prospecto: Idem	Base de aluminio y cubierta de PVC transparente.
HIPERTENSAL Finadiet L: 013 Vto.: 04/13	Blanco, redondo, plano, ranurado en una de sus caras.	Caja: Conservar en lugar fresco y seco. Prospecto: Idem	Base de aluminio y cubierta de PVC ámbar.
ILDUC Baliarda L: 096 Vto.: 07/15	Blanco, oblongo, biconvexo, ranurado en ambas caras, con la inscripción "IL10".	Caja: Mantener en lugar seco, a temperatura no superior a 30°C. Prospecto: Idem	Base de aluminio y cubierta de PVC transparente.
MITOKOR Biotenk L: MI114 Vto.: 04/13	Blanco, redondo, plano, ranurado en una de sus caras.	Caja: Conservar a temperatura ambiente, (preferentemente entre 15 y 30°C). Prospecto: Conservar en lugar fresco y seco, (preferentemente entre 15 y 30°C).	Base de aluminio y cubierta de PVC ámbar.
PELMEC Casasco L: N119C Vto.: 09/14	Blanco, redondo, biconvexo, con la inscripción "10" en una cara y en la otra cara ranurado.	Caja: Conservar a temperatura y humedad ambiente. Prospecto: Conservar en lugar fresco y seco, preferentemente entre 15 y 30°C.	Base de aluminio y cubierta de PVC ámbar.
TENSIMED Lepetit L: 11 Vto.: 05/14	Blanco, redondo, biconvexo, ranurado en una de sus caras.	Caja: Proteger de la luz y la humedad; temperatura ambiente hasta 25°C.	Base de aluminio y cubierta de PVC de color ámbar.

		Prospecto: Conservar a temperatura ambiente entre 10°C y 25°C, al abrigo de la luz.	
TERLOC Ivax L: 0477 Vto.: 11/14	Blanco, oblongo, biconvexo, con la inscripción "TER" en una cara, ranurado en la otra cara con la inscripción "10 10".	Caja: Conservar en su envase original, a temperatura no mayor de 30°C y protegido de la humedad. Prospecto: Idem	Base de aluminio y cubierta de PVC transparente.
TERVALON Lazar L: 4004 Vto.: 03/15	Blanco, oblongo, biconvexo, ranurado en una de sus caras.	Caja: Entre 15 y 30°C, en lugar seco. Prospecto: No informa	Base de aluminio y cubierta de PVC ámbar.
ZUNDIC Raffo L: 69010 Vto.: 08/14	Blanco, redondo, biconvexo, ranurado en una de sus caras.	Caja: Conservar en su envase original a temperatura ambiente (15-30°C). Prospecto: Conservar en su envase original a temperatura ambiente (15-30°C), fuera de la acción directa de la luz y humedad.	Base de aluminio y cubierta de PVC ámbar.

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

PRODUCTO	CONTENIDO DE AMLODIPINA	UNIFORMIDAD DE UNIDADES DE DOSIFICACIÓN
AMBENA	NO CUMPLE	CUMPLE
AMLOC	CUMPLE	CUMPLE
AMLODIPINA DENVER FARMA	CUMPLE	CUMPLE
AMLODIPINA RICHET	CUMPLE	CUMPLE
AMLODIPINA VANNIER 10	CUMPLE	CUMPLE
AMLOTENS	CUMPLE	CUMPLE
ANEXA	CUMPLE	CUMPLE
ANGIOFILINA	NO CUMPLE	NO CUMPLE*
APO-AMLODIPINA	CUMPLE	CUMPLE
ARTERIOSAN	CUMPLE	CUMPLE
CALPRES	NO CUMPLE	NO CUMPLE*
CARDIOREX	CUMPLE	CUMPLE
CARDIVAS	CUMPLE	CUMPLE
COROVAL	CUMPLE	CUMPLE
FABOCEF	CUMPLE	CUMPLE
HIPERTENSAL	CUMPLE	CUMPLE
ILDUC	CUMPLE	CUMPLE**
MITOKOR	CUMPLE	CUMPLE
PELMEC	CUMPLE	CUMPLE
TENSIMED	CUMPLE	CUMPLE

TERLOC	CUMPLE	CUMPLE
TERVALON	CUMPLE	CUMPLE
ZUNDIC	CUMPLE	CUMPLE

* No cumple Etapa 1, ni Etapa 2.

** No cumple Etapa 1, Cumple Etapa 2.

CRITERIO DE ACEPTACIÓN DEL CONTENIDO DE AMLODIPINA:

Para comprimidos de liberación inmediata: 90-110 % Sobre Valor Declarado (% SVD), según USP 34⁴.

CRITERIO DE ACEPTACIÓN DE UUD:

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

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

TABLA III. Resultados del ensayo de disolución para comprimidos de liberación inmediata. (Se utilizó la prueba 1 de la USP 34).

PRODUCTO	ETAPA 1	ETAPA 2	ETAPA 3
AMBENA	CUMPLE	-	-
AMLOC	CUMPLE	-	-
AMLODIPINA DENVER FARMA	CUMPLE	-	-
AMLODIPINA RICHET	CUMPLE	-	-
AMLODIPINA VANNIER	CUMPLE	-	-
AMLOTENS	NO CUMPLE	CUMPLE	-
ANEXA	CUMPLE	-	-
ANGIOFILINA	CUMPLE	-	-
APO-AMLODIPINA	CUMPLE	-	-
ARTERIOSAN	CUMPLE	-	-
CALPRES	CUMPLE	-	-
CARDIOREX	CUMPLE	-	-
CARDIVAS	CUMPLE	-	-
COROVAL	CUMPLE	-	-
FABOCEF	CUMPLE	-	-
HIPERTENSAL	CUMPLE	-	-
ILDUC	NO CUMPLE	NO CUMPLE	NO CUMPLE
MITOKOR	CUMPLE	-	-
PELMEC	CUMPLE	-	-
TENSIMED	CUMPLE	-	-
TERLOC	CUMPLE	-	-
TERVALON	CUMPLE	-	-
ZUNDIC	CUMPLE	-	-

CRITERIO DE ACEPTACIÓN DE ETAPA 1 (E1) SEGÚN USP 34: Sobre 6 comprimidos ensayados en ácido clorhídrico 0,01N, el % disuelto SVD de Amlodipina de cada uno de los comprimidos ensayados, a los 30 minutos, no debe ser menor del 75%.(Q + 5%).

CRITERIO DE ACEPTACIÓN DE ETAPA 2 (E2) SEGÚN USP 34: Sobre 12 comprimidos ensayados en ácido clorhídrico 0,01N, el % disuelto SVD promedio de Amlodipina, 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 en ácido clorhídrico 0,01N, el % disuelto SVD promedio de Amlodipina, 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.

Los perfiles se encuentran en las dos figuras siguientes (Figuras 1a , 1b y 1c), divididos de esta manera debido a la gran cantidad de productos ensayados.

En cada una de las figuras se ha superpuesto el producto considerado líder del mercado (Amloc 10 mg, Lab. Pfizer), utilizado como Referencia para el cálculo posterior del Factor de Similitud (f_2)⁶ para establecer comportamientos similares de disolución de todos los productos.

Los perfiles de disolución cuyos $f_2 > 50$, se consideran similares al producto de Referencia, por el contrario si el valor de $f_2 < 50$ no pueden considerarse similares.

FIGURA 1a. Perfiles de disolución de los comprimidos de Amlodipina 10 mg de liberación inmediata

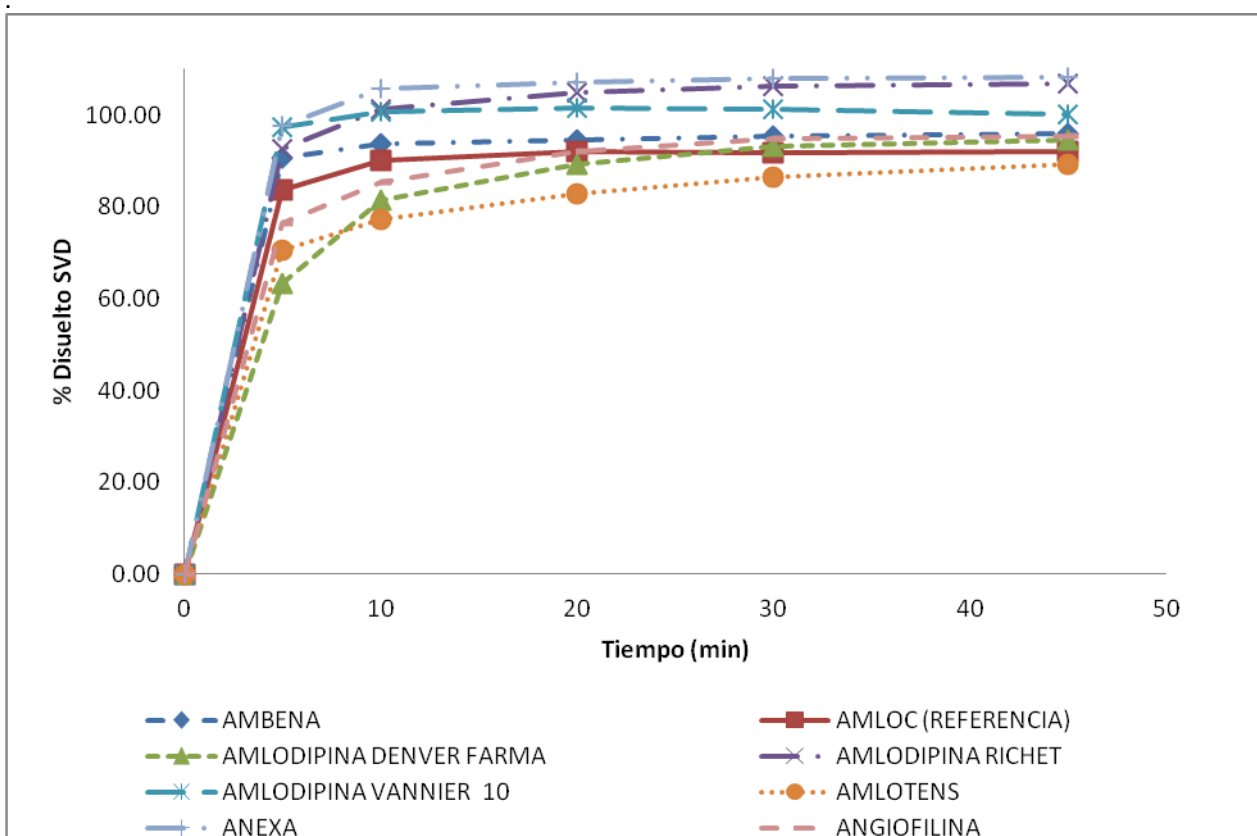


FIGURA Ib. Perfiles de disolución de los comprimidos de Amlodipina 10 mg de liberación inmediata.

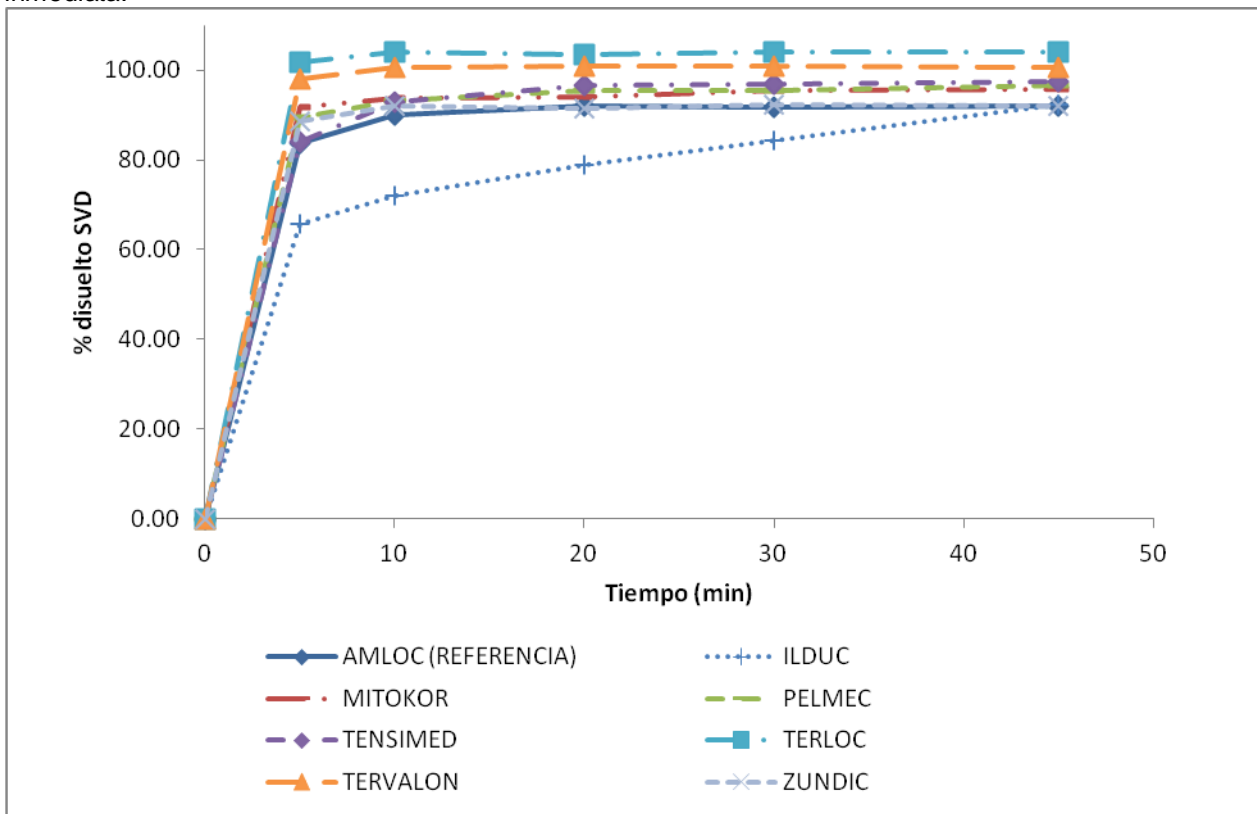


FIGURA Ic. Perfiles de disolución de los comprimidos de Amlodipina 10 mg de liberación inmediata.

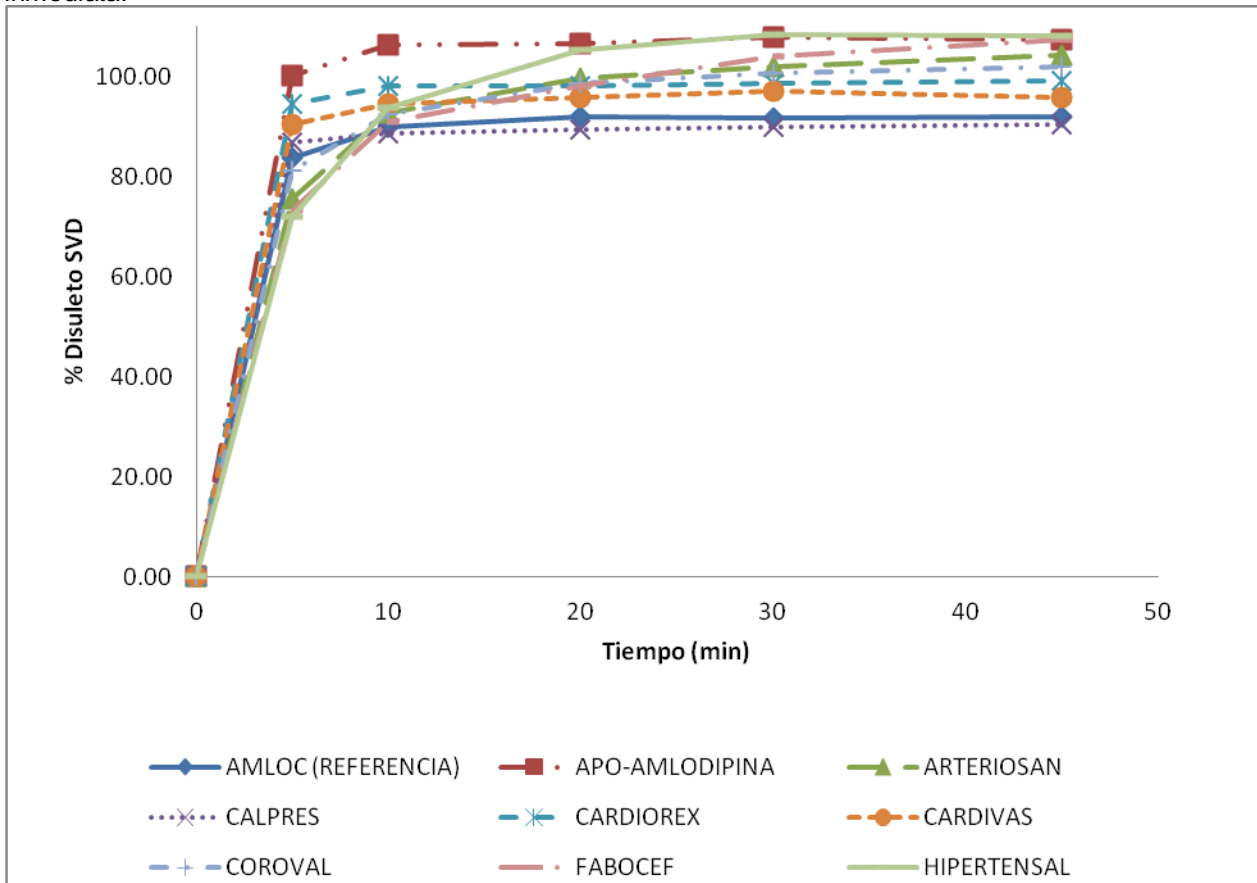


TABLA IV. Resultados del Factor de Similitud f_2 de cada producto vs Amloc

PRODUCTO	f_2
AMBENA	Cumple
AMLOC	Cumple
AMLODIPINA DENVER FARMA	Cumple
AMLODIPINA RICHET	No Cumple
AMLODIPINA VANNIER	Cumple
AMLOTENS	Cumple
ANEXA	No Cumple
ANGIOFILINA	Cumple
APO-AMLODIPINA	No Cumple
ARTERIOSAN	Cumple
CALPRES	Cumple
CARDIOREX	Cumple
CARDIVAS	Cumple
COROVAL	Cumple
FABOCEF	Cumple
HIPERTENSAL	No cumple
ILDUC	No cumple
MITOKOR	Cumple
PELMEC	Cumple
TENSIMED	Cumple
TERLOC	No cumple
TERVALON	Cumple
ZUNDIC	Cumple

CONCLUSIONES

1) No todos los comprimidos conteniendo 10 mg de Amlodipina, disponibles en el mercado argentino a la fecha del presente estudio, son equivalentes con respecto a la información brindada sobre las condiciones de almacenamiento. Se considera que la indicación correcta sería: "conservar en envase impermeable y resistentes a la luz, almacenar a temperatura ambiente controlada"⁷.

Las condiciones de almacenamiento deberían indicarse tanto en la caja (envase secundario) como en el prospecto.

Los productos que difieren con la indicación descrita en caja y prospecto son: Calpres, Mitokor, Pelmec, Tensimed y Zundic. Los productos Amlotens y Tervalon no poseen ninguna información en el prospecto.

2) Todos los productos analizados cumplen satisfactoriamente los ensayos de contenido excepto Ambena, Amlodipina Vannier, Anexa, Angiofilina, Calpres y Tensimed.

Angiofilina y Calpres no cumplen uniformidad de unidades de dosificación (UUD), Ilduc cumple con UUD en Etapa 2. El resto de los productos cumplen con UUD en Etapa 1.

3) Todos los productos cumplen el ensayo de disolución en la Etapa 1; a excepción de, Amlotens que no cumple Etapa 1 pero cumplen Etapa 2. Ilduc no cumple en ninguna de las tres etapas.

4) De la comparación de los perfiles de disolución usando el factor de similitud f_2 podemos decir que los perfiles de disolución de todos los productos resultaron similares ($f_2 > 50$) al innovador (Amloc) **a excepción** de Amlodipina Richet, Anexa, Apo Amlodipina, Hipertensal, Ilduc y Terloc que resultaron no ser similares ($f_2 < 50$) al innovador.

BIBLIOGRAFÍA

1. Goodman & Gilman. *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica* (2006).
2. *Farmacología humana* 3ª 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 Besilato de Amlodipino tabletas*, pág. 2052.
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).
7. USP 34. *Monografía Amlodipina*, pág. 2053