



**MEDICAMENTOS
TOTALMENTE CONFIABLES**



Amlodipino
10 mg



**Estudio de
Bioequivalencia**



Amlodipino

10 mg



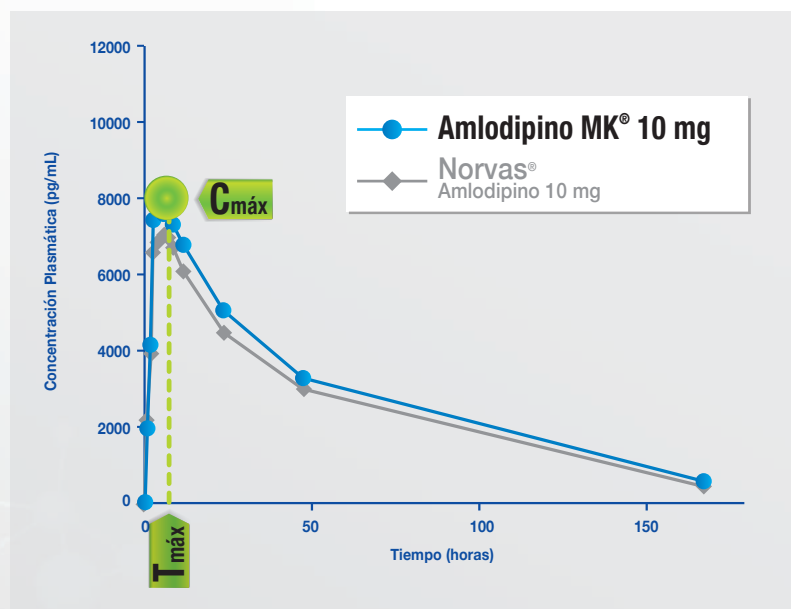
Estudio de Bioequivalencia realizado por el CIDEIM¹

► Certifica que Amlodipino MK[®] es Bioequivalente con el producto Referente.

Promedio de los Parámetros Farmacocinéticos

Producto	AUC _(0-t)	C _{máx}	T _{máx}
Amlodipino MK [®] 10 mg	483397,1	8809,4	4,8
Norvas [®] 10 mg	433457,4	7946,2	5,3

Curvas de Biodisponibilidad



Promedio de la concentración de Amlodipino pg/mL en el tiempo

1. CIDEIM (Centro Internacional de Entrenamiento e Investigaciones Médicas): Institución autorizada por el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) en Colombia para el desarrollo y ejecución de estudios clínicos y Biofarmacéuticos en humanos.

Indicación: Antihipertensivo y antianginoso.

Presentaciones: Amlodipino MK[®], caja por 10 tabletas de 5 mg ó 10 mg

El presente estudio considera estos dos aspectos en el diseño para poder establecer Bioequivalencia de las dos formulaciones de tabletas de 10 mg de Amlodipino.

Con las dos formulaciones de Amlodipino se determinó una vida media superior en 6 horas aproximadamente a las descritas en poblaciones de voluntarios españoles, brasileños o chinos^[11-13], con concentraciones máximas superiores en un tiempo similar a la de los estudios mencionados, pero dentro de los parámetros descritos para estas variables. En ninguno de los parámetros evaluados se encontraron diferencias por sexo para el presente estudio.

Las propiedades farmacocinéticas analizadas de las dos formulaciones de Amlodipino que se comercializan en Colombia se establecieron dentro de los estándares que los organismos regulatorios (INVIMA y FDA) han definido para considerar dos formulaciones Bioequivalentes (la extensión de la absorción (AUC_{0-t} y AUC_{0-∞}) y la tasa de absorción (C_{máx}). La inclusión de mujeres no afectó los resultados y no se encontraron diferencias por sexo en la farmacocinética del Amlodipino.

La dosis administrada a los voluntarios es la habitual en la mayoría de los tratamientos con base en Amlodipino, y con ella se describieron efectos adversos leves que son prevalentes en la terapéutica, y que mejoran con medidas no farmacológicas.

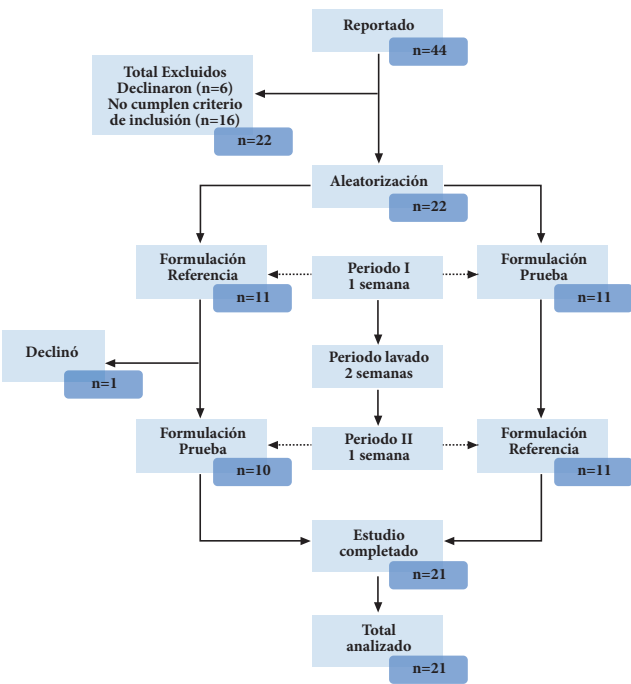
CONCLUSIÓN

En este estudio con población colombiana sana de ambos géneros, una dosis de 10 mg en tabletas de Amlodipino de la formulación de Prueba (Amlodipino MK[®]) fue Bioequivalente con la formulación de Referencia (Norvas[®]) basado en la tasa y extensión de la absorción del principio activo. Las dos formulaciones fueron bien toleradas.

REFERENCIAS

1. van Zwieten PA. Amlodipine: an overview of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties. Clin Cardiol. 1994;17(9 Suppl 3):Iii3-6.
2. Meredith PA, Elliott HL. Amlodipine; clinical relevance of a unique pharmacokinetic profile. J Cardiovasc Pharmacol. 1993;22 Suppl A:S6-8.
3. Burges R, Moisey D. Unique pharmacologic properties of amlodipine. Am J Cardiol. 1994;73(3):2a-9a.
4. Doggrell SA. Is amlodipine the best initial monotherapy for hypertension? Expert Opin Pharmacother. 2006;7(6):829-32.
5. Toal CB, Meredith PA, Elliott HL. Long-acting dihydropyridine calcium-channel blockers and sympathetic nervous system activity in hypertension: A literature review comparing amlodipine and nifedipine GITS. Blood Press. 2012;21 (Suppl 1):3-10.
6. Pedrinelli R, Ballo P, Fiorentini C, Galderisi M, Ganau A, Germano G, et al. Hypertension and stable coronary artery disease: an overview. J Cardiovasc Med (Hagerstown). 2013;14(8):545-52.
7. Derosa G, Maffioli P. Drug safety evaluation of amlodipine. Expert Opin Drug Saf. 2011;10(5):795-804.
8. Pascual J. Hypertension control in the elderly with amlodipine. Curr Med Res Opin. 2000;16(1):33-6.
9. Food and Drugs Administration. Guidance for industry: statistical approaches to establishing Bioequivalence. Rockville, MD: Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 2001.
10. Cepeda MS, Farrar JT, Roa JH, Boston R, Meng QC, Ruiz F, et al. Ethnicity influences morphine pharmacokinetics and pharmacodynamics. Clin Pharmacol Ther. 2001; 70(4):351-61.
11. Abad-Santos F, Novalbos J, Galvez-Mugica MA, Gallego-Sandin S, Almeida S, Vallee F, et al. Assessment of sex differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics of amlodipine in a Bioequivalence study. Pharmacol Res. 2005; 51(5):445-52.
12. Carvalho M, Oliveira CH, Mendes GD, Sucupira M, Moraes ME, De Nucci G. Amlodipine Bioequivalence study: quantification by liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry. Biopharm Drug Dispos. 2001; 22(9):383-90.
13. Liu Y, Jia J, Liu G, Li S, Lu C, Yu C. Pharmacokinetics and Bioequivalence evaluation of two formulations of 10 mg amlodipine besylate: an open label, single dose, randomized, two-way crossover study in healthy Chinese male volunteers. Clin Ther. 2009;31(4):777-83.

FIGURA 1. Diseño del estudio. Disposición de los sujetos en el estudio de Bioequivalencia de Amlodipino.



Propiedades farmacocinéticas

La concentración promedio (SD) de las dos formulaciones de Amlodipino después de una dosis de 10 mg en los 21 voluntarios se muestra en la Figura 2. Se validó la normalidad para todos los parámetros farmacocinéticos y se descartó efecto de secuencia, periodo o género. Los parámetros farmacocinéticos relevantes de las dos formulaciones se listan en la Tabla 1. El resultado de la evaluación estadística de la comparación de las variables farmacocinéticas se presenta en la Tabla 2.

FIGURA 2. Curva de Concentración plasmática promedio (SD) de Amlodipino – tiempo después de la administración de una dosis de 10 mg de la formulación de Prueba (Amlodipino MK® tabletas 10 mg, de Tecnoquímicas S.A.) y de Referencia (Norvas® tabletas 10 mg, de Pfizer S.A.) en 21 voluntarios sanos.

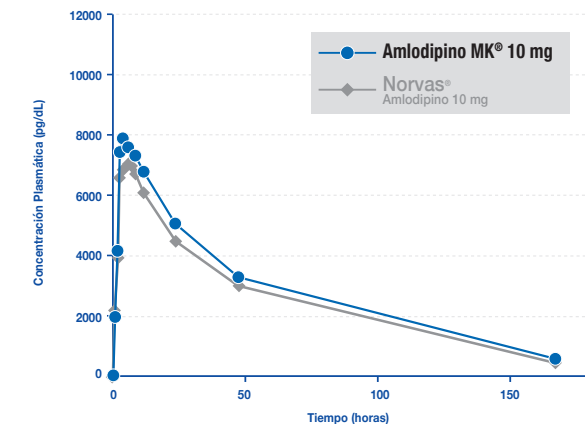


TABLA 1. Parámetros farmacocinéticos después de la administración oral de dos formulaciones de Amlodipino 10 mg tabletas en 21 voluntarios sanos colombianos.

Parámetro	Producto Prueba*	Producto Referencia†
C _{max} (ug/mL)		
Mean ± SD	8,809 ± 2,47	7,946 ± 2,14
Range	4,64 - 14,11	4,13 - 12,09
AUC ₀₋₄ (ug.h/mL)		
Mean ± SD	4,834 ± 1,34	4,335 ± 1,07
Range	2,63 - 7,40	2,16 - 6,61
AUC _{0-∞} (ug.h/mL)		
Mean ± SD	5,269 ± 1,61	4,661 ± 1,20
Range	2,74 - 8,56	2,22 - 7,39
T _{1/2} (h)		
Mean ± SD	44,02 ± 6,63	46,22 ± 8,05
Range	34,66 - 61,34	35,01 - 62,45
K _e (1/h)		
Mean ± SD	0,0155 ± 0,0026	0,016 ± 0,0023
Range	0,011 - 0,020	0,011 - 0,020

*Trademark: Amlodipino MK® (Laboratorio Tecnoquímicas S.A., Colombia)
†Trademark: Norvas® (Pfizer S.A.)

TABLA 2. Comparación de los IC 90, utilizando los datos transformados logarítmicamente para los parámetros farmacocinéticos relevantes de 21 voluntarios sanos que recibieron 2 formulaciones de Amlodipino 10 mg tabletas en ayunas, dosis única, en un estudio de Bioequivalencia aleatorizado, 2 secuencias, 2 periodos, abierto, cruzado.

Parámetro	Radio	IC 90%
Ln (C _{max})	1,104	1,0556 - 1,1549
Ln (AUC ₀₋₄)	1,111	1,0554 - 1,1702
Ln (AUC _{0-∞})	1,122	1,0632 - 1,1844

Producto de Prueba: Amlodipino MK® (Laboratorio Tecnoquímicas S.A., Colombia)
Producto de Referencia: Norvas® (Pfizer S.A.)

Eventos adversos

Se presentó cefalea pulsátil de intensidad leve a moderada en 12 voluntarios, 5 de los cuales lo reportaron en los dos periodos. No se encontró una mayor frecuencia con ninguna de las dos formulaciones y el efecto está descrito en un porcentaje importante de los pacientes que ingieren por primera vez el Amlodipino. Con base en esto se calificó de leve, asociado al medicamento y se decidió que continuaran en el estudio. La mayoría de los voluntarios refirió algún grado de mejoría con medidas no farmacológicas.

DISCUSIÓN

La población colombiana es heterogénea por los procesos de mestizaje entre las razas indígenas, negra y blanca, y esto afecta la farmacocinética de algunos medicamentos^[10]. Igualmente, se ha descrito una mayor concentración de Amlodipino en mujeres asociado a un mayor efecto farmacodinámico en estudios de Bioequivalencia de Amlodipino^[11].

Estudio de Bioequivalencia de dos formulaciones de Amlodipino tabletas de 10 mg en voluntarios sanos colombianos

Mauricio Palacios*, Mauricio Vargas, Ricardo Rojas, Milena Pérez Guzmán

Centro Internacional de Entrenamiento e Investigaciones Médicas (CIDEIM)

RESUMEN

Objetivo: Comparar los parámetros farmacocinéticos de dos formulaciones orales de Amlodipino comercializadas en Colombia con el fin de determinar su Bioequivalencia (Amlodipino MK® 10 mg tabletas, de Tecnoquímicas S.A. formulación de Prueba, versus Norvas® 10 mg de Pfizer, formulación de Referencia).

Método: Se realizó un estudio farmacocinético de Bioequivalencia con un diseño cruzado, aleatorizado, abierto, dos periodos y dos secuencias en voluntarios colombianos sanos, de ambos sexos. Se midieron las concentraciones plasmáticas de Amlodipino por LC-MS/MS durante dos periodos de una semana cada uno, separados por un tiempo de “Wash out” de 21 días. Se calcularon los parámetros farmacocinéticos: vida media de eliminación, Concentración máxima en plasma (C_{max}), Tiempo para el C_{max}, Área Bajo la Curva de la concentración plasmática (AUC) hasta la última medición de la concentración plasmática, y se proyectó al tiempo infinito. La observación clínica se usó para determinar la tolerabilidad.

Resultados: 21 voluntarios (9 mujeres) terminaron todas las fases del protocolo. El diseño del estudio no presentó efecto de periodo, de secuencia, ni de género. Los IC 90% calculados de los parámetros transformados se encontraron entre los rangos predefinidos para este estudio (0,8-1,25). Cefalea leve fue reportada en doce voluntarios, 5 de los cuales la refirieron en los dos periodos, que cedió a medidas no farmacológicas. Ninguno de los voluntarios se retiró por esta causa y los eventos adversos fueron calificados como leves y probablemente relacionados con los medicamentos en estudio.

Conclusión: En un estudio diseñado y conducido bajo las guías de Buenas Prácticas Clínicas, la proporción y extensión de la absorción de dos formulaciones orales de Amlodipino 10 mg tabletas en adultos sanos colombianos fue similar y con los parámetros definidos se pueden definir como Bioequivalentes.

Key words: Bioequivalence, Bioavailability, Pharmacokinetics, Amlodipine, LC-MS/MS, clinical trial, calcium channel blocker, Amlodipine besylate.

CORRESPONDENCIA:

* mauricio.palacios@correounivalle.edu.co

Centro Internacional de Entrenamiento e Investigaciones Médicas (CIDEIM) Dirección: Carrera 125 No 19 - 225, Cali, Colombia.
Tel: (572) 5552164 Fax: (572) 5552164
E-mail: cideim@cideim.org.co

PATROCINADOR:

Laboratorio Tecnoquímicas S.A.
Dirección: Calle 23 No. 7-39. Teléfono: (2) 8825555 Cali, Colombia.

INTRODUCCIÓN

Amlodipino es una dihidropirimidina de tercera generación, de lenta absorción y efecto prolongado. Al igual que la nifedipina, bloquea selectivamente los canales de calcio dependientes de voltaje tipo L al unirse a la subunidad α_1 . Esto ocasiona una relajación del musculo liso arterial y coronario, con muy poco efecto en los vasos venosos, por lo cual no afecta la precarga.^[1]

Al administrar el Amlodipino por vía oral, se alcanza una buena absorción con una concentración máxima entre 6 a 12 horas. La Biodisponibilidad es variable, pero usualmente está entre el 60 y 65%. Aproximadamente, el 98% se une a proteínas plasmáticas, tiene un metabolismo extenso y complejo en el hígado por oxidación, y sólo se excreta el 5% en forma inalterada por la orina. La vida media de eliminación se reporta entre 30 y 50 horas. Administrando una dosis diaria, se alcanza el estado de meseta en 7 u 8 días.^[2, 3] Terapéuticamente, el Amlodipino se indica como monoterapia o en combinación con otros antihipertensivos, en el tratamiento de la hipertensión arterial^[4, 5] y hace parte de las estrategias farmacológicas en la enfermedad isquémica coronaria.^[6]

El Amlodipino ha demostrado un buen perfil de seguridad para los pacientes. Sin embargo, el uso frecuente en poblaciones de alto riesgo, como los ancianos y los pacientes con enfermedad coronaria, requiere que los medicamentos con base en el Amlodipino sean evaluados clínicamente para demostrar la equivalencia terapéutica.^[7, 8] Por esta razón, se diseñó un estudio de Bioequivalencia en voluntarios sanos con el fin de describir la farmacocinética de una formulación de Amlodipino (Amlodipino MK® de Tecnoquímicas S.A.) y compararla en la misma población con la formulación de Referencia (Norvas® de Pfizer S.A.). Los resultados de este estudio respaldarán el uso de esta formulación y cumplirá los requisitos regulatorios de los países donde se comercializa.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño del estudio y procedimientos

Se realizó un ensayo clínico de diseño cruzado, aleatorizado, abierto, de dos secuencias en dos periodos de una semana cada uno, con un tiempo de lavado de veintiún días entre los dos periodos de dosificación. En cada periodo los voluntarios recibieron una dosis única de 10 mg de Amlodipino (una tableta) de la formulación de Prueba (Amlodipino MK® de Tecnoquímicas S.A.) o la formulación de Referencia (Norvas® de Pfizer S.A.). El protocolo de investigación fue aprobado y supervisado por el Comité de Ética en Investigación de CIDEIM en concordancia

con la declaración de Helsinki y las regulaciones colombianas de ética en investigación con humanos. Los sujetos fueron hospitalizados el día de la administración del medicamento a evaluar durante 14 horas. En este tiempo se controló estrictamente la alimentación, deambulaci3n y la seguridad de los voluntarios.

Sujetos y Métodos

Se convocó a hombres y mujeres adultos sanos, no fumadores, entre 18 y 40 años, con índice de masa corporal entre 20 y 27 kg/m². Luego de aceptar participar mediante un proceso de consentimiento informado, fueron evaluados en su historia clínica, descartando aquellos que tuviesen antecedentes o hallazgos de enfermedad renal, hepática, cardiovascular, gastrointestinal, endocrina, alergia a medicamentos, antecedentes de alcoholismo, drogadicción o cualquier estado agudo o crónico que a criterio médico considerara que no debía ser incluido. Se completó el tamizaje con pruebas de laboratorio (Hematología, química sanguínea, test de función hepática y renal, función tiroidea, perfil metabólico, niveles de hormonas tiroideas y uroanálisis). Las mujeres fueron interrogadas sobre el método de planificación y se les realizaron pruebas de embarazo durante el tamizaje y antes de cada periodo del estudio.

A los participantes se les instruyó sobre la importancia de abstención alcohólica por lo menos 2 semanas antes; además, evitar el consumo de psicoactivos, medicamentos, vitaminas, productos naturales, productos homeopáticos, entre otros, sin consultarlo previamente con el personal encargado del estudio.

Aleatorización

El orden para recibir la formulación de Prueba o de Referencia para cada sujeto durante cada periodo fue determinado con un sistema de codificación al azar (programa Aleatorizador CIDEIM, diseñado por la Unidad de Bioestadística y Epidemiología de la Institución) a cualquiera de las secuencias, asegurando un número igual de sujetos en cada asignación. Con el mismo procedimiento, se aleatorizó la secuencia de los dos tratamientos, donde la formulación de Referencia corresponde al Producto A (Norvas® 10 mg tabletas, de Pfizer Pharmaceutical LLC, Lote C10121132, Registro sanitario: INVIMA 2006 M-004028-R1, Fecha de vencimiento: Marzo de 2016) y el producto B corresponde a la formulación de Prueba (Amlodipino MK® 10 mg tabletas, de Tecnoquímicas S.A, Lote 2K2801A, Registro sanitario: INVIMA 2004 M-014913-R1, Fecha de vencimiento: Agosto de 2015).

Muestreo de sangre y análisis del principio activo

Tras verificar el ayuno de 12 horas y condiciones generales de los sujetos, se extrajo la primera muestra de sangre (tiempo cero) e inmediatamente después, se suministró el medicamento correspondiente al periodo y la secuencia

asignada a cada voluntario. Luego, se obtuvieron muestras de sangre en tubo con anticoagulante (heparina) a las 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 12, 24, 48 y 168 horas después de la administración del medicamento. Los tubos fueron centrifugados a 4000 rpm durante 10 minutos y el plasma separado fue almacenado a -75 ± 5°C hasta que fue analizado. El Amlodipino se cuantificó en plasma utilizando un método validado por LC-MS/MS.

La cuantificación de Amlodipino en plasma se realizó con una columna Phenomenex, Synergi, Fusion RP, 4 µm (50 x 4,6 mm) a 40°C y un flujo de 1 mL/min. La fase móvil consistió en Ácido fórmico/Formato de amonio (23mM/133mM) -agua +Metanol (30/70; v/v). Las curvas de calibración del fármaco en plasma se realizaron entre 0,001 y 30 µg/mL (R²>0,999) y se realizaron curvas de control de calidad para evaluar la exactitud y precisión para concentraciones bajas, medias y altas (0,15, 6 y 12 ng/mL, respectivamente). El LLQ se estimó en 50,5 pg/mL con una precisión del 7,3% y una exactitud del 107,8%. La estabilidad en plasma se determinó por triplicado en concentraciones entre 0,015 y 0,8 µg/mL de Amlodipino al comparar muestras frescas con muestras que se mantuvieron en el automuestreador por 111 horas. Se evaluaron muestras con la misma concentración después de tres ciclos de congelación a -70°C y descongelación a temperatura ambiente. La estabilidad en el tiempo se determinó después de 16 horas y 10 días de ser guardadas a -70°C. En ninguna de las pruebas de estabilidad se encontró una degradación significativa.

Análisis farmacocinético y estadístico

El análisis de los parámetros cinéticos fue realizado con el programa WinNonlin 5.3 (Pharsight Corporation, Cary USA), mediante un análisis no compartimental. La concentración máxima (C_{máx}) y el tiempo para alcanzarla (t_{máx}) se obtuvieron directamente a partir de los resultados de las concentraciones plasmáticas. El AUC_{total} se calculó mediante la suma de las AUC parciales: a) AUC_{0-t}, entre el tiempo cero y el último tiempo con concentraciones detectables, calculada mediante la regla trapezoidal, y garantizando el cálculo de al menos el 80% de la AUC con la última muestra, b) AUC_{t-∞}, calculada como el cociente C/K, siendo C la última concentración detectable y K la pendiente de la recta obtenida mediante regresión lineal a partir de los puntos correspondientes a la fase de eliminación del fármaco mediante una regresión lineal del logaritmo natural de las concentraciones.^[9] La constante de eliminación (Ke), la vida media (t_{1/2}), el aclaramiento (Cl) y el tiempo de residencia medio (MRT), ajustados a la Biodisponibilidad, se calcularon tras realizar el análisis no compartimental. Para validar la normalidad de los datos farmacocinéticos se utilizó la prueba de Shapiro-Wilk; luego, se evaluó el efecto de sujeto, tratamiento (secuencia) y periodo de tiempo mediante análisis de varianza (ANOVA) de dos vías. Se estimó el promedio y los intervalos de confianza 90% (IC) de las diferencias relativas entre las formulaciones de Prueba y de Referencia

(Test/Referencia) en cada sujeto. La Bioequivalencia entre las dos formulaciones fue aceptada si el IC 90% de los datos C_{máx}, AUC₀₋₁₆₈ y AUC_{0-∞} transformados logarítmicamente se encontraban entre el rango 0,80-1,25. Los cálculos estadísticos se realizaron con el programa SPSS 15.0 Statistical Analysis Software (SPSS, Chicago,IL, USA).

Tolerabilidad

A todos los participantes del estudio se les evaluó la seguridad y la tolerabilidad. Todos los voluntarios toleraron bien las dos formulaciones. La evaluación de la seguridad se realizó a través de la información de los eventos adversos por los sujetos, las observaciones del investigador y el monitoreo de los signos vitales. Todos los eventos adversos fueron calificados por los investigadores en su intensidad (leve, moderada, grave) y su relación con el fármaco del estudio (remoto, poco probable, probable, posible, definido). Los sujetos que experimentaron eventos adversos clínicos fueron registrados en el formulario de informe de caso (CRF), independientemente de la presunta relación con el fármaco del estudio.

RESULTADOS

Las propiedades fisicoquímicas como la valoración del principio activo, la uniformidad de dosis, y el perfil de disolución fueron evaluadas para el producto de Prueba y el de Referencia para declarar la Equivalencia Farmacéutica de estos antes del desarrollo del estudio *in vivo*. Los resultados de estas pruebas cumplieron con las especificaciones exigidas para la declaración de Equivalencia Farmacéutica. Adicionalmente el estudio de comparación de perfiles de disolución mostró un f₁ 2,51 (<15) y f₂ 71,05 (>50) por lo que se pueden considerar equivalentes.

Características antropométricas

De 22 sujetos admitidos al estudio, uno se retiró voluntariamente antes de comenzar el segundo periodo, con lo cual, 21 sujetos sanos (9 mujeres), (promedio [rango]) edad, 24,7 [19-40] años; peso, 65,86 [55-83] kg; estatura, 165,8 [151-183] cm; IMC, 23,93 [21,07 – 26,78] Kg/m² completaron todas las fases del estudio (ver Figura 1). Los coeficientes de variación fueron 13,49% (peso), 6,04% (talla) y 7,98% (IMC).