

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS Y FARMACIA

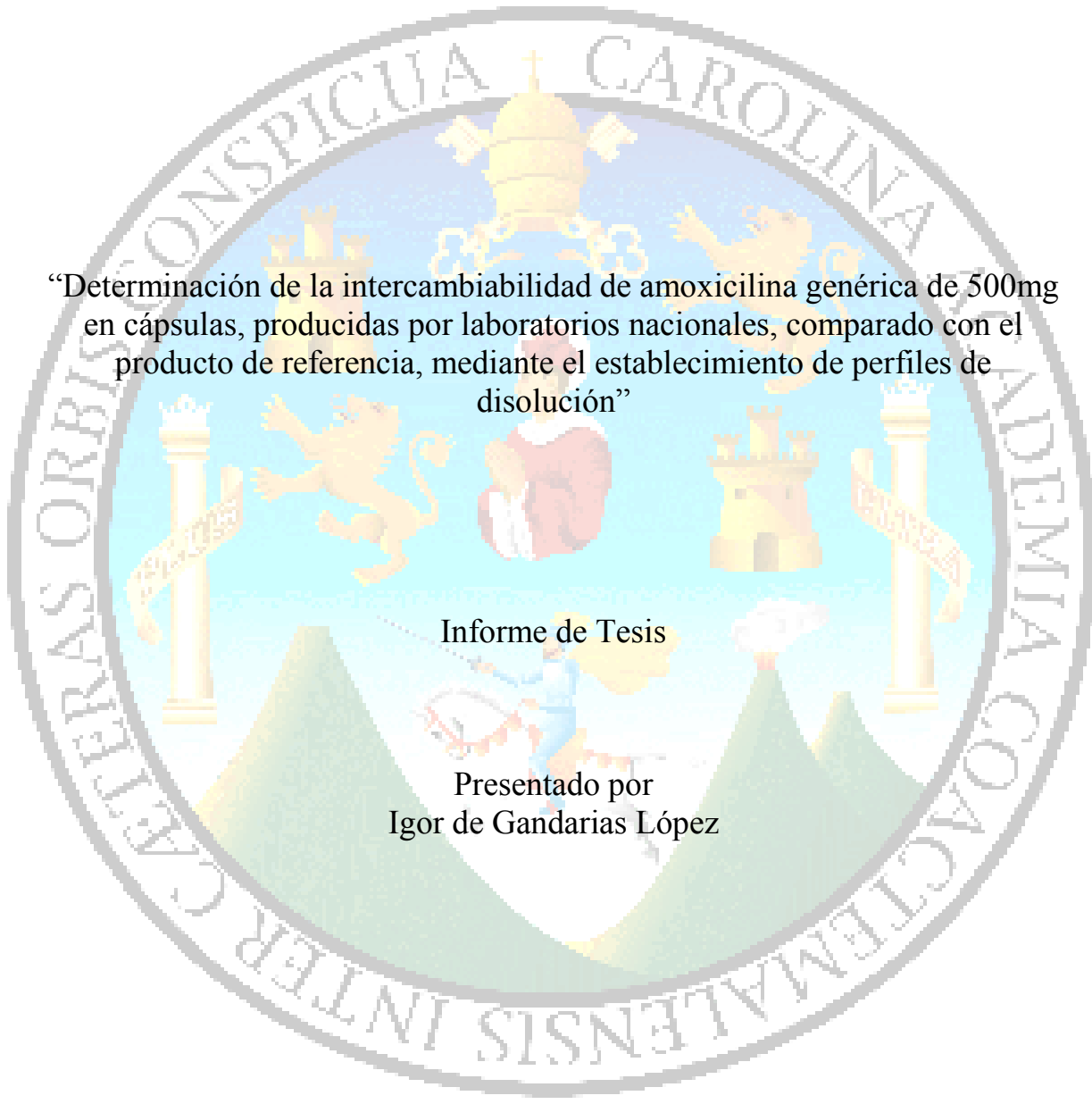
“Determinación de la intercambiabilidad de amoxicilina genérica de 500mg en cápsulas, producidas por laboratorios nacionales, comparado con el producto de referencia, mediante el establecimiento de perfiles de disolución”

Igor de Gandarias López

Químico Farmacéutico

Guatemala, Octubre 2008

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS Y FARMACIA

The seal of the Universidad de San Carlos de Guatemala is a circular emblem. It features a central shield with a blue background, depicting a figure in a red and white robe. Above the shield is a golden crown with a cross on top. The shield is flanked by two golden lions rampant. Below the shield are two golden columns supporting a banner. The entire seal is surrounded by a circular border containing the Latin text "LETTERAS ORBIS CONSPICUA CAROLINA ACADEMIA GOACCTEMALENSIS INTER".

“Determinación de la intercambiabilidad de amoxicilina genérica de 500mg en cápsulas, producidas por laboratorios nacionales, comparado con el producto de referencia, mediante el establecimiento de perfiles de disolución”

Informe de Tesis

Presentado por
Igor de Gandarias López

Para optar al título de
Químico Farmacéutico

Guatemala, Octubre 2008

JUNTA DIRECTIVA

Oscar Cóbar Pinto, Ph.D.	Decano
Lic. Pablo Ernesto Oliva Soto	Secretario
Licda. Lillian Raquel Irving Antillón, M.A.	Vocal I
Licda. Liliana Vides de Urizar	Vocal II
Lic. Luis Antonio Gálvez Sanchinelli	Vocal III
Br. Andrea Alejandra Alvarado Álvarez	Vocal IV
Br. Anibal Rodrigo Sevillanos Cambroner	Vocal V

DEDICATORIA

A Dios:

Por conservarme con vida y salud, por iluminarme y guiarme con su sabiduría en todo momento y por las bendiciones que nos da diariamente. Gracias.

A mis padres:

Por su amor, paciencia, esfuerzos y sabios consejos, apoyándome para que pudiera cumplir esta meta.

A mi familia:

Por todo el apoyo y confianza que tuvieron en mi para alcanzar esta etapa.

A Brenda Marroquín

Por su amor incondicional y la ayuda que me brindó para alcanzar esta meta.

A mis amigos y compañeros:

Por su amistad, la que dio a cada momento que compartimos un animo de calidez y bienestar.

AGRADECIMIENTOS

A Dios	Por brindarme todo lo necesario y permitirme alcanzar este logro.
A mi asesora:	Por su amistad, trabajo y apoyo para la realización del presente trabajo.
Al departamento de Farmacia Industrial	Por su invaluable apoyo para la realización de este trabajo.
LIPRONAT	Por su colaboración al permitirme utilizar sus instalaciones.

INDICE

CONTENIDO	PAGINA
1. RESUMEN	1
2. INTRODUCCION	2
3. ANTECEDENTES	
3.1. Bioequivalencia	3
3.2. Bioequivalencia en América Latina	5
3.2.1. Argentina	5
3.2.2. Brasil	5
3.2.3. México	6
3.2.4. Colombia	7
3.2.5. Chile	7
3.2.6. Ecuador	8
3.2.7. Perú	8
3.3. Estudios Anteriores en Guatemala	9
3.4. Otros Estudios Anteriores	10
4. JUSTIFICACIÓN	11
5. OBJETIVOS	
5.1. Objetivos Generales	12
5.2. Objetivos Específicos	12
6. HIPÓTESIS	13
7. MATERIALES Y MÉTODOS	
7.1. Universo de Trabajo y Muestra	14
7.2. Recursos	14
7.2.1. Recursos Humanos	14
7.2.2. Equipo	14
7.2.3. Reactivos	14
7.2.4. Cristalería	14
7.3. Métodos	
7.3.1. Procedimiento	15

7.3.2. Diseño de la Investigación	16
7.3.2.1. Diseño Estadístico	16
7.3.2.2. Diseño Metodológico	17
7.4. Método de Análisis e Interpretación	18
8. RESULTADOS	
▪ Curva de calibración	19
▪ Cuadro No.8.1: Amoxicilina Original Lote 1	20
▪ Cuadro No.8.2: Amoxicilina Original Lote 2	20
▪ Cuadro No.8.3: Amoxicilina Genérica 1 Lote 1	20
▪ Cuadro No.8.4: Amoxicilina Genérica 1 Lote 2	21
▪ Cuadro No.8.5: Amoxicilina Genérica 2 Lote 1	21
▪ Cuadro No.8.6: Amoxicilina Genérica 2 Lote 2	21
▪ Cuadro No.8.7: Comparación de porcentajes en el tiempo	22
▪ Grafica No. 8.8: Perfiles de disolución	22
▪ Cuadro No.8.9. Análisis de Perfiles de Disolución	23
9. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	24
10. CONCLUSIONES	27
11. RECOMENDACIONES	28
9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	29
13. ANEXOS	
13.1. Generalidades Farmacéuticas	31
13.2. Legislación Farmacéutica	33
13.3. Perfiles de Disolución	34
13.4. Equivalencia In Vitro	35
13.5. Monografía de la Amoxicilina	38
13.6. Cálculos realizados	44
13.7. Listado de Amoxicilina Genérica Fabricada en Guatemala	
13.8. Lista de Desgravación arancelarias para Guatemala. (DR-CAFTA)	47
13.9. Curva estándar y graficas del Espectrofotómetro.	48

1. RESUMEN

La intercambiabilidad terapéutica entre dos medicamentos se define como la capacidad de un medicamento de ejercer un mismo efecto farmacológico, mediante las mismas condiciones que otro medicamento con el mismo principio activo e igual dosificación. (13) Cuando se determina la intercambiabilidad terapéutica de un medicamento mediante procedimientos *in vitro*, tal como un perfil de disolución, el fin principal será establecer que el medicamento prueba (genérico) es fisicoquímicamente igual al medicamento de referencia (innovador) con el que se compara, más no establecer la calidad del medicamento prueba.

El presente estudio estableció la intercambiabilidad terapéutica entre la amoxicilina genérica en cápsulas de 500mg producida por laboratorios nacionales y la innovadora, mediante la comprobación de perfiles de disolución, que según la clasificación biofarmacéutica (BCS), es una alternativa viable debido a la correlación *in vitro* – *in vivo* que existe cuando el medicamento posee una alta permeabilidad y solubilidad, como es el caso de la amoxicilina.

De acuerdo al diseño experimental y análisis propuesto la amoxicilina genérica producida por laboratorios nacionales presentó, al igual que la amoxicilina innovadora, una disolución mayor al 85% en 15min, lo que asegura su biodisponibilidad, según la BCS. Además, se comprobó la intercambiabilidad de ambos genéricos con la comparación de perfiles de disolución por medio de un enfoque dependiente de modelo utilizando el factor de similitud y de diferencia. Esto garantiza a la población guatemalteca la eficacia de estos medicamentos para el tratamiento de las enfermedades para el cual esta indicado.

Por medio de este trabajo se exhorta al Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social a exigir que la equivalencia terapéutica entre los medicamentos genéricos y el medicamento original sea un requisito obligatorio para todos los fármacos que se comercialicen en Guatemala.

2. INTRODUCCION

Este proyecto de tesis buscó determinar la equivalencia terapéutica (intercambiabilidad) de la amoxicilina genérica de 500mg, en cápsulas, producida en laboratorios nacionales, comparándola con la amoxicilina innovadora; esto con el objeto de comprobar su confiabilidad en el tratamiento de las enfermedades para las cuales está indicado.

La necesidad de verificar la intercambiabilidad de los productos genéricos guatemaltecos, deriva del hecho que los mismos se venden sin contar con estas pruebas, ya que no es un requisito legal para comercializar el producto; sin embargo, es necesario garantizar la utilización segura de la amoxicilina genérica como sustitutos de la amoxicilina innovadora.

Debido a que la amoxicilina se emplea para el tratamiento de una amplia gama de infecciones del tracto respiratorio y el sistema gastrointestinal, en Guatemala ha proliferado la producción de amoxicilina genérica en cuatro laboratorios, llegando a producir 9 marcas distintas, que compiten en el mercado nacional con otras 28 marcas importadas.

La metodología utilizada para este trabajo, consistió en emplear los perfiles de disolución como medios de comparación entre dos productos. Los perfiles de disolución son herramientas importantes para determinar la calidad de un medicamento; sin embargo, su uso ha sido subestimado, ya que su utilización se limitaba a pruebas de calidad entre lotes. Según el sistema de clasificación biofarmacéutica, debido a las propiedades fisicoquímicas de la amoxicilina, se puede lograr una correlación *in vitro* – *in vivo* muy exitosa por medio de perfiles de disolución con lo cual la prueba de intercambiabilidad resulta confiable. Se puede determinar la equivalencia terapéutica empleando perfiles de disolución, sin necesidad de realizar estudios de bioequivalencia *in vivo*, los que resultan poco viables en nuestro medio por los altos costos que requieren, además de la dificultad de usar pacientes sanos para el estudio clínico. La factibilidad en la realización de este estudio, reside en la posibilidad de emplear equipo profesional de disolución de paletas de última generación, adquirido recientemente por el Departamento de Farmacia Industrial de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia de la Universidad de San Carlos de Guatemala.

3. ANTECEDENTES

3.1. Bioequivalencia

En la década de 1970, con la aparición del concepto de medicamento genérico en los Estados Unidos de América, surgió la idea que al productor de medicamentos genéricos, no se les exigiría información sobre eficacia y seguridad, ya que las mismas ya habían sido demostradas para el producto innovador en las Fases I a III de su desarrollo y por su continuado empleo terapéutico. Así, se llegó a la conclusión que, si la formulación genérica demostraba producir similares concentraciones sanguíneas que la formulación innovadora, se podía inferir que ambas formulaciones deberían producir similares perfiles de eficacia y seguridad. De esta manera, la concentración sanguínea subroga a la eficacia y seguridad y puede asumirse que dos medicamentos que demuestren ser bioequivalentes, se comportarán como equivalentes terapéuticos y, por lo tanto, pueden ser declarados intercambiables.

Los estudios de bioequivalencia, las normas que los regulan, los principios activos y formas farmacéuticas que los requieren, se han convertido en temas de discusión para las autoridades reguladoras a nivel mundial. Además, constituyen temas de discusión en la formulación o actualización de políticas nacionales de medicamentos en muchos países de la región. En la discusión se mezclan opiniones disímiles a veces inclusive contradictorias. Hay quienes consideran que la bioequivalencia es necesaria principalmente para garantizar la intercambiabilidad de los medicamentos mientras que otros consideran que tales requerimientos son trabas técnicas que limitan la disponibilidad y acceso de medicamentos. Algunos consideran que la intercambiabilidad es sólo entre productos genéricos y originales; mientras que otros incluyen la intercambiabilidad entre similares y originales y entre genéricos y similares. Otros de los temas es si la bioequivalencia es de aplicación para todos los medicamentos o sólo para algunos; y si su aplicación debe ser retrospectiva o no. Sin duda es un tema que organizaciones como la Organización Mundial de la Salud (OMS), la Federación Internacional Farmacéutica (FIP) y la misma Organización Panamericana de la Salud (OPS) estudia y avanza en acuerdos a través de los grupos de expertos en el tema.

En las Américas, en noviembre de 1997, se llevó a cabo la I Conferencia Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica. En la Conferencia participan todas las autoridades reguladoras de los países miembros de la OPS. Entre sus conclusiones es reconocido la necesidad de armonizar los distintos temas de la reglamentación farmacéutica en la región.

Acatando esa recomendación, la OPS/OMS realizó una reunión sobre Biodisponibilidad/Bioequivalencia para analizar la implementación de los estudios de bioequivalencia y los requerimientos en la región de las Américas. Los expertos que participaron y analizaron el tema de bioequivalencia y su implementación concuerdan en que, según las características de cada principio activo, estos estudios pueden ser llevados a cabo por métodos *in vitro* o *in vivo*, como fue descrito por la OMS y su guía de Intercambiabilidad y reconocen que los estudios *in vivo*, denominados estudios de Bioequivalencia, son ensayos clínicos complejos por sus características éticas (participan voluntarios sanos) y metodológicas que requieren ser llevados a cabo por personal multidisciplinario entrenado en las áreas clínica, bioanalítica y estadística, así como contar con un adecuado plantel de evaluadores, tanto en número como en formación, dentro de la autoridad sanitaria. Considerando que estos estudios *in vitro* requieren de una importante infraestructura técnico profesional (médicos, químicos, bioquímicos, estadísticos, etc.), una consolidada dotación de expertos dentro de la autoridad sanitaria y además, son más costosos en tiempo y dinero que los estudios *in vitro*, las recomendaciones de la Red PARF incluyen los conceptos de “gradualidad” según la realidad y posibilidades de cada país y de “priorización según riesgo sanitario” para los estudios *in vivo*.

En la II Conferencia Panamericana se estableció la Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica (Red PARF) como una iniciativa para apoyar los procesos de armonización de su reglamentación y se definieron las normas y reglamentaciones para la Red PARF y sus grupos de trabajo. (1)

3.2. Bioequivalencia en América Latina

3.2.1. Argentina

El organismo regulador de medicamentos de Argentina (ANMAT) sostiene que no todos los medicamentos requieren pruebas de bioequivalencia para poner en práctica la sustitución genérica. Para esto cuentan con un Programa de Bioequivalencia que clasifica a los medicamentos que requieren esta prueba sobre la base de la importancia de los efectos que pueden ocasionar en concentraciones fuera de la llamada «ventana terapéutica»; a esto denominan «riesgo sanitario». De esta manera se clasifican a los medicamentos en tres categorías: a) riesgo sanitario alto: complicaciones graves o RAM (Reacciones Adversas Medicamentosas) graves; b) riesgo sanitario intermedio: complicaciones y RAM graves; c) riesgo sanitario bajo: complicaciones y RAM menores. Adicionalmente se considera la calificación hecha en otros países como Alemania, Canadá y EEUU sobre los medicamentos que requieren bioequivalencia.

Con estos criterios, en Argentina se ha seleccionado un grupo de 29 principios activos a los que se les exige estudios de bioequivalencia para su comercialización. Para estos medicamentos, se establece el patrón de comparación con el producto innovador, el líder del mercado o el que la autoridad reguladora disponga. Estas drogas han sido incorporadas gradualmente al Programa de Bioequivalencia.

Desde 1995, Argentina ha venido desarrollando una normativa que ha permitido establecer el Programa de Bioequivalencia que actualmente cuenta con 164 protocolos para estudios de biodisponibilidad, los que se clasifican en: a) medicamentos de alto riesgo (63 productos); b) antiretrovirales (76 productos) y c) otros (25 productos). Como resultado de este programa se han retirado ocho productos hasta abril 2004, y se han aprobado 48 productos farmacéuticos, de los cuales 19 han sido aprobados con estudios *in vitro* debido a las propiedades biofarmacéuticas de sus principios activos. (2)

3.2.2. Brasil

En Brasil existen tres categorías de medicamentos: a) medicamentos innovadores o de referencia; b) medicamentos genéricos a los que se exige pruebas de bioequivalencia

(intercambiables); c) medicamentos similares no innovadores: fármacos que también tienen nombre comercial pero no tiene pruebas de bioequivalencia comprobada con el fármaco de referencia. Con el fin de contribuir a la calidad, se exige para el registro de medicamentos la certificación de BPM (Buenas Prácticas de Manufactura) además de los requisitos particulares que corresponde a cada tipo de medicamento (medicamento nuevo, medicamento similar o medicamento genérico).

La normativa farmacéutica en Brasil está en continuo cambio con el fin de garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos, para lo cual se establecen criterios como: cumplimiento de las BPM, control de la información y la propaganda, control de psicotrópicos y narcóticos, monitoreo del mercado farmacéutico y reducción del número de medicamentos cuestionables. (2)

3.2.3. México

En México también se ha establecido que no siempre es necesaria una prueba de bioequivalencia para demostrar la intercambiabilidad de los medicamentos. Los medicamentos genéricos emplean el término genérico intercambiable, el cual se encuentra señalado en el envase del medicamento por la sigla GI (Genérico Intercambiable). Para que un medicamento genérico ingrese a la categoría de GI, puede pasar por alguna o los tres tipos de pruebas que se describen a continuación:

Pruebas A: Cumplimiento de BPM. Aquí se encuentran las soluciones orales exentas de excipientes que modifiquen la farmacocinética de la droga; gases; inhalables en solución acuosa; inhalables en suspensión con tamaño de partícula equivalente al innovador; cuya absorción no implique riesgo. Aproximadamente se registra en esta categoría el 54% de lo registrado.

Pruebas B: Cumplimiento de BPM más perfil de disolución. Aquí se encuentran todos los sólidos orales. Aproximadamente se encuentra en esta categoría el 13% de los medicamentos genéricos registrados.

Prueba C: Cumplimiento de BPM más perfil de disolución más pruebas de bioequivalencia. En esta categoría se ubican los medicamentos con margen terapéutico estrecho. Aquí se encuentran aproximadamente el 33% de los medicamentos registrados. (2)

3.2.4. Colombia

El Registro Sanitario es un paquete de requisitos, establecidos por consenso entre expertos e interesados y que regula el mercado farmacéutico colombiano. El registro sanitario se basa en tres evaluaciones; una farmacológica (seguridad y eficacia), una evaluación farmacéutica (calidad del producto de un fabricante concreto, que incluye las BPM) e información legal. Las pruebas de bioequivalencia forman parte de la evaluación farmacéutica solamente en aquellos casos en los que las particularidades de la molécula así lo recomiendan. A diferencia del Brasil, donde las pruebas de bioequivalencia jugaron un papel importante en el plan de mejoramiento de la calidad de todos los medicamentos, Colombia ha dado énfasis al cumplimiento de las BPM, que hoy cubren al 100% de fabricantes con un estándar excelente.

En Colombia el término intercambiable no es viable. Desde el año 2001, en Colombia se encuentra en proceso de reglamentación la exigencia de las pruebas de biodisponibilidad y bioequivalencia, lo que ha significado un detallado análisis de sus implicaciones, sentido y lugar en los procesos de garantía de calidad, protección de la salud de la población e implicaciones en el acceso a los medicamentos, lo que a traído una política de no obligar a la bioequivalencia que sirve como una herramienta para crear competidores y mejorar el acceso a medicamentos. (2)

3.2.5. Chile

En Chile, se define al medicamento genérico como un medicamento intercambiable. Para que un medicamento pueda ser intercambiable en Chile, debe ser equivalente farmacéutico y equivalente terapéutico. No todos estos medicamentos requieren bioequivalencia para ser intercambiables. Se ha creado normas y guías técnicas en las cuales se señalan los medicamentos que requieren estudios de bioequivalencia y los procedimientos para desarrollarlos. Estos documentos han sido elaborados por la Sección de Biofarmacia en el Instituto de Salud Pública de Chile, basados en el Sistema de Clasificación

Biofarmacéutica., en los cuales se analizan los medicamentos correspondientes al grupo I y grupo III de dicha clasificación, que se ajustan bien a las pruebas de perfil de disolución y mantienen un rango de variabilidad aceptable comparado con los determinados por bioequivalencia, para los cuales el perfil de disolución es una alternativa válida para demostrar intercambiabilidad, sin recurrir a pruebas de bioequivalencia. (2)

3.2.6. Ecuador

Ecuador cuenta con una legislación para el registro sanitario que contempla medicamentos registrados y homologados. Estos últimos fueron insertados en el mercado como estrategia económica para incrementar la competencia y disminuir los precios de medicamentos; pero a su vez significó una desventaja en la calidad de los medicamentos, debido a que los criterios de calidad que se habían logrado por vía diplomática, eran menos exigentes para estos medicamentos homologados.

El proyecto de reforma del registro sanitario contempla cuatro pasos para mejorar la calidad de los medicamentos: a) fortalecimiento de las pruebas farmacotécnicas específicas (ensayos de disolución); b) sistemas de clasificación biofarmacéutica; c) adopción de un listado básico de sustancias que requieren estudios de bioequivalencia y biodisponibilidad; d) trabajo conjunto entre gobierno, empresa privada y academia para las pruebas de biodisponibilidad. El objetivo final de las medidas es contribuir a establecer una correlación *in vivo/in vitro* (IV/IV) y desarrollar localmente estudios de biodisponibilidad. (2)

3.2.7. Perú

En Perú actualmente se está diseñando una propuesta gradual para establecer criterios y requisitos para el diseño y ejecución de estudios de equivalencia/bioequivalencia y biodisponibilidad de los productos farmacéuticos que lo requieran. Se ha establecido que no todos los medicamentos requieren ensayos de bioequivalencia, y que deben existir en Perú laboratorios capacitados para desarrollar estos ensayos. (2)

3.3. Estudios anteriores

Recientemente las guías de la FDA (Food and Drug Administration) han abierto la puerta a la posibilidad de demostrar la bioequivalencia *in vitro*, para medicamentos de clase I (alta solubilidad y alta permeabilidad), de la clasificación biofarmacéutica, mediante ensayos de disolución evitando la realización de ensayos *in vivo* en humanos, que conllevan mayor tiempo, elevado costo y pueden ocasionar reacciones adversas a las personas de dichos estudios.

Se llevó a cabo un estudio en varios países latinoamericanos, comprobando que la gran mayoría del área cuenta con legislación que exige estudios de bioequivalencia o están en proceso de desarrollo. Sólo el 25% reporta no contar con ninguna legislación al respecto. El 73% de los países reporta exigir pruebas de bioequivalencia según listado restringido de priorización. El sondeo también indicó que los estudios de bioequivalencia se realizan tanto en establecimientos sanitarios como en universidades, lo cual sitúa a Guatemala dentro del 25% de países donde no existe legislación que exija estos estudios, a pesar de que los mismos, aunque escasos, se han realizado en universidades guatemaltecas. (1)

3.3.1. Estudios anteriores en Guatemala

3.3.1.1. El estudio realizado por Br. José Pablo Kreitz Guzmán como tesis de Licenciatura en la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia de la Universidad de San Carlos de Guatemala en el año 2006 titulado: “Intercambiabilidad terapéutica entre ranitidina genérica Guatemalteca y original por medio de la comparación de perfiles de disolución”, donde demuestra diferencias fisicoquímicas entre el medicamento genérico y el de marca, las cuales inciden en la efectividad del tratamiento. (3)

3.3.1.2. Existen varios estudios realizados en la Universidad del Valle de Guatemala como tesis de graduación de la carrera de Química Farmacéutica:

3.3.1.2.1. “Evaluación de la disponibilidad *in vitro* para celocoxib en preparados sólidos de administración oral” del 2003 por Hebe Cinthia Maria Barrientos Marroquin, en la que concluye que el producto genérico tiene biodisponibilidad igual que el de marca, según los perfiles de disolución. (4)

- 3.3.1.2.2. “Evaluación de los perfiles de disolución de carbamazepina en tabletas de liberación inmediata de tres productos comercializados en Guatemala” por Ivan Alarcón Esterez en el 2005, en la cual se comparan los perfiles de disolución según los factores de similitud y diferencia para concluir que únicamente uno de los tres genéricos es equivalente al producto original. (5)
- 3.3.1.2.3. “Estudio de biodisponibilidad y bioequivalencia de productos inyectables de diclofenaco sódico a doble ciego cruzado (*in vivo*)” por Mario Emilio Ochoa Arango en 1998, en el cual se realizó un estudio en 8 personas, con diclofenaco y complejo B Inyectado IM para después tomar muestras de sangre y determinar el diclofenaco en sangre. En este estudio se concluyó que los productos de diclofenaco genéricos eran equivalentes al producto de marca. (6)

3.3.2. Otros estudios en latinoamérica

- 3.3.2.1. El artículo publicado por la Universidad Nacional de Colombia, titulado “Estudio de bioequivalencia *in vitro* de cuatro productos de amoxicilina del mercado colombiano” realizado por Luisa Fernanda Ponce D’León y Adriana María Jaramillo, expone el desempeño farmacocinético del medicamento genérico, en comparación con el innovador, según los perfiles de disolución de estos. (7)
- 3.3.2.2. En el centro de investigación y desarrollo de medicamentos en Cuba, se desarrollo la investigación Zantac 150 y Ranitidina de producción nacional: liberación *in vitro*, donde se realizaron los perfiles de disolución de 3 lotes de Zantac (GlaxoWellcome), medicamento líder del principio activo Ranitidina (DCI) y de 3 lotes de Ranitidina 150mg de producción nacional, donde concluyeron que los lotes estudiados cumplieron con los criterio de la Food and Drug Administration (FDA) para los estudios de bioequivalencia *in vitro*.

4. JUSTIFICACIÓN

La población guatemalteca de escasos recursos económicos no tiene acceso al empleo de la amoxicilina innovadora debido al precio elevado de la misma y a inexistencia de esta en el mercado guatemalteco. Ante esta situación los medicamentos genéricos constituyen una alternativa viable para tratamientos dirigidos a estas personas que incluyen dicho antibiótico. No obstante, la eficacia y utilidad de estos productos no ha sido comprobada con pruebas de bioequivalencia, ya que dichos análisis no son requeridos legalmente para llevar un medicamento genérico al mercado local. Por tales razones, surge la necesidad de realizar pruebas que permitan asegurar la equivalencia terapéutica de estos medicamentos con el producto innovador. Las pruebas requieren la realización de perfiles de disolución *in vitro* para comprobar la intercambiabilidad del medicamento genérico con respecto al original, análisis que este proyecto de tesis pretende llevar a cabo y cuya importancia reside en que permitirá abrir el camino hacia la utilización segura de la amoxicilina genérica como sustitutos de la amoxicilina innovadora.

Debido a que la amoxicilina pertenece a la clase I en el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica, la cual establece que existe una correlación *in vivo* – *in vitro*, muy exitosa para esta clase, se puede asegurar la equivalencia terapéutica del medicamento al cumplir con las pruebas de disolución *in vitro*. (Anexo13.4) Esto justifica la realización de estudios de equivalencia terapéutica por medio de perfiles de disolución.

5. OBJETIVOS

5.1. Objetivo general

5.1.1. Identificar amoxicilinas genéricas producidas por laboratorios nacionales que son intercambiables terapéuticamente con el producto de referencia, a través del empleo de perfiles de disolución.

5.2. Objetivos específicos

5.2.1. Determinar experimentalmente la intercambiabilidad de las amoxicilinas genéricas en cápsula de 500mg, producidas en laboratorios nacionales, a través de la comparación de sus perfiles de disolución.

5.2.2. Comparar y analizar los resultados de pruebas de concentración y velocidad de disolución de las muestras en estudio con el producto de referencia.

5.2.3. Establecer el comportamiento farmacocinético de las muestras de amoxicilina genérica, por medio de los perfiles de disolución.

6. HIPÓTESIS

La Amoxicilina genérica en cápsulas de 500mg, producidas por laboratorios nacionales es intercambiable terapéuticamente con la amoxicilina de referencia en Guatemala.

7. MATERIALES Y MÉTODOS

7.1. Universo de trabajo y muestra

Laboratorios guatemaltecos fabricantes de Amoxicilina genérica en cápsulas de 500mg, los cuales actualmente operan cuatro, que se tomaran en su totalidad como muestra representativa. Se evaluaran dos distintos lotes de cápsulas de amoxicilina genérica y dos lote de amoxicilina original con el fin de ampliar la validez del estudio al incrementar su precisión; los productos genéricos fueron adquiridos de manera aleatoria en farmacias de la ciudad de Guatemala. En tanto el innovador solo esta a la venta en México y EE.UU.

7.2. Recursos

Recursos Humanos:

Autor	Br. Igor de Gandarias Lopez
Asesora	Licda. Lucrecia Martinez de Haase
Revisora	Licda. Lucrecia Peralta de Madriz

Equipo:

- Disolutor de 8 cubetas: Aparato USP II (método de paleta) para cápsulas.
- Espectrómetro UV/VIS

7.2.3. Reactivos:

- Solución estándar de trihidrato de amoxicilina USP RS.
- Agua destilada.
- HCl 0.1 N

7.2.4. Cristalería:

- Balones aforados
- Pipetas volumétricas

- Bureta
- Beakers
- Agitadores de vidrio
- Tubos de ensayo o viales para muestras
- Cubetas de cuarzo para espectrómetro

Métodos

7.3.1. Procedimiento

Se preparó una solución madre que contenía el equivalente de 2mg/ml de amoxicilina agregando HCl 0.1N como disolvente al polvo de amoxicilina estándar RS (se usó dentro de 10 minutos de haberla preparado). Se realizaron diluciones (1/50, 1/30, 1/15, 1/10, 1/5, 1/3) y lecturas a 272nm en el espectrofotómetro para crear una curva de calibración. Utilizando HCl 0.1N como blanco.

La realización de los perfiles de disolución se hizo de acuerdo con el ensayo 711 de la USP 27, utilizando un disolutor de paletas TDT 08L fabricado por “Pharma Alliane Group”, que posee control de temperatura ETC 11L de 8 cubetas, (Aparato II de la USP 24) para cápsulas, del departamento de Farmacia Industrial, y 900ml de agua destilada a 37°C como medio de disolución en los 6 vasos del disolutor, y a una velocidad de 75rpm por 60 minutos. (8)

Se colocó el volumen especificado del medio de disolución (900ml± 1%) en el vaso del aparato II, al montar el aparato, se equilibró el medio de disolución a $37 \pm 0.5^\circ$. Se ató la cápsula a la paleta para evitar que flotara y burbujas de aire, e inmediatamente inició el aparato a 75rpm por 60 minutos. La muestra de 10ml se extrajo de la zona intermedia entre la superficie del medio de disolución y la parte superior de la canasta rotatoria, a no menos de 1cm desde la pared del vaso, a los 5, 10, 15, 20, 40 y 60 minutos. [Nota – Se reemplazó el volumen de las alícuotas extraídas para análisis, con volúmenes iguales de medio de disolución fresco a 37°. El vaso se mantuvo cubierto durante la prueba, y se verificó la temperatura de la mezcla a prueba en tiempos adecuados.] Esta prueba se repitió con muestras adicionales hasta terminar las repeticiones de los distintos lotes.

Factores de corrección mayores de 25% del contenido etiquetado serian inaceptables, si se hubieran presentado. (8)

Se cuantificaron las concentraciones según las lecturas espectrofotométricas en el laboratorio LIPRONAT, midiendo las diluciones de las muestras correspondientes a los 5, 10, 15, 20, 40 y 60 minutos, a una longitud de onda de 272nm, disueltas en el mismo medio de disolución, en comparación con la solución estándar teniendo una concentración conocida de Amoxicilina solución grado reactivo según la USP en el mismo medio. Teniendo en cuenta que no menos de 85% (Q) de la cantidad de Amoxicilina ($C_{16}H_{19}N_3O_5S$) etiquetada se debe disolver en 60 minutos según el criterio de aceptación de la Fase 1 (S1) de Disolución de la USP. (8)

Se utilizaron 2 lotes de amoxicilina genérica guatemalteca de cada muestra seleccionada, y 2 lotes del producto de referencia. De los cuales se realizaron tres lecturas de 12 cápsulas cada una para asegurar la significancia estadística. (8)

Las curvas de disolución se analizaron según el enfoque independiente de modelo utilizando un factor de similitud, con el cual se obtuvo una correlación confiable de los productos. (9)

7.3.2. Diseño de la investigación

7.3.2.1. Diseño estadístico

El estudio fue de tipo aplicado, el cual se puede clasificar como descriptivo correlacional, ya que vincula el comportamiento del medicamento en distintas variables.

El diseño experimental del estudio fue de tipo de bloques completos. Los resultados podrían haber sido analizados por medio de una análisis de varianza de dos vías, si se hubiera rechazado la hipótesis nula se utilizaría la prueba de Dunnett. El nivel de significancia estadística alfa sería de 0.05.

Diseño de Bloques al azar.

	Referencia			Genérico1			Genérico2			Genérico3			Genérico4		
Lote 1	<i>Perfil RI.1</i>	<i>Perfil RI.2</i>	<i>Perfil RI.3</i>	<i>Perfil G11.1</i>	<i>Perfil G11.2</i>	<i>Perfil G11.3</i>	<i>Perfil G21.1</i>	<i>Perfil G21.2</i>	<i>Perfil G21.3</i>	<i>Perfil G31.1</i>	<i>Perfil G31.2</i>	<i>Perfil G31.3</i>	<i>Perfil G41.1</i>	<i>Perfil G41.2</i>	<i>Perfil G41.3</i>
	<i>Perfil Promedio R1</i>			<i>Perfil Promedio G11</i>			<i>Perfil Promedio G21</i>			<i>Perfil Promedio G31</i>			<i>Perfil Promedio G41</i>		
Lote 2	<i>Perfil RI.1</i>	<i>Perfil RI.2</i>	<i>Perfil RI.3</i>	<i>Perfil G11.1</i>	<i>Perfil G11.2</i>	<i>Perfil G11.3</i>	<i>Perfil G21.1</i>	<i>Perfil G21.2</i>	<i>Perfil G21.3</i>	<i>Perfil G31.1</i>	<i>Perfil G31.2</i>	<i>Perfil G31.3</i>	<i>Perfil G41.1</i>	<i>Perfil G41.2</i>	<i>Perfil G41.3</i>
	<i>Perfil Promedio R2</i>			<i>Perfil Promedio G12</i>			<i>Perfil Promedio G22</i>			<i>Perfil Promedio G32</i>			<i>Perfil Promedio G42</i>		
Perfiles de Disolución Promedio															

7.3.2.2. Diseño metodológico

Se obtuvieron las muestras de los laboratorios fabricantes que cumplieran con los siguientes criterios de inclusión: a) fabricar y distribuir amoxicilina genérica en cápsula en Guatemala, b) concentración de amoxicilina equivalente a 500mg y c) contar con registro sanitario para el producto emitido por el Ministerio de Salud, con vigencia para el año 2008.

Cada perfil de disolución necesitó doce cápsulas del producto a analizar. Durante este estudio se utilizaron dos distintos lotes del producto genérico evaluado, realizando tres repeticiones de cada lote, para obtener un grado de repetición válido. (9)

Debido a que se analizaron dos lotes de cada producto con tres repeticiones de cada lote, se obtuvieron seis curvas de disolución, las cuales se promediaron los resultados para obtener una curva representativa de cada producto. Se realizó igual procedimiento para el producto de referencia y luego se compararon las curvas resultantes.

Método de análisis e interpretación de resultados

Cuando se analizan los productos de prueba y referencia, se calcula el factor de diferencia (f_1) y el factor de similitud (f_2), utilizando las ecuaciones siguientes:

$$f_1 = \{[\sum_{t=1}^n (R_t - T_t) / \sum_{t=1}^n R_t]\} \times 100$$

$$f_2 = 50 \times \log \{[1 + (1/n)\sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2]^{-0.5} \times 100\}.$$

En donde,

R_t = promedio del porcentaje disuelto del fármaco referencia.

T_t = promedio del porcentaje disuelto del fármaco a ensayar.

El factor de similitud (f_1) es una medición de la similitud en la disolución porcentual entre las dos curvas.

El factor de diferencia (f_2) calcula la diferencia porcentual entre las dos curvas en cada punto temporal y es una medida del error relativo entre las dos curvas. (10)

Según la “Comparación matemática de los perfiles de disolución” las curvas se consideran similares cuando los valores de f_1 se acercan a 0 o son menores a 15, y los valores de f_2 se acercan a 100 o mayores de 50, con lo cual se asegura la igualdad o equivalencia de las dos curvas y por lo tanto del rendimiento de los productos genéricos, con respecto al de referencia. (10)

Según las lecturas del espectrofotómetro se calcula el porcentaje de amoxicilina disuelta en el medio de los tres lotes del genérico. Se promedian las lecturas de los tres lotes para construir el perfil de disolución y calcular los factores de similitud y diferencia de estos, comparándolos con el producto de referencia.

8. RESULTADOS

La curva de calibración se creó con siete diluciones de la solución madre, la cual al prepararla tenía una concentración de 1.995mg/ml. Y se obtuvieron los siguientes resultados:

Dilución	Concentración	Mg en 900ml Teoría	Mg en 900ml Real	Absorbancia
1/3	0.66mg/ml	600	598.50	1.67790
1/4	0.50mg/ml	450	448.87	1.00060
1/5	0.40mg/ml	360	359.10	1.03760
1/15	0.13mg/ml	120	119.70	0.34365
1/30	0.06mg/ml	60	59.85	0.12781
1/50	0.04mg/ml	36	35.91	0.10397
1/100	0.02mg/ml	18	17.95	0.052399

Coefficiente de correlación lineal de: 0.9885862

Coefficiente de Regresión A: 2.659897366E-3

Coefficiente de Regresión B: -2.569070347E-3

Ecuación de Calibración: Abs. = (-0.002569070347) + (0.002659897366)Conc.

Se tomaron seis puntos de tiempo para hacer el perfil de disolución, cada uno de 10ml de muestra, las cuales fueron reemplazadas con HCl 0.1N para no perder el aforo después de sacar una muestra.

Cuadro 8.1.:

Amoxicilina Original - Lote 1

TIEMPO	CONCENTRACIÓN PROMEDIO (%)
5 Minutos	101.69
10 Minutos	120.72
15 Minutos	123.20
20 Minutos	123.30
40 Minutos	123.72
60 Minutos	123.59

Cuadro No.8.2.:

Amoxicilina Original - Lote 2

TIEMPO	CONCENTRACIÓN PROMEDIO (%)
5 Minutos	102.07
10 Minutos	124.08
15 Minutos	126.99
20 Minutos	126.43
40 Minutos	126.38
60 Minutos	125.85

Cuadro No.8.3.:

Amoxicilina Genérica1 - Lote 1

TIEMPO	CONCENTRACIÓN PROMEDIO (%)
5 Minutos	83.82
10 Minutos	120.01
15 Minutos	125.83
20 Minutos	126.69
40 Minutos	129.67
60 Minutos	130.07

Cuadro No.8.4.:

Amoxicilina Genérica1 - Lote 2

TIEMPO	CONCENTRACIÓN PROMEDIO (%)
5 Minutos	82.98
10 Minutos	107.81
15 Minutos	114.36
20 Minutos	115.93
40 Minutos	120.65
60 Minutos	121.08

Cuadro No.8.5.:

Amoxicilina Genérica2 - Lote 1

TIEMPO	CONCENTRACIÓN PROMEDIO (%)
5 Minutos	101.77
10 Minutos	128.87
15 Minutos	131.60
20 Minutos	131.26
40 Minutos	131.06
60 Minutos	131.64

Cuadro No.8.6.:

Amoxicilina Genérica2 - Lote 2

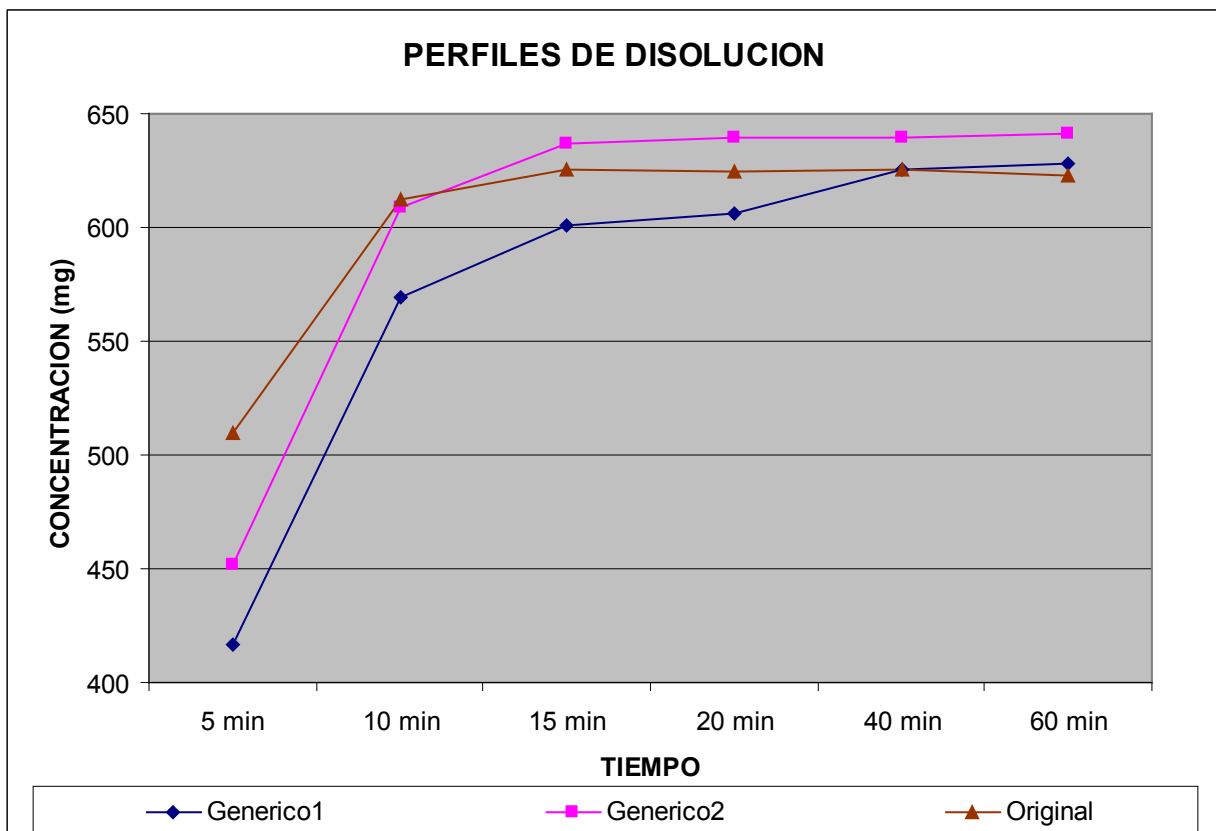
TIEMPO	CONCENTRACIÓN PROMEDIO (%)
5 Minutos	78.85
10 Minutos	114.48
15 Minutos	123.27
20 Minutos	124.42
40 Minutos	124.69
60 Minutos	124.70

Cuadro No.8.7

Comparación de porcentajes de amoxicilina disuelta en el tiempo.

TIEMPO	CONCENTRACION PROMEDIO (%)		
	AMOXICILINA ORIGINAL	GENÉRICA NACIONAL 1	GENÉRICA NACIONAL 2
5 Minutos	101.8%	83.4%	90.3%
10 Minutos	122.4%	113.9%	121.6%
15 Minutos	125.1%	120.0%	127.4%
20 Minutos	124.8%	121.3%	127.8%
40 Minutos	124.1%	125.1%	127.8%
60 Minutos	124.5%	125.5%	128.1%

Grafica 8.8:



Cuadro No. 8.9.

Análisis del perfil de Disolución

	Factor de Similitud (Debe ser mayor que 50)	Factor de Diferencia (debe estar 0-15)	Conclusión
Genérico 1	65.8706618	2.56018933	Intercambiable
Genérico 2	63.33	0.07	Intercambiable

9. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Ambas amoxicilinas genéricas se trataron de igual forma que el original de tal modo que no hubiera sesgos por el tratamiento de las muestras. Se analizaron los perfiles de disolución del 100% de las amoxicilinas genéricas de 500mg en cápsulas producidas por laboratorios nacionales que se encontraron en el mercado en enero 2008. Se revisaron los registros sanitarios vigentes con lo que se contaba con cuatro laboratorios fabricantes, sin embargo no fue posible encontrar en el mercado dos de ellos, y al consultar directamente con los laboratorios se informó que ya no producían este medicamento, aunque aun estuviera vigente el registro. Por tal motivo se muestrearon únicamente los dos laboratorios nacionales que tenían a la venta amoxicilina de 500mg en cápsulas y se compraron dos lotes diferentes al azar de cada laboratorio nacional.

Según el ensayo oficial de la USP, “pruebas de disolución” que establece un porcentaje de disolución en el tiempo (Q) de 80% para la amoxicilina en cápsulas, se debe analizar 6 unidades de un lote en la Fase 1 (S1) para su aprobación, y el criterio de aceptación de esta fase refiere que cada unidad debe cumplir con un porcentaje de disolución mayor a $Q + 5\%$ en 60 minutos para ser aceptado. Este criterio se cumplió con las primeras seis cápsulas de cada lote analizado de medicamento genérico e innovador, por lo que se concluyó las lecturas de estas después de tres repeticiones de la fase 1 con cada lote, cumpliendo siempre con el criterio de aceptación de 85% de disolución en 60 minutos. La Clasificación Biofarmacéutica requiere además una comparación entre dos lotes de 12 unidades cada uno para determinar la intercambiabilidad del genérico a prueba, además de tomar en cuenta que solo se debe tomar las muestras que cumplan con la prueba de disolución Q de 85%, por lo que se descartó toma de muestra del Genérico 1 del minuto 5, que solo llegó a 83% de disolución, para los cálculos de los factores de similitud (f_2) y de diferencia (f_1).

En los resultados obtenidos de la curva de calibración se observa que existe una correlación relativamente linear (ANEXO13.9), y el coeficiente de correlación nos indica el alto grado de veracidad que obtendremos al leer las muestras.

La Clasificación Biofarmacéutica (BCS) sugiere que para fármacos de alta solubilidad, alta permeabilidad (caso 1: tal es el caso de la amoxicilina) y en algunos casos para fármacos de alta solubilidad, baja permeabilidad (caso 3), una disolución del 85% en 0,1N de HCl en 15 minutos

puede asegurar que la biodisponibilidad del fármaco no esté limitada por disolución. En estos casos, el paso limitante de velocidad de la absorción del fármaco es el vaciamiento gástrico. El tiempo de residencia (vaciamiento) gástrico T50% medio es de 15-20 minutos bajo condiciones de ayuno. En base a esta información, una conclusión conservadora es que un producto medicinal que experimenta una disolución del 85% en 15 minutos bajo condiciones de prueba de disolución suaves en 0,1N de HCl se comporta como una solución y por lo general no debería tener ningún problema de biodisponibilidad. Si la disolución es más lenta que el vaciamiento gástrico, se recomendaría un perfil de disolución con puntos temporales múltiples en medios múltiples, según indique la monografía, para verificar la biodisponibilidad del principio activo. (19)

En los cuadros del 1 al 6 se observa el alto grado de solubilidad y permeabilidad que posee la amoxicilina, ya que al cabo de 5 minutos la cápsula ya ha liberado más del 70% de su contenido. El medicamento Original presenta una mayor disolución que inclusive alcanza el 100% de amoxicilina disuelta a los primeros 5 minutos en comparación con los genéricos que presentan una liberación menor de amoxicilina a los 5 minutos, que es de 83% y 90% para el Genérico 1 y el 2 respectivamente. Esto se debe a una diferencia entre las cápsulas de gelatina utilizadas para encapsular la amoxicilina ya que puede ser el grosor de la cápsula o los tipos de colorantes, los que influyen en la disolución de la cápsula y liberación de la amoxicilina.

El porcentaje de disolución de la amoxicilina original va en aumento en los primeros 10 minutos, hasta alcanzar la disolución total a los 15 minutos, en donde se observa una concentración constante en los minutos posteriores, produciendo una línea recta en la gráfica del perfil de disolución. En cambio en el perfil de disolución del genéricos 1 se observa que sigue disolviéndose hasta el minuto 60, y no alcanza la concentración constante que se aprecia en el producto original, sin embargo se puede establecer que es intercambiable con el original, ya que se disuelve más de 85% antes de los 15 minutos de disolución. El genérico 2 muestra un comportamiento más acorde con el producto original, ya que se disuelve totalmente y alcanza las concentraciones constantes al minuto 15, aunque el inicio de la disolución es mucho menor que el original, este también se puede considerar intercambiable ya que al igual que el Genérico 1 y el original se disuelve más del 85% antes de los 15 minutos de iniciado el proceso de disolución.

El factor de similitud del genérico 1 se calculó con 5 de las 6 tomas de muestra, ya que la primera (a los 5 minutos), no se debía incluir según las recomendaciones de la BCS dentro de los cálculos por no haber alcanzado el 85% de su disolución.

La Clasificación Biofarmacéutica hace notar que las curvas se consideran similares cuando los valores de f_1 se acercan a 0 o son menores a 15, y los valores de f_2 se acercan a 100 o mayores de 50, con lo cual se asegura la igualdad o equivalencia de las dos curvas y por lo tanto del rendimiento de los productos genéricos, con respecto al de referencia. El genérico 1 presentó un f_2 de 65.8 y un f_1 de 2.5 por lo que se puede considerar intercambiable al igual que el genérico 2 con un f_2 de 63.3 y f_1 de 0.07, así como también se puede deducir de los factores de diferencia que el genérico 2 posee un mejor rendimiento con respecto al de referencia, que el genérico 1, aunque tiene un f_2 menor al del genérico 2 pero esto se debe al menor número de muestras que posee (10).

La USP 27 dice que la cápsula no debe contener menos del 90% y más del 120% de la cantidad de amoxicilina etiquetada, lo cual no se cumple con ninguno de los medicamentos a prueba, ya que sobrepasan 120% de contenido de amoxicilina. Lo que nos indica que la comparación de los perfiles de disolución no indica únicamente la intercambiabilidad de la sustancia sino también la veracidad del etiquetado del producto. El objetivo de los fabricantes al incrementar la concentración de amoxicilina en las cápsulas es asegurar que la concentración de amoxicilina llegue al consumidor al 100% hasta la fecha de caducidad del medicamento; lo cual no producirá efectos dañinos en el ser humano, la toxicidad directa del antibiótico es extraordinariamente baja y es posible administrar cantidades altas diarias (hasta 2g), sin ningún efecto nocivo, incluso se ha utilizado dosis muy superiores (más de 3g) a las recomendadas para infecciones, en tratamientos de la enfermedad de Lyme y quimioterapia sin observarse manifestaciones adversas por este medicamento. (27)

En los cuadros 8.1 al 8.7 se puede notar un leve descenso en las concentraciones de amoxicilina con el transcurso del tiempo de disolución, esto se debe a que la cápsula al alcanzar la totalidad de disolución presenta concentraciones constantes, sin embargo se extrajo muestras de 10ml de esta solución posterior a la disolución completa, para completar el ciclo de disolución recomendado por la USP y se reemplazó con HCl 0.1N dicha muestra, diluyendo la concentración de los puntos restantes.

10. CONCLUSIONES

- 10.1. Se estableció que la amoxicilina de los laboratorios nacionales es bioequivalente e intercambiable a la amoxicilina original e innovadora según la comparación de los perfiles de disolución propuesta.
- 10.2. Ambas amoxicilinas genéricas estudiadas se diferencian de la original en el tiempo inicial de disolución ya que éstas se van disolviendo poco a poco conforme transcurre el tiempo alcanzando el 100% al minuto 10, en cambio la original presenta una disolución inmediata desde el inicio con 101% disuelto a los 5 minutos y concentraciones constantes desde el minuto 15 de iniciada la prueba, por lo que esta toma inicial es la que más influye en los factores de similitud y de diferencia.
- 10.3. La farmacocinética de la amoxicilina genérica de 500mg en cápsula producida por laboratorios nacionales, no se ve retardada por la disolución o absorción y por lo tanto no tiene problema de biodisponibilidad, eso debido a que se considera como una solución por disolver una cantidad mayor a 85% en 15 minutos de prueba.
- 10.4. Experimentalmente quedó comprobado que la amoxicilina es de clase 1 según BCS, ya que tiene alta permeabilidad y alta solubilidad, debido a que presente un Q de 85% en menos de 15 minutos de iniciada la prueba.

11. RECOMENDACIONES

- 11.1. Es necesario realizar pruebas para determinar la humedad y pureza del estándar, ya que mínimos cambios en este pueden modificar los valores de la concentración obtenidos.
- 11.2. El tiempo en el que se leen las muestras es de suma importancia, ya que estas se degradan al cabo de cierto tiempo.
- 11.3. Los perfiles de disolución deben de realizarse bajo las mismas condiciones físicas, químicas y ambientales para disminuir la probabilidad de sesgo en los resultados finales.
- 11.4. La evaluación sobre equivalencia *in vitro* debe ser una prueba solicitada por el Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines a los laboratorios farmacéuticos nacionales e internacionales para poder autorizar la comercialización de medicamentos genéricos que apliquen a esta prueba, y garantizar así su intercambiabilidad terapéutica.

12. REFERENCIA

- 12.1. Giarcovich, S. ALIFAR. Implementación de Estudios de Bioequivalencia en las Américas. Estudio Diagnostico. Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica (RPARF). 2003.
- 12.2. Herrera Catalán, N. Et al. Genéricos y Bioequivalencia: Balance y Perspectivas en América Latina. Acción Internacional para la Salud. (AIS). Lima; Perú. 2004. pp4-9
- 12.3. Kreitz Guzmán, J.P. “Intercambiabilidad terapéutica entre ranitidina genérica guatemalteca y original por medio de la comparación de perfiles de disolución.” Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Universidad de San Carlos de Guatemala. 2006.
- 12.4. Barrientos Marroquin, H.C.M. “Evaluación de la disponibilidad *in vitro* para celocoxib en preparados sólidos de administración oral.” Universidad del Valle de Guatemala. 2003.
- 12.5. Alarcón Esterez, I. “Evaluación de los perfiles de disolución de Carbamazepina en tabletas de liberación inmediata de tres productos comercializados en Guatemala.” Universidad del Valle de Guatemala. 2005.
- 12.6. Ochoa Arango, M.E. “Estudio de Biodisponibilidad y bioequivalencia de productos inyectables de diclofenaco sódico a doble ciego cruzado (*in vivo*).” Universidad del Valle de Guatemala. 1998
- 12.7. Ponce D’Leon, L.F., Jaramillo, A.M. “Estudio de bioequivalencia *in vitro* de cuatro productos de amoxicilina del mercado colombiano.” Universidad Nacional de Colombia. 2004.
- 12.8. United States Pharmacopeia 24. National Formulary 19. USA. 2000.
- 12.9. FDA, Center of Drug Evaluation and Research CDER. Guía para la Industria. Pruebas de disolución de formas de dosificación oral sólidas de liberación inmediata. Rockville, USA. 1997.
- 12.10. Moore, J.W. Flanner H.H. Mathematical Comparison of Dissolution Profiles. Pharmaceutical technology. 1996. pp64-74.
- 12.11. Uema, SAN., Correa Salde, V., Fontana, D. Manual para Profesionales. Facultad de Ciencias Químicas, Universidad de Córdoba: España. 2003.
- 12.12. Cid Carcomo, E. Introducción a la Farmacocinética. Secretaria General de la Organización de los Estados Americanos Washinton, D.C. Santiago: Chile. 1982.
- 12.13. IV Conferencia Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica. Republica Dominicana. 2005.

- 12.14. Genmaro, AR. Remington Farmacia. 20ed. Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires. 2003.
- 12.15. Organismo Legislativo. Congreso de la Republica de Guatemala. Decreto 90-97. Código de Salud y su Reforma.
- 12.16. Tratado de Libre Comercio DR-CAFTA. Anexo 3.5 Categoría de desgravación Arancelaria.
- 12.17. Tratado de Libre Comercio DR-CAFTA. Lista de Guatemala al Anexo 3.3 Lista de Desgravación Arancelaria.
- 12.18. FDA, Center of Drug Evaluation and Research CDER. Guía para la industria. Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para productos farmacéuticos administrados oralmente – Consideraciones generales. Rockville: USA. 2000.
- 12.19. Murillo Porras, N. Sustitución Terapéutica con medicamentos genéricos o multiorigen. CIMED. Facultad de Farmacia UCR.
- 12.20. Martindale. The Complete Drug Reference. Pharmaceutical Press. London: UK. 2007.
- 12.21. Jackson. AJ. Generics and Bioequivalence. CRC: United States, 1994. pp. 1-69
- 12.22. Shargel, L., Kanfer, I. Generic Drug Development: Solid Oral Dosage Forms. Drugs and the pharmaceutical science: Vol. 194. Marcel Deker. New York. EU. 2004. pp.187-211.
- 12.23. Dressman, J.B., Lennernas, H. Oral Drug Absorption: Prediction and assessment. Drugs and the pharmaceutical science: Vol. 106. Marcel Deker. New York. EU. 2000. pp.155-183, 255-207.
- 12.24. Welleck, S. Testing Statistical Hypothesis of Equivalence. Chapman & Hall/CRC. United States of America. 2002.
- 12.25. Beers, D.O. Generic and Innovator Drugs: A Guide to FDA Approval Requirement. ASPEN Publishers. United States of America. 2004.
- 12.26. Katsung, B. Farmacología Básica y Clínica. 9ª edición. Editorial Manual moderno. México. 2004.
- 12.27.** Base de Datos del medicamento. Consejo General de Colegio Oficiales Farmaceuticos. España: Julio 2007.

13. ANEXOS

13.1. Generalidades Farmacéuticas

13.1.1. **Medicamento Innovador (original):** Producto o especialidad medicinal que contiene una nueva molécula, no comercializada hasta ese momento y que ha pasado por todas las fases del desarrollo de un nuevo producto y/o un nuevo principio activo (fases preclínica y fases clínicas I, II y III). Este fármaco obtiene la patente de producto mediante un proceso de investigación que incluye síntesis química, desarrollo preclínico, galénico y clínico. La patente facilita la exclusividad de fabricación y comercialización de la sustancia durante al menos 20 años. (11)

13.1.2 **Medicamento Genérico (multifuente o multiorigen):** es una especialidad farmacéutica que tiene el mismo principio activo, la misma dosis, la misma forma farmacéutica y las mismas características farmacocinéticas, farmacodinámicas y farmacotécnicas que un medicamento que es utilizado como referencia legal. El medicamento genérico debe demostrar bioequivalencia terapéutica con el medicamento original que le sirve de referencia, por lo tanto, ambos son intercambiables ya que poseen la misma eficacia terapéutica. El medicamento genérico no posee derechos de patente, ya que se comercializa libremente al caducar la patente del medicamento innovador. (11)

13.1.3. **Medicamentos Similares (copias):** Son los que contienen el mismo principio activo y la concentración, forma farmacéutica, vía de administración, indicación terapéutica y posología que el innovador, pero que no cuentan con estudios de bioequivalencia o intercambiabilidad. (11)

13.1.4 **Biodisponibilidad:** se define como la cantidad y la velocidad a la que el principio activo se absorbe a partir de una forma farmacéutica y llega al lugar de acción. Teniendo en cuenta que los parámetros medidos en sangre del medicamento son representativos de la biodisponibilidad del mismo. (11)

- 13.1.5 **Bioequivalencia:** Es la comparación entre la biodisponibilidad de una especialidad medicinal en estudio y la biodisponibilidad de la especialidad medicinal tomada como referencia. Se acepta que el producto en estudio es bioequivalente con el de referencia, cuando sus valores se encuentran dentro del intervalo de confianza del 90%. (11)
- 13.1.6. **Equivalencia Farmacéutica:** Forma farmacéutica que contiene idénticas cantidades del mismo principio activo, pero que no contienen necesariamente el mismo ingrediente inactivo (excipiente) y que cumplen con los requisitos de las farmacopeas en cuanto a identidad, potencia, calidad y pureza. (12)
- 13.1.7. **Equivalencia Terapéutica:** Dos especialidades medicamentosas que siendo alternativas o equivalentes farmacéuticos, y después de la administración y la misma dosis molar, sus efectos con respecto a la eficacia y seguridad resultan esencialmente los mismos. (11)
- 13.1.8. **Alternativa Farmacéutica:** Forma farmacéutica que contiene idéntica porción activa de la molécula o su precursor, pero no necesariamente en la misma cantidad o forma farmacéutica y cumplen, en forma individual, con los requisitos de la farmacopea. (12)
- 13.1.9. **Intercambiabilidad:** Un Producto farmacéutico intercambiable es uno que es terapéuticamente equivalente a un producto comparador (referencia). (13)
- 13.1.10. **Disolución:** Para que una droga sea absorbida, primero debe hallarse en solución. Las características físicas de la droga y la composición de la forma farmacéutica pueden tener un efecto en las velocidades de desintegración, degradación y disolución de la droga. Como consecuencia se pueden ver afectados la velocidad de absorción y los niveles de droga en sangre resultantes.

Un aspecto importante de la calidad del producto en el caso de las formas farmacéuticas orales sólidas comerciales, se relacionan con el ensayo de disolución. Lotes de estos productos deberían contar con estudios de biodisponibilidad. Este es un concepto importante del control regulatorio de la calidad del producto, e involucra las pruebas *in*

vitro como el ensayo, la uniformidad del contenido, la dureza de la tableta y la disolución. Entre estos varios ensayos *in vitro*, el ensayo de disolución probablemente sea el más importante en términos de biodisponibilidad. (14)

13.1.11. **Solubilidad:** El límite de la clase de solubilidad se basa en la dosis de mayor concentración de un producto que es sujeto de la solicitud de bioexención. Una sustancia medicamentosa se considera altamente soluble cuando la dosis de mayor concentración es soluble en 250ml o menos de medio acuoso en un rango de pH de 1-7.5. El volumen estimado de 250ml se deriva de los protocolos típicos de los estudios de bioequivalencia que prescriben la administración de un producto farmacéutico a voluntarios humanos en ayunas con un vaso (aproximadamente 8 onzas) de agua.

13.1.12. **Permeabilidad:** El límite de la clase de permeabilidad se basa indirectamente en el grado de absorción de una sustancia medicamentosa en humanos y directamente en las mediciones de la tasa de transferencias de masa a través de la membrana intestinal humana. Alternativamente, pueden usarse sistemas no humanos capaces de predecir el grado de la absorción del fármaco en los humanos (por ejemplo, métodos de cultivo de células epiteliales *in vitro*). A falta de evidencias que sugieran inestabilidad en el tracto gastrointestinal, se considera una sustancia medicamentosa altamente permeable cuando se determina que el grado de la absorción en los humanos es un 90% o más de una dosis administrada con base en una determinación de balance de masas o en comparación con una dosis intravenosa de referencia.

13.2. Legislación Farmacéutica

13.2.1. En el código de salud, decreto 90-97, artículos 167-171, se especifican las características que debe tener un producto farmacéutico (genérico o no) para ser comercializado:

“Artículo 167. El registro de sanitario de referencia. Es el conjunto de especificaciones del producto a registrarse, que servirá de patrón para controlar el mismo cuando se este comercializando. El registro tendrá una duración de cinco años, siempre que mantenga

las características de la muestra patrón y cumpla con las normas de calidad y seguridad.”
(15)

“Artículo 176. Producción y distribución. Las entidades que produzcan y distribuyan medicamentos, deberán garantizar que estos se elaboran de conformidad a las buenas practicas de manufactura, de laboratorio y de almacenamiento y asimismo los que se establezcan el reglamento respectivo.” (15)

Dejando claro que únicamente se necesita registro sanitario y cumplir con las normas de calidad para que el producto no cause daños a la salud. No se requieren estudios que certifiquen intercambiabilidad para llevar el producto al mercado, sin embargo, con la puesta en marcha del Tratado de Libre Comercio, estos estudios se hacen obligatorios y además se garantiza la efectividad terapéutica del genérico.

13.2.2. Con motivo de la entrada en vigencia del TLC no se ha dado un lapso de desgravación para el ingreso de productos derivados de la penicilina, como la amoxicilina ya que pertenece a la categoría G, según el anexo 3.1 y 3.3 de dicho tratado (ver Anexo 13.7). Momento en el cual, se requiere a la amoxicilina genérica de Guatemala contar con las pruebas de bioequivalencia para garantizar la intercambiabilidad de los genéricos, y poder participar en el mercado competitivamente. (16,17)

13.3. Perfiles de Disolución

Es una curva que caracteriza al proceso de disolución cuando se representa gráficamente la cantidad o porcentaje del medicamento disuelto contra el tiempo

Se utilizan las pruebas de disolución para evaluar la calidad de lote a lote, donde el enfoque puede convertir una de las pruebas, con procedimientos definidos, en una especificación del fármaco para permitir la liberación de los lotes. También se utilizan las pruebas de disolución para proveer control de procesos y seguridad cualitativa, y evaluar la necesidad de estudios de equivalencia adicionales relacionados con cambios menores posteriores a la aprobación, donde la disolución puede funcionar como señal de bioinequivalencia. Se alienta la caracterización por disolución *in vitro* para todas las formulaciones de productos

investigados (incluso formulaciones prototipo), particularmente si se están definiendo las características de absorción *in vivo* para las diversas formulaciones de los productos. Es posible que tales esfuerzos permitan establecer una correlación *in vitro-in vivo*. Cuando hay una correlación o asociación *in vitro - in vivo* disponible, la prueba *in vitro* puede servir no sólo de especificación de control de calidad para el proceso de fabricación, sino también de indicador del desempeño del producto *in vivo*.

Interesa recalcar que la Biodisponibilidad depende de una serie de factores que pueden resumirse en dos puntos principales: factores de orden fisiológico y factores de orden tecnológico o de formulación. Los primeros son factores de carácter individual, clínicamente poco manejables, ya que en ellos se conjugan factores como la edad, estado de salud del individuo, condiciones de reposo, etc.; pero que su efecto, no es relevante al comparar principios activos idénticos, que posean una solubilidad y permeabilidad considerablemente alta, según establece el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica, por lo tanto; el factor de orden tecnológico se convierte en el limitante de la disponibilidad del medicamento para este tipo de principio activo, al cual pertenece la amoxicilina.

13.4. Equivalencia Terapéutica *In Vitro*

En determinadas circunstancias, se puede documentar la Bioequivalencia y la Biodisponibilidad del producto utilizando enfoques *in vitro*. Para productos farmacéuticos altamente solubles, altamente permeables, de disolución rápida, administrados oralmente, la documentación de bioequivalencia utilizando un enfoque *in vitro* (estudios de disolución) es apropiada en base al sistema de clasificación biofarmacéutica.

Según el nivel de cambio y el sistema de clasificación de biofarmacéutica de la sustancia medicinal activa, la guía de SUPAC-IR (es decir: Formas de Dosificación Sólidas de Liberación Inmediata; Aumentos en Escala y Cambios Posteriores a la Aprobación) recomienda distintos niveles de prueba de disolución *in vitro* y/o estudios de bioequivalencia *in vivo*. Las pruebas varían según la gama terapéutica y los factores de solubilidad y permeabilidad de la sustancia medicinal. La guía de SUPAC-IR recomienda comparaciones de perfiles de disolución para aprobar los diversos niveles de cambios y documentar la igualdad entre el producto de prueba (genérico) y el de referencia. Recomienda

comparaciones de perfiles de disolución utilizando un enfoque independiente de modelo y el factor de similitud (f_2).

13.4.1. Limitantes de disponibilidad.

La absorción de un fármaco desde una forma de dosificación sólida tras la administración oral depende de la liberación de la sustancia medicinal del producto medicinal, la disolución o solubilización del fármaco bajo condiciones fisiológicas y la permeabilidad por el sistema gastrointestinal. Debido a la naturaleza crítica de estos primeros dos pasos, la disolución *in vitro* puede ser relevante a la predicción del rendimiento *in vivo*. (18)

13.4.2. Sistema de Clasificación Biofarmacéutica

En base a la solubilidad y permeabilidad de los fármacos, se recomienda el siguiente Sistema de Clasificación de Biofarmacéutica (BCS) en la literatura:

- Caso 1: Fármacos de alta solubilidad - alta permeabilidad
- Caso 2: Fármacos de baja solubilidad - alta permeabilidad
- Caso 3: Fármacos de alta solubilidad - baja permeabilidad
- Caso 4: Fármacos de baja solubilidad - baja permeabilidad

Se puede utilizar esta clasificación como base para establecer las especificaciones de disolución *in vitro* y también puede proveer una base para predecir la probabilidad de lograr una correlación *in vivo-in vitro* (IVIVC) exitosa.

El BCS sugiere que para fármacos de alta solubilidad, alta permeabilidad (caso 1) y en algunos casos para fármacos de alta solubilidad, baja permeabilidad (caso 3), una disolución del 85% en 0,1N de HCl en 15 minutos puede asegurar que la biodisponibilidad del fármaco no esté limitada por disolución. En estos casos, el paso limitante de velocidad de la absorción del fármaco es el vaciamiento gástrico. El tiempo de residencia (vaciamiento) gástrico T50% medio es de 15-20 minutos bajo condiciones de ayuno. En base a esta información, una conclusión conservadora es que un producto medicinal que experimenta una disolución del 85% en 15 minutos

bajo condiciones de prueba de disolución suaves en 0,1N de HCl se comporta como una solución y por lo general no debería tener ningún problema de biodisponibilidad. Si la disolución es más lenta que el vaciamiento gástrico, se recomienda un perfil de disolución con puntos temporales múltiples en medios múltiples, según indique la monografía. (19)

13.4.3. Enfoque independiente de modelo utilizando un factor de similitud

Un enfoque independiente de modelo sencillo utiliza un factor de diferencia (f1) y un factor de similitud (f2) para comparar los perfiles de disolución (Moore 1996). El factor de diferencia (f1) calcula la diferencia porcentual (%) entre las dos curvas en cada punto temporal y es una medida del error relativo entre las dos curvas:

$$f1 = \left\{ \frac{|R_t - T_t|}{R_t} \right\} \times 100$$

El factor de similitud (f2) es una transformación de raíz cuadrada recíproca logarítmica de la suma del error cuadrado y es una medición de la similitud en la disolución porcentual (%) entre las dos curvas.

$$f2 = 50 \times \log \left\{ \frac{1}{1 + \frac{1}{n} \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2} \right\} \times 100$$

A continuación hay un procedimiento específico para determinar los factores de diferencia y similitud:

- 13.4.3.1. Determinar el perfil de disolución de dos productos (12 unidades cada uno) de los productos de prueba (posteriores al cambio) y referencia (anteriores al cambio).
- 13.4.3.2. Usando los valores de disolución medios de ambas curvas en cada intervalo temporal, calcular el factor de diferencia (f1) y el factor de similitud (f2) usando las ecuaciones que figuran arriba.
- 13.4.3.3. Para que las curvas se consideren similares, los valores de f1 deberán estar cerca de 0, y los valores de f2 deberán estar cerca de 100. Por lo general, los valores de f1 de hasta 15 (0-15) y los valores de f2 mayores de 50 (50-100) aseguran la igualdad o equivalencia de las dos curvas y, por lo tanto, del rendimiento de los productos de prueba (posteriores al cambio) y referencia (anteriores al cambio).

Este método independiente de modelo es más conveniente para la comparación de los perfiles de disolución cuando hay tres a cuatro o más puntos temporales de disolución disponibles. También deberá considerarse las siguientes recomendaciones como sugerencias adicionales para el enfoque general:

- Las mediciones de disolución de las tandas de prueba y referencia deberán realizarse bajo exactamente las mismas condiciones. Los puntos temporales de disolución para ambos perfiles deberán ser los mismos (p.ej., 15, 30, 45, 60 minutos). La tanda de referencia utilizada deberá ser el producto fabricado más recientemente antes del cambio.
- Sólo se deberá considerar una medición después de la disolución del 85% de ambos productos.
- Para permitir el uso de datos medios, el coeficiente porcentual de variación en los puntos temporales más tempranos (p.ej., 15 minutos) no deberá ser más del 20%, y en otros puntos temporales no deberá ser más del 10%.
- Los valores de disolución medios de R_t pueden derivarse o de (1) la última tanda anterior al cambio (de referencia) o (2) las últimas dos tandas o más fabricadas consecutivamente antes del cambio.

13.5. Monografía Amoxicilina

13.5.1. Efectos Adversos y Precauciones

Irritación de la piel se encuentra entre los efectos adversos más comunes y generalmente se presentan erupciones de tipo eritematoso maculopapular que frecuentemente aparecen después de siete días de iniciado el tratamiento. Tales irritaciones se pueden deber a hipersensibilidad a la cadena β -lactámica o al grupo amino de la cadena lateral, o a una reacción tóxica. (20)

Se ha reportado hepatitis e ictericia colestática con la combinación de Amoxicilina y Acido Clavulánico. Eritema multiforme, síndrome Stevens-Johnson, necrosis epidermal tóxica y dermatitis exfoliativa también han sido atribuidos ocasionalmente al uso de Amoxicilina con Ácido Clavulánico.

Frecuentemente ocurren efectos adversos gastrointestinales, particularmente diarrea, náusea y vómitos, usualmente después del uso oral. La incidencia de diarrea es menor con la Amoxicilina que con Ampicilina. También se ha reportado colitis pseudomembranosa. (20)

13.5.1.1. Lactancia: La Academia Americana de Pediatría considera que es compatible con la lactancia, aunque la Amoxicilina es excretada en pequeñas cantidades en la leche materna. (20)

13.5.1.2. Efectos hepáticos: Se ha reportado hepatitis e ictericia colestática asociadas a la combinación de Amoxicilina y Acido Clavulánico, y para 1993 el UK CSM (United Kingdom Committee on Safety of Medicines) había recibido mas de 138 reportes de desorden hepatobiliar, de los cuales tres fueron fatales. Se advirtió que la reacción ocurría usualmente al detener el tratamiento con un retraso de hasta seis semanas, aunque usualmente era reversible. Aparentemente el responsable fue el Acido Clavulánico. Análisis retrospectivos de casos reportados en Australia y un estudio Cohorte en el Reino Unido encontró que los mayores factores de riesgo para ictericia después de Co-amoxiclav son edad avanzada y tratamiento prolongado, así como también sexo masculino. Para 1997 la CSM consideró que la ictericia colestática ocurre con una frecuencia de aproximadamente 1 en 6000 pacientes adultos y que el riesgo de daño hepático agudo es aproximadamente seis veces mayor con Co-amoxiclav que con sólo Amoxicilina. Por lo tanto se recomienda reservar Co-amoxiclav para infecciones bacterianas probablemente resistentes Amoxicilina y que el tratamiento no debe exceder más de catorce días. (20)

13.5.1.3. Efectos dentales: El uso de Amoxicilina con acido Clavulánico se ha asociado al reporte de decoloración de los dientes en tres niños. (20)

13.5.2. Interacciones

10.5.2.1. Alopurinol: Un incremento de la frecuencia de irritaciones en la piel se ha reportado en pacientes que reciben Amoxicilina con Alopurinol, comparados con aquellos que reciben únicamente el antimicrobiano, pero no ha sido confirmado por un estudio subsecuente. (20)

13.5.3. Acción Antimicrobiana

La Amoxicilina es un antibiótico β -lactámico. Es bactericida y tiene un mecanismo de acción similar a la Bencil penicilina, pero como una amino penicilina con un grupo amino sustituyente en la cadena lateral de la estructura básica de la Penicilina, la Amoxicilina es capaz de penetrar de mejor manera la membrana exterior de bacterias Gram negativas y tiene un espectro de actividad más amplio. Se ha reportado que la Amoxicilina es más activa *in vitro* que la Ampicilina contra *Enterococcus faecalis*, *Helicobacter pylori*, y *Salmonella spp*; pero menos activa contra *Shigella spp*.

La Amoxicilina se inactiva por β -lactamasas y se ha reportado resistencia cruzada completa entre Amoxicilina y Ampicilina. El espectro de actividad de la Amoxicilina puede ser extendido con el uso de un inhibidor de β -lactamasas como el Acido Clavulánico. Así como revirtiendo la resistencia a Amoxicilina de cepas productoras de β -lactamasa que de lo contrario serían sensibles, el Acido Clavulánico también se ha reportado que incrementa la actividad de la Amoxicilina contra especies generalmente consideradas no sensibles. Estas incluyen *Bacteroides*, *Legionella*, y *Nocardia spp*; *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* (*Branhamella catarrhalis*), *Burkholderia pseudomallei* (*Pseudomonas pseudomallei*). Sin embargo, *Ps. aeruginosa*, *Serratia marcescens*, y muchas otras bacterias Gram negativas permanecen resistentes. Se ha reportado resistencia transferible en *H. pylori*. (20)

13.5.4. Farmacocinética

La Amoxicilina es resistente a la inactivación por ácido gástrico. Es más rápida y completamente absorbida que la Ampicilina cuando es dada por vía oral. La concentración pico de Amoxicilina plasmática de 5 microgramos/ml se observa una a dos horas después de una dosis de 250mg, con presencia de cantidades detectables por

hasta ocho horas. Duplicar la dosis puede duplicar la concentración. La presencia de alimentos en el estómago no parece disminuir la cantidad total absorbida. La concentración de Amoxicilina después de su administración intramuscular es similar al alcanzado con dosis orales. (20)

Aproximadamente 20% se une a proteínas plasmáticas y se ha reportado vida media plasmática de 1 a 1.5 horas. La vida media puede ser prolongada en neonatos, ancianos, y pacientes con deterioro renal; en deterioro renal severo la vida media puede ser de 7 a 20 horas. La Amoxicilina se distribuye ampliamente en concentraciones variadas en los tejidos y fluidos corporales. Puede cruzar la placenta; cantidades pequeñas se distribuyen en la leche materna. Poca Amoxicilina pasa al fluido cefalorraquídeo, a menos que las meninges estén inflamadas. (20)

Una cantidad limitada de Amoxicilina se metaboliza a Acido Penicilínico el cual es excretado en la orina. Aproximadamente el 60% de la dosis oral de Amoxicilina es excretada sin cambios en la orina en 6 horas por filtración glomerular y secreción tubular. Concentraciones urinarias por encima de 300 microgramos/ml se han reportado después de una dosis de 250mg. La excreción renal se reduce con Probenecid. La Amoxicilina se extrae por hemodiálisis. Se han reportado concentraciones altas en la bilis; alguna cantidad puede se excretado en las heces. (20)

Amoxicilina con Acido Clavulánico: La farmacocinética de Amoxicilina con Acido Clavulánico es muy similar y no parece ser afectada significativamente. (20)

13.5.5. Administración Y Usos

La Amoxicilina es el 4-hidroxi análogo de la Ampicilina y es usado en infecciones susceptibles similarmente. Estas incluyen actinomicosis, ántrax, infecciones del tracto biliar, bronquitis, endocarditis (particularmente para profilaxis), gastroenteritis (incluyendo salmonella enteritis pero no shigellosis), gonorrea, enfermedad de Lyme, infecciones bucales, otitis media, neumonía, desórdenes biliares (profilaxis de infecciones neumocócicas), fiebre tifoidea y paratifoidea e infecciones del tracto urinario. El ácido Clavulánico, inhibidor de β -lactamasas, ensancha el espectro

antibacteriana de la Amoxicilina y preparaciones combinadas (Co-amoxiclav) se pueden usar cuando la resistencia a Amoxicilina es prevalente, por ejemplo en infecciones del tracto respiratorio causadas por *Haemophilus influenzae* o *Moraxella catarrhalis* (*Branhamella catarrhalis*), en tratamiento empírico por mordedura de animales, o en melioidosis. (20)

La Amoxicilina también es dada como parte del régimen del tratamiento para erradicar el infecciones por *Helicobacter pylori* en pacientes con enfermedad de úlcera péptica. (20)

13.5.5.1. Administración y Dosis

La Amoxicilina se da por vía oral como Trihidrato y por inyección como sal de sodio. La dosis se expresa en términos de cantidades equivalentes de Amoxicilina; 1.06g de Amoxicilina sódica y 1.15g de Trihidrato de Amoxicilina son equivalentes a 1gr de Amoxicilina.

La dosis oral usual es de 250 a 500mg cada 8 horas, o 500 a 875mg cada 12 horas. Niños hasta 10 años de edad pueden tomar 125 a 250mg cada 8 horas; para aquellos por debajo de 40kg, la dosis que puede usarse es de 20 a 40mg/kg diario en dosis divididas cada 8 horas, o 25 a 45mg diarios en dosis divididas cada 12 horas; la dosis máxima para un infante menor de 3 meses de edad debe ser 30mg/kg diario en dosis divididas cada 12 horas. (20)

Dosis orales mayores de Amoxicilina, ya sea como dosis individual o en periodos pequeños, son usados en algunas condiciones. Por ejemplo, una dosis de 3g repetida 1 vez cada 8 horas puede ser usada para abscesos dentales. Una dosis de 3g puede ser dada para infecciones del tracto urinario agudas no complicadas, y repetidas cada 10 a 12 horas.

Un régimen de dosis altas de 3g 2 veces al día puede usarse en pacientes con infecciones del tracto respiratorio severas o recurrentes. Se pueden dar si es necesario 750mg 2 veces al día por 2 días a niños de 3 a 10 años con otitis

media. La Amoxicilina también se ha dado como una dosis individual de 3g con 1g de Probenecid en el tratamiento de gonorrea no complicada en áreas donde el gonococci permanece sensible. (20)

2 a 3g de Amoxicilina se dan 1 hora antes de procedimientos dentales como profilaxis en pacientes con pacientes de endocarditis. (20)

Para la erradicación de *H. pylori* se da Amoxicilina ya sea con Metronidazol o Claritromicina y un Inhibidor de la bomba de protones o Ranitidina Citrato de Bismuto; la dosis usual de amoxicilina es de 0.75 a 1g 2 veces al día ó 500mg 3 veces al día. (20)

La Amoxicilina se administra por inyección intramuscular o intravenosa lenta en dosis de 500mg cada 8 horas. En infecciones severas se puede dar 1g de Amoxicilina cada 6 horas por inyección intravenosa lenta en 3 a 4 minutos o por infusión en 30 a 60 minutos. Niños de hasta 10 años de edad pueden recibir 50 a 100mg/kg diario por inyección en dosis divididas. La dosis puede reducirse en deficiencia renal moderada a severa. (20)

13.5.5.2. Administración en deterioro renal

La dosis de Amoxicilina debe reducirse en pacientes con deterioro renal severo a moderado de acuerdo a la depuración de creatinina (DC):

- DC 10 a 30 ml/min: 250 a 500mg cada 12 horas
- DC Menos de 10ml/min: 250 a 500mg cada 24 horas
- Pacientes con hemodiálisis: 250 a 500mg cada 24 horas y una dosis adicional durante y después de la sesión de diálisis. (20)

13.6. Cálculos

13.6.1. Factor de Similitud y de Diferencia

$$f_1 = \{[\sum_{t=1}^n (R_t - T_t) / \sum_{t=1}^n R_t]\} \times 100$$

$$f_2 = 50 \times \log \{[1 + (1/n)\sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2]^{-0.5} \times 100\}.$$

En donde,

R_t = promedio del porcentaje disuelto del fármaco referencia.

T_t = promedio del porcentaje disuelto del fármaco a ensayar

13.6.2. Genérico 1:

Original R_t	Genérico T_t
101,882558	83,4057485
122,405593	113,911531
125,102752	120,097233
124,871853	121,314385
125,054818	125,166038
124,556992	125,578648

$\sum_{t=1}^n R_t$	$\sum_{t=1}^n (R_t - T_t)$	$\sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2$
101.882558	18.4768095	341.392489
122.405593	8.494062	72.1490893
125.102752	5.005519	25.0552205
124.871853	3.557468	12.6555786
125.054818	-0.11122	0.01236989
124.556992	-1.021656	1.04378098
621.992008	15.924173	110.916039

SUMATORIA

f_2 = factor de similitud

$$f_2 = 50 \times \log \{ [1 + (1/n) \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2]^{-0.5} \times 100 \}.$$

$$f_2 = 50 \times \log \{ [1 + (1/5) \times 110.916039]^{-0.5} \times 100 \}.$$

$$f_2 = 50 \times \log 20.7688876$$

$$\underline{f_2 = 65.8706618}$$

f_1 = factor de diferencia

$$f_1 = \{ [\sum_{t=1}^n (R_t - T_t) / \sum_{t=1}^n R_t] \} \times 100$$

$$f_1 = \{ 15.92 / 621.99 \} \times 100$$

$$\underline{f_1 = 2.56018933}$$

13.6.3. Genérico 2:

Original Rt	Genérico Tt
101,882558	90,315163
122,405593	121,682194
125,102752	127,437742
124,871853	127,853171
125,054818	127,879802
124,556992	128,175239

$\sum_{t=1}^n R_t$	$\sum_{t=1}^n (R_t - T_t)$	$\sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2$
101,882558	11,567395	133,804627
122,405593	0,723399	0,52330611
125,102752	-2,33499	5,4521783
124,871853	-2,981318	8,88825702
125,054818	-2,824984	7,9805346
124,556992	-3,618247	13,0917114
723,874566	0,531255	169,740614

$f_2 =$ factor de similitud

$$f_2 = 50 \times \log \left\{ \left[1 + \frac{1}{n} \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2 \right]^{-0.5} \times 100 \right\}.$$

$$f_2 = 50 \times \log \left\{ \left[1 + \frac{1}{n} 169.74 \right]^{-0.5} \times 100 \right\}.$$

$$f_2 = 50 \times \log 18.477344$$

$$\underline{f_2 = 63.3319777}$$

$f_1 =$ factor de diferencia

$$f_1 = \left\{ \frac{\sum_{t=1}^n (R_t - T_t)}{\sum_{t=1}^n R_t} \right\} \times 100$$

$$f_1 = \left\{ \frac{0.53}{723.87} \right\} \times 100$$

$$\underline{f_1 = 0.07339048}$$

13.7. Lista de Desgravación para Guatemala

SA 2002	Descripción	Arancel 'Base	Categoría de Desgravación	Salvaguardia
29411000	- Penicilinas y sus derivados con la estructura del ácido penicilánico; sales de estos productos	0	G	

Categoría de Desgravación [†]
A (Inmediato)
B (5 años, lineal)
C (10 años, lineal)
D (15 años, lineal)
E (15 años, no lineal, periodo de gracia de 6 años)
F (20 años, lineal, periodo de gracia de 10 años)
G (Continúa libre de arancel)
H (Continúa TNMF)
I (10 años, no lineal, tasa básica CBTPA)
J (Inmediato, de acuerdo con compromisos existentes de la OMC)
K (Inmediato, eliminación de bonos)
L (10 años, ref. disposiciones correspondientes en Caps. 1 a 97)
M (10 años, no lineal)
N (12 años, lineal)
O (15 años, no lineal, periodo de gracia de 6 años) [‡]
P (18 años, no lineal, periodo de gracia de 10 años)
Q (15 años, no lineal, aranceles reducidos al 15% en año 1))
R (15 años, lineal, periodo de gracia de 6 años)
S (15 años, no lineal, periodo de gracia de 5 años)
T (15 años, no lineal, periodo de gracia de 4 años)
U (17 años, no lineal, periodo de gracia de 10 años)
V (20 años, no lineal, periodo de gracia de 10 años)
W (4 años, lineal)
X (5 años, lineal, periodo de gracia de 1 año)
Y (10 años, no lineal)
Productos fraccionados acumulados y productos s.t.
Nota al lado*
Datos de import. concuerdan con Cats de escalamiento múltiple**
Datos de import. no concuerdan con Lista de Elim.
Arancelaria ***
Total

13.8. Amoxicilina Genérica Fabricada en Guatemala. (Listado de Base de Datos de CEGIMED actualizado hasta Abril 2007) Consulta No. 00315-2007 CEGIMED

CÁPSULAS 500MG DE AMOXICILINA

NOMBRE DEL PRODUCTO	FABRICANTE	PRINCIPIO ACTIVO	DISTRIBUIDOR
MOPEN 500 mg cápsulas	A. Menarini Manufacturing Logistics and Services S.R.L	AMOXICILINA 500.00 mg	Farmen, S.A.
AMOXICILINA Stein 500 mg Cápsulas	Bioquim Ltda	AMOXICILINA trihidrato, 583.880 mg (equiv. a 500 mg de AMOXICILINA)	AGEFINSA (Agencia Farm. Intern., S.A.) Americana S.A. Bodega Farmacéutica S.A. Colon S.A.
AMOXICILINA Bussie 500 mg Cápsulas	Bioquim Ltda	AMOXICILINA 500.00 mg (proveniente de amoxicilina trihidrato)	Bodega Farmacéutica S.A. Centro Distribuidor S.A. Colon S.A. Italiana S.A. Mayoreo Farmaceutico, S. A. (MAFASA)
POLYMOX 500 mg Cápsula	Bristol-Myers Squibb de Mexico, S. de R.L de C. V.	AMOXICILLIN (TRIHYDRATE) equiv a amoxicilina base 500.00 mg	Bristol Myers Squibb de Guatemala Ltda.
AMOXICILINA Neoethicals 500 mg cápsulas	Caplin Point Laboratories Limited	AMOXICILLIN (TRIHYDRATE) equiv a Amoxicilina 500.00 mg	NeoEthicals Pharmalat S.A.
AMOXICILINA Ps Pharmaceutical 500 mg Cápsulas	Caplin Point Laboratories Limited	AMOXICILINA 575 mg equivalente a 500 mg de AMOXICILINA	Pharmaceutical Pharmalat S.A.
AMOXICILINA Profonsa 500 mg cápsula	Cipla Ltda	AMOXICILINA trihidratada, 500 mg	Profonsa
AMOXIDEN IFASAL 500 mg cápsulas	IFASAL	AMOXICILINA 500 mg	Disfagua
AMOXICILINA Industrias Bioquimicas 500 mg Cápsulas	Industrias Bioquimicas, S.A.	AMOXICILINA 500.0 mg (como amoxicilina trihidrato)	Farmacias de la Comunidad, S. A. Farma-Lab Industrias Bioquimicas, S.A.

LUMOX 500 mg Cápsulas	Industrias Químico Farmaceuticas Americanas, S.A. de C.V.	AMOXICILINA 500.0 mg (como trihidratada)	Energia y Vida de Guatemala, S.A.
AMOXICILINA Pharm-Inter 500 mg Cápsulas	Intermed Ltd, India	AMOXICILLIN (TRIHYDRATE) 588 mg (equiv. a 500 mg de amoxicilina)	Ipromed
AMOXICILINA Alfa 500 mg Cápsulas	Laboratorios Alfa C por A.	AMOXICILINA 500.0 mg (como trihidrato)	Piazza, S.A.
CIPAMOX 500 mg cápsulas	Laboratorios Atral S.A.	AMOXICILINA 500 mg	Amicelco Refasa S.A.
AMOXICILINA CINFA 500 mg CÁPSULAS	Laboratorios Cinfa S.A.	AMOXICILINA 500.00 mg	Italiana S.A.
AMOXICILINA GENFAR 500 mg Cápsulas	Laboratorios Genéricos Farmaceuticos S A Genfar S. A.	AMOXICILINA 500.00 mg como trihidrato de amoxicilina	Bodega Farmacéutica S.A.
AMOXI GOBENS-500, 500 mg cápsulas	Laboratorios Normon S.A.	AMOXICILINA 500.00 mg	Amicelco
ACIMOX 500 mg cápsulas	Laboratorios Rowe C por A	AMOXICILLIN (TRIHYDRATE) equivalente a 500.00 mg de amoxicilina base	Bodega Farmacéutica S.A.
AMOXICILINA Lafranco 500 mg Cápsulas	Laboratorios Syntofarma S.A.	AMOXICILINA 574.00 mg (equivalente a 500 mg de amoxicilina)	Lafranco, S.A.
Laprimox 500 mg cápsulas	Laprin S.A.	AMOXICILINA 500.00 mg	Laprin S.A.
AMOXICILINA Laprin 500 mg cápsulas	Laprin S.A.	AMOXICILINA 500 mg (como amoxicilina trihidratada)	Laprin S.A.
AMOXICILINA QUIFARMA 500 mg Cápsulas	Laprin S.A.	AMOXICILINA 500 mg	Quifarma S.A.
AMOXICILINA Farmandina 500 mg. Cápsulas	Manufacturera Mundial Farmaceutica	AMOXICILINA TRIHIDRATO Equivalente a amoxicilina base 500.00 mg.	Americana S.A.
AMOXICILINA MINTLAB 500 mg Cápsulas	Mintlab Co. S.A.	AMOXICILLIN (TRIHYDRATE) 574.00 mg equiv a 500 mg. de Amoxicilina base	Iberfarma, S.A.

AMOXICILINA Novum 500 mg Cápsulas	Novum, S.A.	AMOXICILLIN (TRIHYDRATE) como AMOXICILINA base, 500.0 mg	Novum, S.A.
AMOXICILINA Merck 500 mg Cápsulas	Pacific Pharmaceuticals LTD	AMOXICILINA 573.892 mg (equivalente a 500 mg de amoxicilina)	MERCKC.A.GUA Merck, S.A.
AMOXICILINA Global farma 500 mg cápsulas	Plethico Pharmaceuticals Limited	AMOXICILLIN (TRIHYDRATE) (equiv. a 500 mg de amoxicilina base) 597.00 mg	Bodega Farmacéutica S.A. Global Farma, S.A.
AMOXICILINA Prism 500 mg Cápsulas	Prism Life Sciences Ltd	AMOXICILINA 500 mg (como amoxicilina trihidrato 574.60 mg)	Altian de Centroamerica, S. A.
FARIBRON 500 mg cápsula	Qualipharm	AMOXICILINA 500.0 mg (BASE)	ALVASAL
AMOXIFRANZ 500 mg cápsulas	Qualipharm	AMOXICILLIN (TRIHYDRATE) equiv a amoxicilina base 500.00 mg	Framepha
NOVAMOX 500 mg Cápsulas	Qualipharm	AMOXICILINA equivalente a AMOXICILINA base, 500.0 mg	Jesa S. A.
RIVAMOXI 500 mg Cápsulas	Qualipharm	AMOXICILINA 500.0 mg	Rivapharma GmbH Internacional S.A.
RUIMOX 500 mg cápsulas	Qualipharm Ruipharma S.A.	AMOXICILINA 500 mg	Ruipharma S.A.
RANOXYL 500 mg Cápsulas	Ranbaxy Laboratories Ltd (Planta Paonta Sahib)	AMOXICILINA 500.00 mg equiv a amoxicilina trihidrato 595.90 mg	Amicelco
AMOXIDAL 500 mg cápsulas	Roemmers S.A.	AMOXICILINA 500.00 mg	Roemmers de Centro America S.A.
BRENOXIL 500 mg Cápsulas	Tecnofarma, S. A. de C. V.	AMOXICILINA 500.00 mg (como amoxicilina trihidratada)	Salud para Todos, S. A.
AMOXICILINA BETAPHARMA & OVIPHARM 500 mg cápsulas	Trinomed	AMOXICILINA 500 mg	Betapharma & Ovipharm O.G.S.A.

AMOXICILINA CFA 500 mg Cápsulas	Trinomed	AMOXICILLIN (TRIHYDRATE) equiv. a 500.0 mg de Amoxicilina base	Cia. Farm. Americana, S.A.(CFA, SA)
AMOXICILINA DISFAGUA 500 mg cápsulas	Trinomed	AMOXICILINA 500 mg	Disfagua
AMOXFAR 500 mg Cápsulas	Trinomed	AMOXICILINA 500 mg	Farmeco, S.A.
AMOXICILINA R Y G, 500 mg cápsulas	Trinomed	AMOXICILINA 500 mg (como amoxicilina trihidratada compacta)	R y G
AMOXICILINA ROSSATTA 500 mg cápsula	Trinomed	AMOXICILINA BASE (como Amoxicilina trihidratada), 500.00 mg	Rossatta S.A.
TRINOMOX 500 mg Cápsulas	Trinomed	AMOXICILLIN (TRIHYDRATE) equivalente a 500 mg de Amoxicilina base	Trinomed
AMICIL 500 mg CÁPSULA	Unipharm, S.A.	AMOXICILLIN (TRIHYDRATE) Equiv a Amoxicilina 500.00 mg	Unipharm, S.A.
AMOXICILINA WASHINGTON 500 mg cápsulas	Wexford Laboratories Pvt. Ltd.	AMOXICILINA equivalente a amoxicilina base. 500.00 mg	Washington

