

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

BOLETÍN N°. 19,

**EQUIVALENCIA FARMACÉUTICA DE COMPRIMIDOS
CONTENIENDO CARVEDILOL 6.25 mg**

INTRODUCCIÓN

Carvedilol (CVL) es un antagonista adrenérgico no selectivo de tercera generación, ampliamente utilizado en la práctica clínica para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares como hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva e infarto de miocardio (1). Produce vasodilatación periférica por su antagonismo α_1 , y se le han atribuido también propiedades antioxidantes y antiinflamatorias (2). Se absorbe rápidamente luego de su administración oral, pero presenta baja biodisponibilidad ($\approx 25\%$) debido a un elevado efecto de primer paso hepático (3). Es una base débil ($pK_a = 7.8$) clase II del BCS (baja solubilidad, alta permeabilidad) (4), por lo que posee alta solubilidad en el estómago (pH 1-3) que luego disminuye al avanzar por el tracto GI. La presencia de alimentos, el pH GI y las secreciones intestinales son factores que pueden afectar su biodisponibilidad. A pesar de todo, las formas de dosificación oral de liberación inmediata de este fármaco suelen lograr disolución completa en el estómago, y presentan una buena absorción en la región intestinal proximal (5).

OBJETIVO

El objetivo del presente trabajo, fue realizar un estudio comparativo de 18 marcas de formas farmacéuticas comprimidos conteniendo 6.25 mg de carvedilol, presentes en el mercado farmacéutico Argentino y aprobados para su comercialización.

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 las pasantes Srta. Castaño, Rocío Anabel y la Srta. Rohrer, Marianela alumnas avanzadas de la Carrera de Farmacia, bajo la dirección de los Profs. Quiroga Pablo y Ruiz María Esperanza y con la colaboración de los farmacéuticos Morales, Juan Francisco y Scioli Montoto, Sebastián.

RESULTADOS

TABLA I. Se realizó una evaluación comparativa 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 OMS 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 y Vto.	Descripción del Comprimido	Condiciones de Almacenamiento	Blíster
Antibloc Craveri L. 5654 V. 09/17	Redondo, blanco, ranurado, biconvexo	Conservar a temperatura ambiente no mayor a 30°C en lugar seco y protegido de la luz.	Base de PVC color ámbar y cubierta de aluminio.
Bidecar Baliarda L. 050 V. 06/18	Oblongo, blanco, ranurado en una de sus caras con inscripciones "B" y "C" y en la otra con el logo del laboratorio, biconvexo	Mantener en lugar seco a Temperatura no superior a 30°C	Base de PVC color blanca y cubierta de aluminio.
Cardionorm Denver Farma L. 50210 V. 03/17	Redondo, verde, ranurado, biconvexo	Conservar preferentemente a temperatura inferior a 30°C, en envase cerrado y protegido de la luz.	Base de PVC transparente y cubierta de aluminio.
Carvedil Bagó L. BB2W V. 04/17	Redondo, blanco, en una de sus caras con inscripciones "C" y "6" y en la otra con el logo del laboratorio, plano	Conservar el producto a una Temperatura no mayor a 30°C, mantener en su envase original.	Base y cubierta de aluminio troquelada.
Carvedilol Richet L. 34951F1 V. 02/18	Redondo, blanco, ranurado, biconvexo	Conservar al abrigo del calor (no mayor a 30°C), proteger de la luz y la humedad excesiva.	Base de PVC blanca y cubierta de aluminio y papel.
Cloraten Laboratorio Internacional Argentino (LIA) L. 31143 V. 04/18	Redondo, blanco, recubierto, plano	Conservar en su envase original a temperatura hasta 30°C proteger de la luz y la humedad.	Base de PVC color ámbar y cubierta de aluminio.
Corafen Laboratorio Bernabó L. 123 V. 07/16	Redondo, blanco, ranurado, biconvexo	Conservar en lugar seco preferentemente a temperatura menor a 30°C protegido de la luz.	Base de PVC color ámbar y cubierta de aluminio.
Coritensil Roux-Ocefa L. 506047 V. 06/17	Oblongo, verde, birranurado, biconvexo	Conservar a Temperatura de entre 5 y 25°C y protegido de la luz.	Base de PVC transparente y cubierta de aluminio.
Corubin Lazar L. 6001 V. 02/17	Redondo, anaranjado, ranurado, biconvexo	Mantener en lugar fresco 15- 30°C protegido de la luz y en su envase original	Base de PVC transparente y cubierta de aluminio.

Producto Lab., Lote y Vto.	Descripción del Comprimido	Condiciones de Almacenamiento	Blíster
Dilatrend Argentia L. 00044 V. 04/18	Redondo, anaranjado, ranurado, biconvexo	Puesto que los comprimidos pueden alterarse con la exposición a la luz se recomienda conservarlos en los envases cerrados en sitio fresco, a temperatura menor a 25°C.	Base y cubierta de aluminio troquelada.
Filtren 6,25 Gador L. 24316 V. 04/17	Redondo, anaranjado, ranurado en una de sus caras con inscripción "F" y en la otra cara con inscripción 6,25, biconvexo	Conservar a temperatura inferior a 30°C.	Base y cubierta de aluminio.
Hipoten Klonal Klonal L. 2G401 V. 11/16	Redondo, blanco, ranurado, biconvexo	Conservar a temperatura entre 15 y 30°C, preservar de la luz y la humedad.	Base de PVC color ámbar y cubierta de aluminio.
Isobloc 6,25 Casasco L. AL52C1 V. 07/17	Redondo, blanco, ranurado en una de sus caras y en la otra con inscripción 6,25, plano	Conservar en lugar fresco y seco preferentemente entre 15 y 30°C.	Base de PVC transparente y cubierta de aluminio.
Nexocardil 6,25 NPG Laboratories L. C135 V. 02/17	Redondo, blanco, biconvexo	Conservar en lugar seco y fresco a temperatura no mayor a 25°C en su estuche original. Evitar la exposición a la luz.	Base de PVC transparente y cubierta de aluminio.
Pluscor Sandoz L. EJ1307 V. 04/18	Redondo, anaranjado, ranurado en una de sus caras y en la otra con inscripción "C2", biconvexo	Conservar a Temperatura no mayor a 25°C.	Base de PVC color blanca, troquelada y cubierta de aluminio.
Rodipal Eurofarma L. 359039 V. 11/16	Redondo, blanco, ranurado, biconvexo	Conservar en un ambiente fresco y seco, protegido de la luz preferentemente entre 15 y 30°C dentro de su envase original.	Base de PVC color ámbar y cubierta de aluminio.
Veraten ELEA L. 7634 V. 06/17	Redondo, anaranjado, ranurado, biconvexo	Conservar en envase cerrado entre 15 y 30°C, no exponer a la luz	Base de PVC color blanca y cubierta de aluminio.
Vicardol 6,25 Richmond L. HDT1-HDT2 V. 11/16	Redondo, blanco, ranurado, biconvexo	Conservar en su envase original hasta 25°C.	Base de PVC transparente y cubierta de aluminio.

CRITERIO DE ACEPTACIÓN DE CONTENIDO DE CARVEDILOL:

Las Tabletas de Carvedilol contienen no menos de 90,0 por ciento y no más de 110,0 por ciento de la cantidad declarada de $C_{24}H_{26}N_2O_4$ según USP 34.

CRITERIO DE ACEPTACIÓN Uniformidad de Unidades de Dosificación (UUD):

ETAPA 1: los requisitos para la uniformidad se cumplen si la cantidad de principio activo en cada una de las diez unidades de dosificación determinada empleando el método de Uniformidad de peso o Uniformidad de contenido se encuentra dentro del intervalo de 85,0 a 115,0 % del valor declarado y la desviación estándar relativa menor o igual a 6,0 %. Según Farmacopea Argentina VII Ed.

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

Producto	Contenido de Carvedilol	Uniformidad de Unidades de Dosificación
Antibloc	CUMPLE	CUMPLE
Bidecar	CUMPLE	CUMPLE
Cardionorm	CUMPLE	CUMPLE
Carvedil	CUMPLE	CUMPLE
Carvedilol	CUMPLE	CUMPLE
Cloraten	CUMPLE	CUMPLE
Corafen	CUMPLE	CUMPLE
Coritensil	CUMPLE	CUMPLE
Corubin	CUMPLE	CUMPLE
Dilatrend	CUMPLE	CUMPLE
Filten 6,25	CUMPLE	CUMPLE
Hipoten Klonal	CUMPLE	CUMPLE
Isobloc 6,25	CUMPLE	CUMPLE
Nexocardil 6,25	CUMPLE	CUMPLE
Pluscor	CUMPLE	CUMPLE
Rodipal	CUMPLE	CUMPLE
Veraten	CUMPLE	CUMPLE
Vicardol 6,25	CUMPLE	CUMPLE

CRITERIO DE ACEPTACIÓN ENSAYO DE DISOLUCIÓN:

CRITERIO DE ACEPTACIÓN DE ETAPA 1 (E1) SEGÚN USP 34: Sobre 6 comprimidos ensayados (ácido clorhídrico pH $1,45 \pm 0,2$, 900 mL), el % disuelto SVD de Carvedilol 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 (ácido clorhídrico pH $1,45 \pm 0,2$), el % disuelto SVD promedio de Carvedilol, a los 30 minutos, no debe ser menor de Q. Y ninguno de los comprimidos debe presentar un % disuelto SVD que se encuentre por debajo de $Q - 15\%$.

TABLA III. Resultados del ensayo de disolución.

Producto	Etapla 1	Etapla 2
Antibloc	CUMPLE	-
Bidecar	CUMPLE	-
Cardionorm	NO CUMPLE	CUMPLE
Carvedil	CUMPLE	-
Carvedilol	CUMPLE	-
Cloraten	NO CUMPLE	CUMPLE
Corafen	CUMPLE	-
Coritensil	CUMPLE	-
Corubin	CUMPLE	-
Dilatrend	CUMPLE	-
Filten 6,25	CUMPLE	-
Hipoten Klonal	CUMPLE	-
Isobloc 6,25	CUMPLE	-
Nexocardil 6,25	CUMPLE	-
Pluscor	CUMPLE	-
Rodipal	CUMPLE	-
Veraten	CUMPLE	-
Vicardol 6,25	CUMPLE	-

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 tres figuras siguientes (Figuras Ia, Ib y Ic), 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 (Dilatrend, Argentia).

FIGURA Ia.

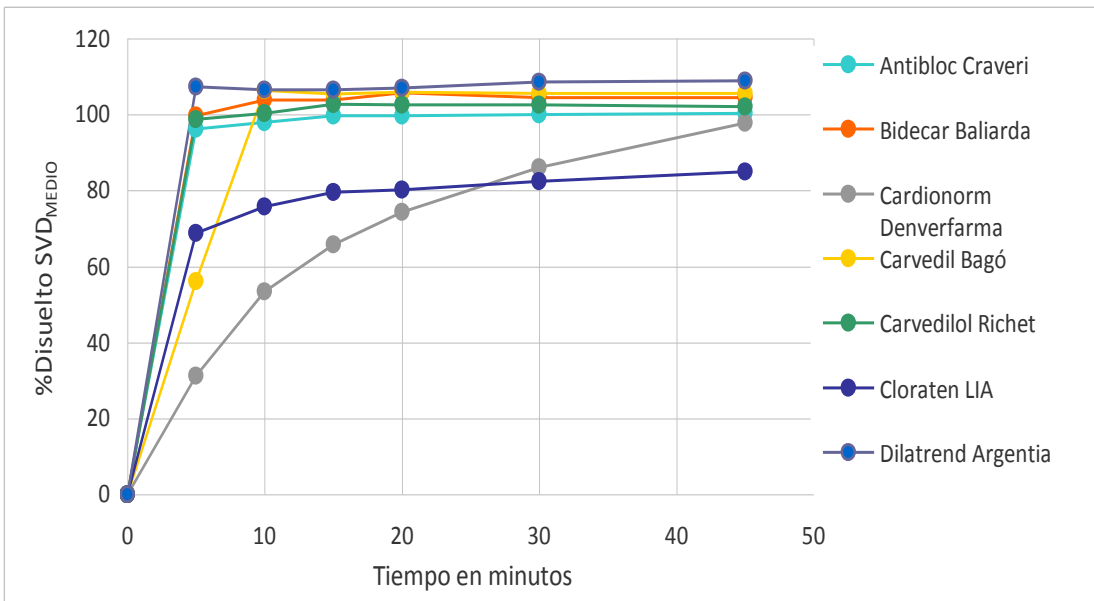


FIGURA Ib.

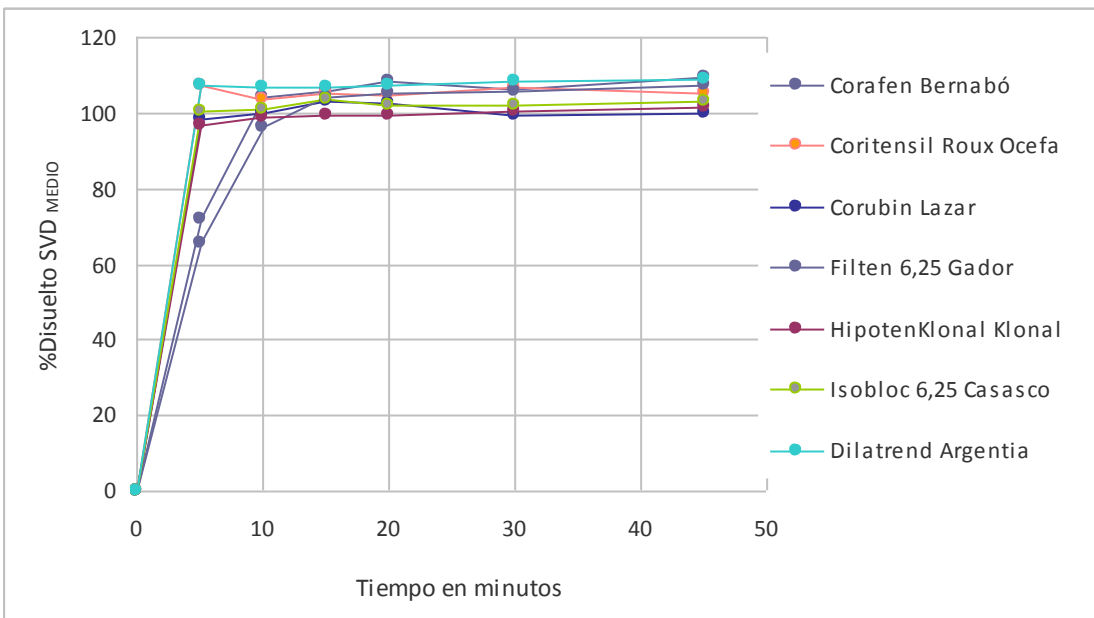
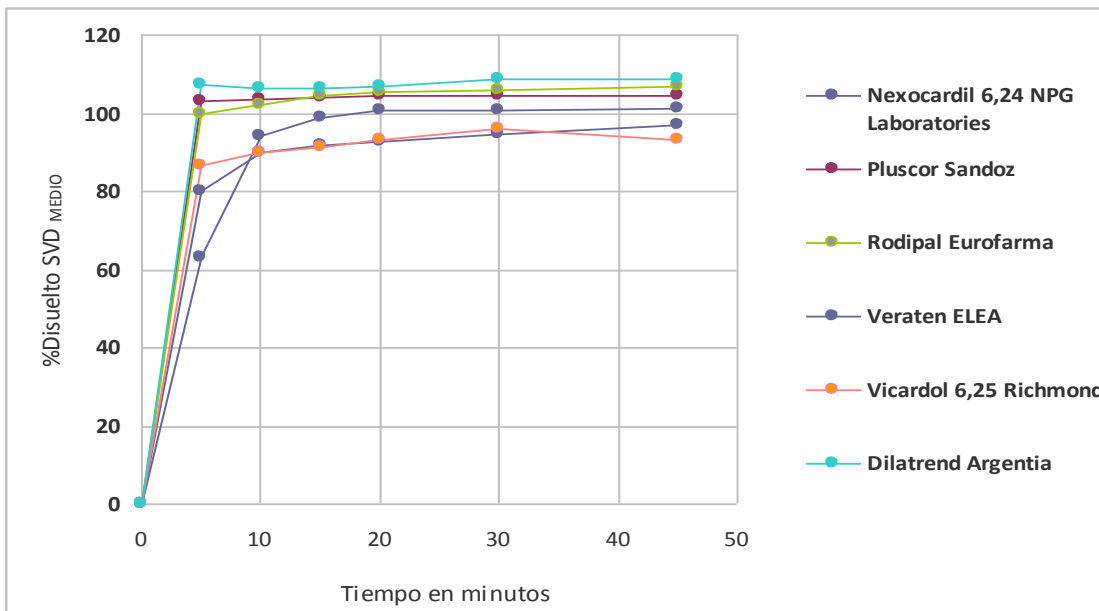


FIGURA 1c.



CONCLUSIONES

- 1) No todos los lotes de los diferentes productos evaluados en este estudio, resultaron equivalentes respecto a la información brindada sobre las condiciones de almacenamiento. Las condiciones descritas por USP en la monografía de CVL comprimidos es “Conservar a temperatura ambiente controlada, protegido de la humedad y la luz”, lo que indica, según USP 34, una temperatura mantenida entre 20 y 25 °C, permitiéndose desviaciones entre 15 y 30 °C, estas condiciones aplican siempre, excepto cuando en el rotulo se indiquen condiciones de almacenamiento diferentes basadas en estudios de estabilidad.
- 2) Todos los productos analizados cumplen satisfactoriamente los ensayos de contenido.
- 3) Todos los productos cumplen el ensayo de disolución en la Etapa 1; a excepción de Cardionorm y Cloraten que cumplen en Etapa 2.
- 4) En virtud de los perfiles de disolución realizados, a excepción de los productos, Cardionorm y Cloraten, los demás productos pueden ser considerados de muy rápida disolución y no corresponde aplicar el f_2 .
- 5) Todos los productos analizados poseen la calidad necesaria para su comercialización, pudiendo considerarse equivalentes farmacéuticos a la hora de comenzar un tratamiento con el fármaco, esto no significa que los mismos sean equivalentes terapéuticos, fuera del alcance y objetivo de este estudio.⁶.

Observaciones: las conclusiones de este trabajo aplican a los lotes de los diferentes productos evaluados.

Referencias:

[1] Raju V & Murthy K. *Indian J Pharm Sci.* (2011) 73:527; [2] Dandona P et al. *J Hypertens.* (2007) 25:731; [3] Florez. *Farmacología Humana.* 3ª Ed (1997); [4] Hamed R et al. *AAPS PharmSciTech.* (2016) 17: 418; [5] Tsume et al. *Eur J Pharm Sci.* (2014) 57: 152; [6] Disposición ANMAT N° 4788/12.
