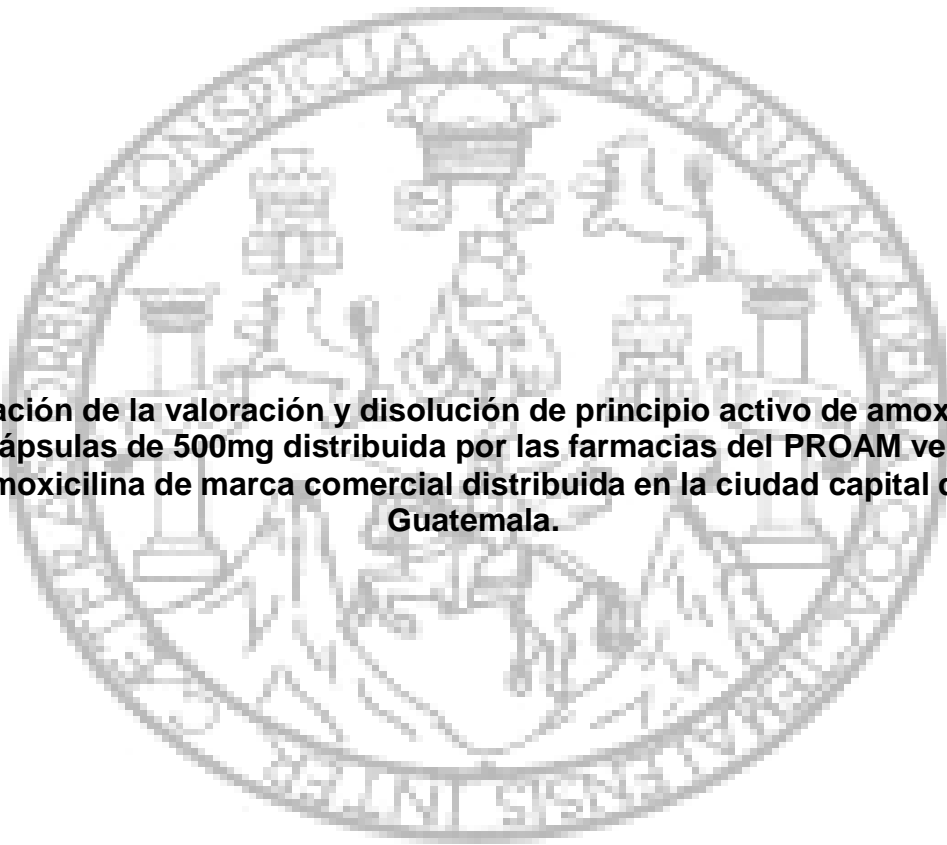


UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA



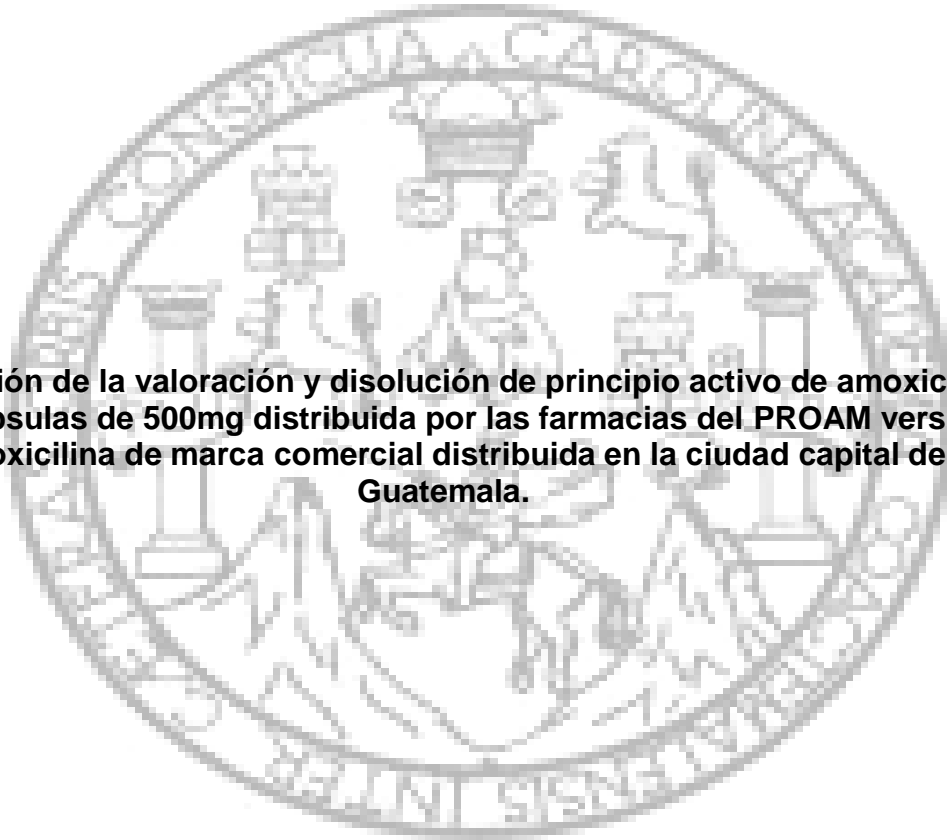
**Evaluación de la valoración y disolución de principio activo de amoxicilina en cápsulas de 500mg distribuida por las farmacias del PROAM versus amoxicilina de marca comercial distribuida en la ciudad capital de Guatemala.**

Jaime Antonio Mazariegos Galindo

Químico Farmacéutico

Guatemala Marzo de 2011

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



**Evaluación de la valoración y disolución de principio activo de amoxicilina en cápsulas de 500mg distribuida por las farmacias del PROAM versus amoxicilina de marca comercial distribuida en la ciudad capital de Guatemala.**

Informe de Tesis

Presentado por

Jaime Antonio Mazariegos Galindo

Para optar al título de

Químico Farmacéutico.

Guatemala Marzo de 2011

## *JUNTA DIRECTIVA*

Oscar Cóbar Pinto, Ph.D	Decano
Lic. Pablo Ernesto Oliva Soto, M.A.	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. José Roy Morales Coronado	Vocal IV
Br. Cecilia Liska de León	Vocal V

## *DEDICATORIA*

- A mi padre: Por darme el derecho a la vida y a quien dedico ser un profesional en su memoria.
- A mi madre: Por el apoyo incondicional en todo momento; y guiarme con sus consejos para lograr esta meta.
- A Erin Treinen: Por ser parte de mi vida.
- A Kendal Mazariegos: Por el apoyo y confianza brindada en mi en todo momento.
- A mi familia: Por darme tanto cariño y amor durante todo este tiempo.
- A mis amigos: Por hacer de todo esto un recuerdo inmemorable en mi vida.
- A mis asesoras: Por guiarme en la obtención de resultados veraces y confiables durante la investigación.
- Al LNS: Por confiar en esta investigación y proporcionar sus equipos e instalaciones para lograr mis objetivos.

# Índice

Pág.

<b>1. Resumen</b>	1
<b>2. Introducción</b>	2
<b>3. Antecedentes</b>	
3.1. Trabajos relacionados	3-5
3.2. Monografía amoxicilina	6-13
3.3. Genéricos	14-24
3.4. Cromatografía líquida de alta eficacia HPLC	24-25
3.5. Disolución	25-28
<b>4. Justificaciones</b>	29
<b>5. Objetivos</b>	30
<b>6. Hipótesis</b>	31
<b>7. Materiales y métodos</b>	32-38
<b>8. Resultados</b>	39-41
<b>9. Discusión de resultados</b>	42-43
<b>10. Conclusiones</b>	44
<b>11. Recomendaciones</b>	45
<b>12. Referencias bibliográficas</b>	46-48
<b>13. Anexos</b>	49-
13.1 Valoración de amoxicilina mediante HPLC	49
13.2 Capsulas de amoxicilina distribuidas en farmacias del PROAM y farmacias comerciales de Guatemala	50-54
13.3 Error de aparatos volumétricos en mL y % a 20°-25° USP 32	54
13.4 Límites de error de pipetas de transferencia en mL y % USP 32	54
13.5 Límites de error en mL de buretas USP 32	54
13.6 Sensibilidad y reproducibilidad de pesas y balanzas	54
13.7 Gráficas y reportes de disolución	55
13.8 Cromatogramas de la validación	56
13.9 Reporte de validación	57

## 1. RESUMEN

La calidad entre dos medicamentos se define como la cuantificación con otro medicamento con el mismo principio activo e igual dosificación (16). Cuando se determina la intercambiabilidad terapéutica de un medicamento mediante procedimientos *in vitro*, tal como la evaluación de la disolución y de la cuantificación de principio activo mediante la valoración, el fin principal será establecer que el medicamento prueba (genérico) es fisicoquímicamente igual al medicamento de referencia (innovador) con el que se compara, para establecer la calidad del medicamento prueba.

El presente estudio estableció un análisis comparativo entre la amoxicilina genérica en cápsulas de 500mg distribuida por las farmacias del PROAM y la innovadora, mediante la evaluación *in vitro* de la disolución y la valoración de principio activo mediante la USP-32.

De acuerdo al diseño experimental y análisis propuesto la amoxicilina genérica distribuida por farmacias del PROAM presentó, al igual que la amoxicilina innovadora, una disolución mayor al 85% en 60min, y una concentración de principio activo mayor al 90% y menor al 120% lo que garantiza la calidad, según la USP-32. Además, se sometieron los resultados a una prueba de hipótesis binomial, contando cuántas de las cinco réplicas genéricas cumplieron la especificación de rechazar la hipótesis nula, concluyéndose que todas las réplicas genéricas cumplen. Esto garantiza a la población guatemalteca la eficacia de estos medicamentos para el tratamiento de las enfermedades para el cual esta indicado.

## 2. INTRODUCCION

Guatemala se encuentra ante una situación en la que la medicina es vocación que difícilmente entiende de, o atiende a, cuestiones financieras, y que la demanda de medicamentos es muy alta; los antibióticos absorben la mayor parte del presupuesto para medicamentos en muchos países y constituyen el grupo más voluminoso de fármacos entre las compras que se realizan en los países en desarrollo, donde los recursos financieros son escasos; el lento crecimiento económico y las dificultades presupuestarias de estos países han llevado a introducir recortes en sus presupuestos sanitarios (26).

La aparición de cepas resistentes a los medicamentos antibacterianos, a causa de mutaciones cromosómicas, plásmidos o transposones capaces de transferir factores determinantes de la resistencia a diversas especies de bacterias con una rapidez superior a la de obtención de nuevos medicamentos para combatir dicha resistencia, puede elevar aún más el costo del tratamiento antibacteriano (26). El clínico tiene que recurrir a la administración de familias de antibióticos de amplio espectro para lograr el objetivo terapéutico con la variante que estas familias de antibióticos poseen precios excesivamente mayores a los antibióticos  $\beta$ -lactámicos lo cual genera un impacto social y económico en la población guatemalteca (25).

El presente trabajo, "*Evaluación de la valoración y disolución de principio activo de amoxicilina en cápsulas de 500mg distribuida por las farmacias del PROAM versus amoxicilina innovadora distribuida en la ciudad capital de Guatemala mediante HPLC*", pretende demostrar que la concentración de principio activo de cápsulas de amoxicilina de 500mg de origen genérico se encuentra dentro de los límites establecidos por la USP 32, y que cumple con las pruebas de disolución. Con el fin de garantizarle a la población guatemalteca que genérico no es sinónimo de mala calidad terapéutica y abrir el camino hacia la utilización segura y confiable de la amoxicilina genérica como sustituto de la amoxicilina innovadora o de marca, y ser el paso inicial para luego hacerles perfiles de disolución que establezcan la intercambiabilidad del genérico con la marca líder.

### 3. ANTECEDENTES

#### 3.1. TRABAJOS RELACIONADOS

3.1.1. En el año 2008 Gandarias Igor de la Universidad de San Carlos de Guatemala facultad de farmacia; llevó a cabo una investigación titulada *"Determinación de la intercambiabilidad de amoxicilina genérica de 500mg en capsulas, producidas por laboratorios nacionales, comparado con el producto de referencia, mediante el establecimiento de perfiles de disolución"*.

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.

En el año 2007 en Irán la Universidad de Ciencias Médicas Ahwaz Jundi Shapour; la Escuela de Farmacia llevó a cabo una investigación titulada *"Análisis de tres antibióticos de la penicilina (ampicilina, amoxicilina y cloxacilina) de varias compañías farmacéuticas iraníes mediante HPLC"*.

En esta investigación se determinó la pureza de los ingredientes activos estándar de las varias formas de dosificación de tres penicilinas (amoxicilina, cloxacilina, y ampicilina), importadas y el porcentaje de la pureza de los ingredientes activos en cada una de las varias formas de dosificación de estas drogas manufacturadas por varias compañías farmacéuticas de Irán (Kosar, Farabi, y Jaber Ibn Hayan); la investigación fue determinada por la técnica de HPLC.



Los resultados de esta investigación han demostrado que el porcentaje de la pureza de los ingredientes activos del polvo estándar y de las varias formas de dosificación de todas las drogas usadas, poseían un 100% de pureza (1).

- 3.1.2. En el año 1998 P.O. Erah, D.A. Barret y P.N. Shaw en el Departamento de Ciencias Farmacéuticas, Universidad de Nottingham, parque de la universidad, Nottingham NG7 2RD, Reino Unido llevaron a cabo una investigación titulada "*Métodos de HPLC en fase reversa para el análisis de una gama de penicilinas in vitro*".

Los métodos simples se han desarrollado para el análisis de amoxicilina, ampicilina, epicilina, amdinomicina y de propicilina. Se utilizó una columna Hipersil ODS 5 (identificación de 150x4.6 milímetros); se utilizó como fases móviles fosfato acuoso, pH 3–4.6 y metanol o acetonitrilo como el modificante orgánico. Las muestras fueron detectadas por su absorción UV óptima (210–230nm).

Los límites más bajos de cuantificación de los compuestos (volumen inyección de 100µL) eran 0.1µg/mL. Los análisis eran lineales en la gama de 0.1–100µg/mL con los valores  $r^2$  mayores de 0.99 (2).

- 3.1.3. En el año 1998 en Cuba en el centro de investigaciones y desarrollo de medicamentos; Caridad Artau Flaifel. Alfredo Fernández Serret y Esther Alonso Jiménez llevaron a cabo una investigación titulada "*Técnica analítica para el control de calidad de las tabletas de ribofen, con el empleo de la espectrofotometría UV y HPLC, que incluye la identificación, disolución, uniformidad de dosis y valoración*".

Se evaluó la especificidad de ambos métodos mediante la preparación de una muestra placebo, y en el caso del método cromatográfico se prepararon además soluciones de los productos de partida (ácido antranílico y el ácido 2,4 diclorobenzoico) en concentraciones de 5 µg/mL y de lobenzarit disódico a 16 µg/mL.

Se comprobó la linealidad tanto del método cromatográfico como del espectrofotométrico mediante la verificación del cumplimiento de la ley de Beer Lambert, en un rango de concentraciones de 2.0–20.0 µg/mL. Se concluyó que las tabletas distribuidas en Cuba cumplen con los índices de calidad establecidos en la técnica. Se estudio la especificidad, linealidad, precisión, exactitud, y se corrobora la validez de estos parámetros en ambos métodos (3).

3.1.4. En el año 1992 en la República de China el departamento de salud y el laboratorio nacional de drogas y alimentos de Taiwán llevaron a cabo una investigación titulada "*Método cromatografico liquido de alto rendimiento (HPLC), para la determinación de la potencia de la amoxicilina y para los estudios de estabilidad*".

La metodología utilizada fue utilizar un HPLC en fase reversa para el análisis de la amoxicilina.

Los resultados cromatograficos líquidos de alto rendimiento del análisis fueron comparados con los obtenidos de un análisis microbiológico de la sustancia y cápsula a granel de la droga, inyección y las formulaciones del gránulo que contenían amoxicilina y amoxicilina degradada. Los resultados indicaron que el método propuesto es conveniente para determinar la potencia antibiótica de la amoxicilina (4.)

## 3.2. MONOGRAFÍA AMOXICILINA

### 3.2.1. Amoxicilina

La amoxicilina es un antibiótico semisintético derivado de la penicilina. Se trata de una amino penicilina. Actúa contra un amplio espectro de microorganismos, tanto Gram-positivos como Gram-negativos. Por esto se emplea a menudo como primer remedio en infecciones de diferente gravedad. Se utiliza por vía oral o parenteral, aunque la forma parenteral (intramuscular o intravenosa) no está aprobada en todos los países. La amoxicilina fue aprobada por primera vez en 1987. Desde entonces se comercializa entre otros por parte de GlaxoSmithKline con el nombre de Amoxil®, Clamoxil® o Augmentine®. Hoy la patente ha caducado y se encuentra en el mercado también con otros nombres como Actimoxi®, Amoxibiotic®, Amoxicilina®, Amoxidal®, Pamoxicillin®, Lamoxy®, Polymox®, Trimox®, Tolodina® y Zimox® (5).

A pesar de su amplio espectro, no es estable frente a beta lactamasas, por lo que no debe usarse frente a infecciones por gérmenes productores de las mismas. Sin embargo, hay preparados comerciales con la adición de ácido clavulánico o sulbactam, que aumentan su estabilidad y amplían su espectro en estos casos.

### 3.2.2. 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  $\beta$ -lactámica o al grupo amino de la cadena lateral, o a una reacción tóxica (6).

Se ha reportado hepatitis e ictericia colestática con la combinación de Amoxicilina y Ácido Clavulánico. Eritema multiforme, síndrome de Stevens–Johnson, necrosis epidermal tóxica y dermatitis exfoliativa también han sido atribuidos ocasionalmente al uso de Amoxicilina con Ácido Clavulánico (7).

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.

3.2.2.1. 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.

3.2.2.2. Efectos hepáticos: se ha reportado hepatitis e ictericia colestática asociada a la combinación de Amoxicilina y ácido Clavulánico, y para 1993 EL UK CSM (United Kingdom Committee on Safety of Medicines) había recibido más 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 ácido Clavulánico. Análisis retrospectivos de casos reportados en Australia y un estudio de 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 solo Amoxicilina. Por lo tanto se recomienda reservar Co-amoxiclav para infecciones bacterianas probablemente resistentes Amoxicilina y que el tratamiento no debe exceder mas de catorce días.

3.2.2.3. Efectos dentales: el uso de Amoxicilina con ácido Clavulánico se ha asociado al reporte de decoloración de los dientes en tres niños.

### 3.2.3. Interacciones

3.2.3.1. Alopurinol: un incremento en 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.

### 3.2.4. Acción antimicrobiana

La amoxicilina es un antibiótico  $\beta$ -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 faecalsi*, *helicobater pylori*, y *salmonella spp*; pero menos activa contra *shigella spp* (8).

La amoxicilina se inactiva por  $\beta$ -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  $\beta$ -lactamasas como el Ácido Clavulánico. Así como revirtiendo la resistencia a Amoxicilina de cepas productoras de  $\beta$ -lactamasa que de lo contrario serían sensibles, el Ácido Clavulánico también ha reportado que incrementa la actividad de la amoxicilina contra especies generalmente consideradas no sensibles. Estas incluyen *Bacteroides*, *Legionella* y *Nocardia spp*; *Haemophilus influenzae*, *Moraxela 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* (5).

3.2.5. 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 presencias de cantidades detectables por hasta ocho horas. Duplicar la dosis puede duplicar la concentración. La presencias 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 (9).

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.

Una cantidad limitada de Amoxicilina se metaboliza a Ácido 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 ser excretada en las heces (5).

#### 3.2.6. 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 enteritisa 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, es inhibidor de  $\beta$ -lactamasas, ensancha el espectro antibacterial 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 (6).

La Amoxicilina también es dada como parte del régimen del tratamiento para erradicar la infección por *Helicobacter pylori* en pacientes con enfermedad de úlcera péptica.

#### 3.2.6.1. 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 1 gr 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 diarios en dosis divididas cada 12 horas.

Dosis orales mayores de Amoxicilina, ya sea como dosis individual o en periodos pequeños, son usadas 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, repetidas cada 10 a 12 horas (10).



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 (11).

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

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 o 500mg 3 veces al día.

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.

### 3.2.6.2. Administración en deterioro renal

La dosis de Amoxicilina debe reducirse en pacientes con deterioro renal severo ha 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 (5).

### 3.3. GENÉRICOS

#### 3.3.1. Introducción

La aparición de los medicamentos genéricos en el mercado farmacéutico, al igual que en otros países, ha estado sin duda, rodeada de una gran expectación que ha abierto un amplio debate entre los profesionales sanitarios y también, como no, entre los potenciales consumidores (12).

Es evidente que el atractivo de estos productos radica en las ventajas económicas que ofrecen. No se puede ignorar que la medicina es una vocación que se relaciona con cuestiones financieras, y los médicos no están dispuestos a disminuir en forma alguna la calidad de los tratamientos que ofrecen a sus enfermos (12).

De igual manera, la industria farmacéutica ha participado activamente en la polémica de los genéricos, en una defensa de los legítimos innovadores, o la necesidad de la libre competencia, único medio para garantizar un acceso equitativo a los medicamentos como bien común por la sociedad (12).

Para los medicamentos genéricos ser medicamentos con menor precio, es algo fácilmente perceptible, y en muchos casos se asume el concepto de genérico como sinónimo de "medicamento barato y de mala calidad" sin entrar en otras consideraciones técnicas (12).

Pero es realmente el segundo aspecto, la garantía de mantener el nivel de calidad terapéutica deseado, el que mayor preocupación produce entre los profesionales sanitarios y el consumidor (12).

### 3.3.2. Tipos de especialidades farmacéuticas

#### 3.3.2.1. Medicamento original o innovador

Es un fármaco que contiene un principio activo nuevo y con el que se ha realizado una investigación y desarrollo completo de estudios preclínicos y clínicos, desde su síntesis química hasta su utilización clínica es por tanto el primero, y a veces el único, que aporta datos propios de seguridad y eficacia terapéutica del principio activo, administrado en una especialidad farmacéutica concreta, a una dosis determinada y en una condiciones específicas. Generalmente esta comercializado en distintos países por el mismo titular, incluso con el mismo nombre, y en algunas ocasiones su marca llega a ser considerada por los proscriptores como sinónimo de principio activo (12).

#### 3.3.2.2. Licencias o "segundas marcas"

Este no es mas que el mismos productos que el innovador, pero comercializado por otras compañías farmacéuticas con la autorización del investigador. El registro del medicamento consiste en documentación cedida por el primer laboratorio, que tras un acuerdo comercial proporciona al interesado toda la información técnica necesaria de su propio expediente de registro, constituyendo lo que podríamos llamar un medicamento clónico del original. El objetivo del laboratorio innovador es el de ampliar su mercado, ya que bajo una aparente competencia, se trata de sumar el potencial de diversas redes comerciales introduciendo un mismo producto (12).

### 3.3.2.3. "Copias" o productos "esencialmente similares" a otros ya autorizados

Bajo el término no oficial de "copia" los profesionales sanitarios se han referido de forma coloquial a todos los medicamentos que pretendían ser iguales al producto original, entendiéndose con este término que "con solo copiar la fórmula" de alguna manera se han beneficiado de la investigación realizada por la compañía innovadora. En esta categoría se pueden por tanto agrupar todas aquellas especialidades que salen al mercado después del innovador, conteniendo el mismo principio activo, pero sin consentimiento de este (12).

Evidentemente, han de cumplir los mismos criterios de calidad que los anteriores pero, al carecer de ensayos clínicos propios, basan sus datos de seguridad y eficacia terapéutica en la documentación publicada que existe sobre dicho principio activo. En este grupo existe una gran miscelánea que es el origen de la confusión existente sobre los genéricos, fundamentalmente por dos aspectos: el nombre comercial y la demostración de equivalencia terapéutica con el innovador o no (12).

En cuanto al nombre comercial, la mayoría de las copias se denominan con una marca de fantasía que les permite, una vez en el mercado, competir con el innovador y las licencias "como uno más". También existen copias cuyo nombre es el del principio activo bajo Denominación Común Internacional (DCI) o denominación; este subgrupo es el que se ha considerado globalmente como medicamentos genéricos hasta ahora, son otras consideraciones más que el nombre

(DCI) y el precio generalmente inferior al de los anteriores en el mercado.

Este planteamiento no es suficiente, ya que a partir del nombre de una especialidad no se puede distinguir si esta es bioequivalente o no con el innovador, requisito indispensable para ser genérico (12).

### 3.3.3. Definición de especialidad farmacéutica genérica

Se define como la especialidad con la misma forma farmacéutica e igual composición cualitativa y cuantitativa en sustancias medicinales que otra especialidad de referencia, cuyo perfil de eficacia y seguridad este suficientemente establecido por su continuado uso clínico. La especialidad farmacéutica genérica debe demostrar la equivalencia terapéutica con la especialidad de referencia mediante los correspondientes estudios de bioequivalencia. Las diferentes formas farmacéuticas orales de liberación inmediata podrán considerarse la misma forma farmacéutica siempre que hayan demostrado su bioequivalencia. Las especialidades farmacéuticas genéricas se identificarán por llevar la sigla EFG en el envase y etiquetado general (12).

### 3.3.4. Evaluación de la calidad en las especialidades farmacéuticas genéricas

Este apartado podría resumirse afirmando de forma tajante que los requisitos de calidad de los genéricos son exactamente los mismos que los exigidos para cualquier otra especialidad farmacéutica. En ninguna parte de la legislación, ni en ninguna guía técnica sobre aspectos galénicos, se establecen distinciones a la baja que pudieran poner en duda que la fabricación de estos productos, tanto en materias primas como en productos intermedios o producto final, cumple los mismos estándares internacionales que la fabricación de medicamentos no genéricos.

Es decir, el menor precio final que tendrán estos productos nunca será causado por una disminución de su calidad, sino que será la necesidad de amortizar gastos de investigación la que permitirá a la compañía titular y ofertar un precio más barato (12).

Un dato que a menudo preocupa a los farmacéuticos de atención primaria y de hospital, concienciados de la necesidad de una adecuada selección de especialidades en su área sanitaria, es el origen de la materia prima (12).

Frecuentemente se tienen en cuenta en concursos o procesos de selección factores como que el principio activo venga o no de países terceros (Europa del Este, Asia,) dando por sentado que su calidad será inferior. En este sentido hay que tranquilizar a los profesionales sanitarios ya que, sea cual sea el origen de la materia, solo estarán en el mercado productos que cumplan con todos los requisitos establecidos por la farmacopea (12).

### 3.3.5. La bioequivalencia con el medicamento original, requisito imprescindible

El requisito técnico que condiciona la evaluación de la seguridad y eficacia clínica de los genéricos, y el que más preocupa a médicos, farmacéuticos y pacientes es la demostración de su equivalencia terapéutica con el innovador, con el fin de garantizar su intercambiabilidad (12).

El establecimiento de la equivalencia terapéutica mediante estudios clínicos de eficacia exige en general ensayos de larga duración, con gran número de pacientes, elevado coste y dificultades para concluir la igualdad o "no existencia" de diferencias significativas.

Ha estos problemas hay que añadir el conflicto ético que supone implicar pacientes en un ensayo clínico que calificar como carente de interés terapéutico, sabiendo que en el mejor de los casos no obtendrán beneficio adicional alguno, y en la peor de las situaciones, saldrán perjudicados. Por todo ello, se hace necesario utilizar una herramienta que si bien permita comparar el comportamiento de dos formulaciones distintas en el organismo, evite la necesidad de un ensayo clínico de eficacia y seguridad con las complicaciones mencionadas (12).

Si dos formulaciones contienen el mismo principio activo y en la misma cantidad, dato fácilmente objetivable e imprescindible para una evaluación favorable de calidad, y los excipientes no añaden problemas adicionales de seguridad, las posibles diferencias en eficacia estarán condicionadas por la manera en que esa sustancia activa es liberada en el organismo y posteriormente absorbida. Es decir serán características del proceso mediante el cual a partir de la forma farmacéutica o formulación galénica el principio activo pasa a encontrarse disponible en el lugar de acción, las que podrían reflejarse en un comportamiento clínico distinto (12).

A partir de estos conocimientos, se hace posible realizar la necesaria comparación entre formulaciones mediante datos de biodisponibilidad, es decir la cuantía y la velocidad con las que una sustancia activa o su fracción terapéutica pasan de una forma farmacéutica a la circulación general. Por tanto, un estudio de biodisponibilidad esta encaminado a la determinación de la biodisponibilidad relativa de una formulación ensayada respecto a una ya conocida y utilizada como referencia (12).



### 3.3.6. Características generales de los medicamentos

En la actualidad, todo medicamento que pretenda ser comercializado debe demostrar que es seguro, eficaz y de calidad constante.

En general, se dice que un medicamento es SEGURO, cuando se ha demostrado mediante los estudios correspondientes que la relación beneficio-riesgo derivada de su administración es tal, que permite de forma *fiable* su uso en terapéutica a la dosis, posología y en la forma farmacéutica establecida. El término seguridad no es sinónimo de inocuidad, ya que, en mayor o menor grado, su utilización puede presentar la aparición de efectos secundarios o indeseables.

En cuanto a la EFICACIA, se dice que un medicamento es eficaz cuando exista evidencia demostrada de su respuesta terapéutica para una determinada indicación, a la dosis, la pauta posológica y en la forma farmacéutica recomendada.

En cuanto a la CALIDAD, se dice que un medicamento es de calidad cuando el grado con que es capaz de reproducir y mantener sus características de seguridad y eficacia a lo largo de todas sus fabricaciones y durante toda su vida de utilización (12).

### 3.3.7. Composición de la especialidad farmacéutica genérica

La formulación de registro del medicamento genérico, cuya autorización se solicita, será igual a la de los lotes que demostraron bioequivalencia, ya que la intercambiabilidad del genérico se atribuye a esa formulación concreta y no a otra.

La función de cada uno de los componentes será debidamente justificada. Todos ellos principio activo y excipientes, además, deben responder a estándares de calidad que tengan avalada su seguridad por haber sido ampliamente usados en la elaboración de medicamentos, es decir, preferiblemente calidad farmacopea.

Los estudios de desarrollo farmacéutico, serán aportados siempre. Concretamente en el caso de medicamentos genéricos, estarán especialmente dirigidos a identificar todos los aspectos de la formulación y del proceso de fabricación que puedan tener influencia sobre la biodisponibilidad del preparado; una vez identificados, se fijarán las especificaciones y se seleccionarán los métodos de control adecuados que detecten cualquier desviación respecto a los resultados obtenidos en los lotes que demostrarán bioequivalencia. Los rangos de aceptación de las especificaciones a cumplir, se justificarán basándose en estos estudios.

Debe hacerse especial mención a las características físico-químicas y biofarmacéuticas del principio activo que puedan ser condicionantes de la biodisponibilidad y estabilidad del medicamento. La información relativa a las características de permeabilidad a través de membranas y de solubilidad en distintos rangos de pH, permitirá evaluar en que grado la liberación del principio activo es factor limitante de la absorción, y por tanto, de la biodisponibilidad (12).

Evidentemente en medicamentos de escasa solubilidad, aunque presenten elevada capacidad de absorción a lo largo del tracto gastrointestinal, la velocidad de disolución del principio activo a partir de la forma farmacéutica limitará la cantidad disponible para ser absorbida.

La influencia que otros factores, como el tamaño de partícula o la forma cristalina tienen sobre el comportamiento de la forma farmacéutica, deberán ser estudiados y, si procede, se fijará una especificación adecuada que lógicamente, estará basada en los lotes que mostraron ser bioequivalentes.

En formas líquidas, deberá evaluarse la influencia del pH sobre la estabilidad del fármaco.

En el caso de excipientes con especial relevancia en la liberación del principio activo, los estudios de desarrollo justificarán cualitativa y cuantitativamente su inclusión en la formulación. Esta información estará documentada con datos experimentales.

Deberán evaluarse y si es necesario fijar las especificaciones que se consideran aceptables, para aquellas características funcionales de los componentes de la fórmula que tengan influencia sobre la consistencia del proceso de producción, tales como: densidad aparente de polvo, fluidez, capacidad de compactación.

En el caso de formas sólidas de administración oral, el desarrollo de un método de disolución discriminativo, permitirá identificar, cuantificar y fijar especificaciones para los factores de formulación y proceso de fabricación que influyan sobre la liberación del principio activo y que, por tanto, puedan tener un efecto crucial sobre la biodisponibilidad. Basándose en los perfiles de disolución de los lotes que mostraron bioequivalencia con el producto de referencia, se fijará la especificación de disolución usada para el control de calidad rutinario, que debe realizarse para poder aceptar la liberación de cada lote de producción. Cuando el lote del fármaco innovador utilizado como referencia en el estudio de bioequivalencia, aún siendo de la misma compañía, ha sido elaborado por un fabricante diferente al que se comercializa, la presentación de los estudio de disolución similares entre ambos es obligatoria.

La selección de los materiales de envasado se documentará adecuadamente. Deben evaluarse y justificarse características tales como: hermeticidad, grado de protección que proporciona al producto, posibles interacciones y su idoneidad para el proceso de fabricación propuesto. Por ejemplo comportamiento del envase ante el método de esterilización a utilizar. Las especificaciones a cumplir por los materiales de envasado se derivarán de estos estudios (12).

### 3.3.8. La absorción: etapa clave en la comparación farmacocinética entre dos productos.

La farmacocinética estudia el curso temporal de las concentraciones de los fármacos y sus metabolitos en los líquidos biológicos, tejidos y excretas, así como su relación con la respuesta farmacológica. Como es sabido, la concentración de un fármaco que se alcanza en dichos lugares y consecuentemente, en el lugar de acción, es la consecuencia de los siguientes procesos: absorción, distribución y eliminación, que comprende los procesos de metabolismo y excreción.

La absorción comprende a su vez diferentes procesos. Se inicia con la liberación del fármaco de su forma farmacéutica y continua con su disolución como requisito indispensable para que finalmente se produzca la entrada del fármaco en el organismo, con la posibilidad de que exista además cierta eliminación presistémica. Las características de las vías de administración, junto a las de la formulación administrada, condicionan la cantidad y la velocidad con que el medicamento accede a la circulación sistémica, mientras que en general se pueden decir, que lo que ocurra con posterioridad, distribución y eliminación, solo dependerá de las propias características de la sustancia activa y de las condiciones individuales del paciente.

Por ello, al comparar dos formulaciones se evaluará la similitud de su comportamiento cinético en un intervalo de tiempo suficiente, a través de la obtención de curvas de concentración/tiempo, pero de los distintos parámetros farmacocinéticos que describen el proceso, son aquellos relacionados directamente con la absorción los que se toman como variable principal en la toma de decisiones.

De este modo se justifica que el establecimiento de bioequivalencia entre dos formulaciones se realice mediante datos de biodisponibilidad, es decir, la cuantía y la velocidad con las que una sustancia activa o su fracción terapéutica pasan de una forma farmacéutica a la circulación general. En resumen, un estudio de bioequivalencia está encaminado a la determinación de la biodisponibilidad relativa de una formulación problema respecto a una de referencia, así como a la comparación de otros parámetros farmacocinéticos relevantes (12).

### 3.4. Cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC)

En la industria farmacéutica moderna, la cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC) es la herramienta analítica principal e integral aplicada en todas las etapas del descubrimiento, desarrollo, y la producción de medicamentos (14). Las razones de la popularidad de esta técnica son su sensibilidad, su fácil adaptación a las determinaciones cuantitativas exactas, su idoneidad para la separación de especies no volátiles o termolábiles, y sobre todo, su gran aplicabilidad a sustancias que son de primordial interés en la industria, en muchos campos de la ciencia y para la sociedad en general (13). En *HPLC* el compuesto pasa por la columna cromatográfica a través de la fase estacionaria (normalmente, un cilindro con pequeñas partículas redondeadas con ciertas características químicas en su superficie) mediante el bombeo de líquido (fase móvil) a alta presión a través de la columna. La muestra a analizar es introducida en pequeñas cantidades y sus componentes se retrasan diferencialmente dependiendo de las interacciones químicas o físicas con la fase estacionaria a medida que adelantan por la columna. El grado de retención de los componentes de la muestra depende de la naturaleza del compuesto, de la composición de la fase estacionaria y de la fase móvil.

El tiempo que tarda un compuesto a ser eluido de la columna se denomina tiempo de retención y se considera una propiedad identificativa característica de un compuesto en una determinada fase móvil y estacionaria.

La utilización de presión en este tipo de cromatografías incrementa la velocidad lineal de los compuestos dentro la columna y reduce así su difusión dentro de la columna mejorando la resolución de la cromatografía. Los disolventes más utilizados son el agua, el metanol y el acetonitrilo. El agua puede contener tampones, sales, o compuestos como el ácido trifluoroacético, que ayudan a la separación de los compuestos (14).

### 3.5. DISOLUCIÓN

#### 3.5.1. Aparato 2

Este aparato consiste de un vaso con o sin tapa, de vidrio u otro material inerte y transparente; un motor, un eje propulsor metálico, una canastilla cilíndrica y un elemento de agitación en forma de paleta compuesta por un aspa y un eje; en algunos casos, se puede usar un dispositivo desmontable de dos partes, siempre y cuando las partes permanezcan firmemente ajustadas durante la prueba, el eje y el aspa de la paleta pueden estar recubiertos de un material inerte adecuado. El vaso esta parcialmente sumergido en un baño de agua adecuado, como por ejemplo una camisa de calentamiento. Durante el transcurso de la prueba, el baño de agua o el dispositivo de calentamiento mantienen la temperatura en el interior del vaso, a  $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$  y garantizan que el fluido del baño se mantenga en movimiento suave y constante. Ninguna parte del equipo, ni el entorno en el cual esta colocado, aumenta significativamente el movimiento, agitación o vibración, por encima de los producidos por el elemento de agitación que gira con suavidad.

Es preferible emplear un aparato que permita observar la muestra y el elemento de agitación durante la prueba. El vaso es cilíndrico y de fondo semiesférico, con las siguientes dimensiones y capacidades: para 1 litro de capacidad nominal: altura entre 160mm y 210mm y diámetro interno entre 98mm y 106mm; para 2 litros de capacidad nominal: altura entre 280mm y 300mm y diámetro interno entre 98mm y 106mm; y para 4 litros de capacidad nominal: altura entre 280mm y 300mm y diámetro interno entre 145mm y 155mm. Las paredes del vaso cilíndrico tienen un reborde en el extremo superior. Se puede utilizar una tapa si fuera necesario para minimizar la evaporación (16).

### 3.5.2. Aptitud del sistema disolutor

Colocar el volumen indicado de medio de disolución ( $\pm 1\%$ ), en el vaso del aparato, indicado en el aparato 2, ensamblar el aparato, equilibrar el medio de disolución a  $37 \pm 0.5$  °C y quitar el termómetro. Colocar una unidad de dosificación en el aparato, verificando que no queden burbujas de aire en su superficie y poner el aparato en funcionamiento inmediatamente a la velocidad de 75rpm, durante un tiempo de 60 minutos.

Al cabo de los 60 min, extraer una muestra de una zona intermedia entre la superficie del medio de disolución y la parte superior de la canastilla o aspa rotatoria que no este a menos de 1 cm de la pared del vaso. Y realizar el análisis indicado en la metodología de la disolución. Repetir la prueba con otras unidades de la forma farmacéutica.

Si se emplean equipos automáticos para muestreo o si se introducen otras modificaciones en el aparato, es necesario verificar que los resultados obtenidos con el aparato modificado son equivalentes a los obtenidos con el aparato estándar descrito.

#### 3.5.2.1. Medio de disolución

Emplear un medio de disolución adecuado. Emplear agua 900mL. El volumen especificado se refiere a mediciones a temperatura entre 20° y 25° centígrados. Los gases disueltos pueden causar, en algunos casos, la formación de burbujas que pueden alterar los resultados de la prueba. Si los gases disueltos interfieren con los resultados de la disolución, eliminarlos antes de iniciar las pruebas. Un método para eliminar los gases es el siguiente: calentar el medio mezclando suavemente hasta aproximadamente 41°centígrados; inmediatamente filtrar al vacío utilizando un filtro con un tamaño de poro de 0.45  $\mu\text{m}$  o menor, mezclando vigorosamente y continuar mezclando al vacío durante aproximadamente 5 minutos.

También se puede emplear otra técnica de desgasificación validada para eliminar los gases disueltos (16).

#### 3.5.2.2. Tiempo

Si se especifica un solo tiempo, la prueba se puede concluir en un periodo más corto, siempre y cuando se cumpla el requisito de cantidad mínima disuelta. Extraer las muestras solo en los tiempos indicados con una aproximación de  $\pm 2\%$ .

#### 3.5.2.3. Interpretación

Se cumplen los requisitos si la cantidad de ingrediente activo disuelto a partir de las unidades de dosificación analizadas se ajusta a la Tabla No.1.Tabla de aceptación. Continuar efectuando las tres etapas de prueba a menos que los resultados se ajusten a S1 o a S2.



La cantidad Q, es la cantidad de ingrediente activo disuelta especificada la cual debe de ser de no menos de 80% (Q) de la cantidad de amoxicilina declarada en la etiqueta se disuelve en 60 minutos; los valores de 5%, 15% y 25% en la tabla de aceptación son los porcentajes del contenido declarado en la etiqueta de forma que estos valores y Q están expresados en unidades equivalentes (16).

Tabla No. 1 Tabla de aceptación

<b><i>Etapas</i></b>	<b><i>Cantidad probada</i></b>	<b><i>Criterios de aceptación</i></b>
<b>S1</b>	6	Ninguna unidad es menor de Q +5%
<b>S2</b>	6	El promedio de 12 unidades (S1+S2) es igual o mayor a Q, y ninguna unidades menor de Q-15%.
<b>S3</b>	12	El promedio de 24 unidades (S1+S2+S3) es igual o mayor a Q, no más de dos unidades son menores de Q-15%, y ninguna unidad es menor de Q-25%.

Fuente: USP 32/NF 25 U.S. Pharmacopeia.

#### 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, que impide la adquisición de ésta en el mercado guatemalteco (18). Ante esta situación los medicamentos genéricos constituyen una alternativa viable para tratamientos dirigidos a estas personas de escasos recursos que necesitan este antibiótico. En la actualidad las personas tienden a tener desconfianza de los antibióticos genéricos, esto debido al costo que poseen estos en relación con el medicamento innovador o de marca por lo que en algunos casos las personas abandonan su tratamiento teniéndose como consecuencia un incremento en la resistencia de los microorganismos patógenos hacia los antibióticos y es por esto que el clínico tiene que recurrir a la administración de familias de antibióticos de amplio espectro para lograr el objetivo terapéutico con la variante de que estas familias de antibióticos poseen precios excesivamente mayores a los antibióticos  $\beta$ -lactámicos como la amoxicilina lo cual genera un impacto médico, social y económico en la población guatemalteca (18).

Algunas instituciones utilizan formularios de pedido de antimicrobianos que incorporan preguntas referentes a las indicaciones para el uso de estos agentes, los protocolos de dosis recomendadas y la duración definida del uso (19).

El uso de antimicrobianos debería de ser reportado al Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social (MSPAS) (20).

Los elementos a monitorear incluyen el número de antimicrobianos diferentes que se usaron durante un período específico y las tendencias en el uso a través del tiempo (21).

Por tales razones, surge la necesidad de realizar análisis que indiquen si la concentración de principio activo se encuentra dentro de los límites establecidos por la USP-32; así como también determinar la disolución de las cápsulas genéricas y demostrar que estas se encuentran dentro de los límites de tolerancia establecidos por la USP-32; y con esto abrir el camino hacia la utilización segura y confiable de la amoxicilina genérica como sustituto de la amoxicilina innovadora.

## 5. OBJETIVOS

### 5.1 *Objetivos Generales*

- 5.1.1** Evaluar la valoración y disolución de principio activo de amoxicilina en cápsulas de 500mg distribuida por las farmacias del PROAM versus amoxicilina de marca mediante HPLC.

### 5.2 *Objetivos Específicos*

- 5.2.1** Determinar el porcentaje de principio activo de amoxicilina en cápsulas de 500mg distribuida por las farmacias del PROAM y de amoxicilina en capsulas de 500mg de marca mediante HPLC.
- 5.2.2** Obtener la cantidad disuelta de amoxicilina en cápsulas de 500mg distribuida por las farmacias del PROAM y de amoxicilina en cápsulas de 500mg de marca mediante un disolutor y UV.
- 5.2.3** Comparar los resultados de ambas muestras para emitir un dictamen de concentración de principio activo y disolución entre la muestra genérica y la marca líder basados en la USP-32.

## **6. HIPÓTESIS**

La amoxicilina genérica en capsulas de 500mg distribuida por las farmacias del PROAM cumple con la disolución y la valoración de principio activo conforme las especificaciones de la USP-32.

## 7. MATERIALES Y MÉTODOS

### 7.1 Población:

7.1.1 Todas las marcas genéricas de cápsulas de Amoxicilina de 500mg expandidas en las farmacias del PROAM e innovadora expandida en farmacias anónimas de venta en la República de Guatemala.

### 7.2 Muestra :

7.2.1 200mg extraídos de 20 cápsulas tomadas de forma aleatoria de un mismo lote de cápsulas de amoxicilina de 500mg expandidas en las farmacias hospitalarias del PROAM de Guatemala respectivamente.

7.2.2 200mg extraídos de 20 cápsulas tomadas de forma aleatoria de un mismo lote de cápsulas de amoxicilina de 500mg de marca innovadora expandidas en farmacias comerciales de la ciudad de Guatemala.

### 7.3 Medios:

#### 7.3.1 Recursos humanos:

- Autor: Jaime Antonio Mazariegos Galindo
- Asesor: Licda. Julia Amparo García Bolaños
- Co-Asesor: Licda. Ada Cruz
- Revisor: Licda. Ilma Mabel Rosado Castillo
- Personal profesional y técnico del Laboratorio Nacional de Salud

#### 7.3.2 Recursos institucionales:

- Laboratorio Nacional de Salud

#### 7.3.3 Recursos materiales:

##### 7.3.3.1 Aparatos:

- Disolutor Hanson Reserch SR8 PLUS de 8 cubetas aparato USP II (método de paleta) para cápsulas.
- HPLC Agilent Technologies 1200 series, detector de longitud de onda variable.
- Espectrofotómetro Perkin Elmer Instrument Lambda 25

- Sistema para filtrar tanto muestra como solventes
- Columna Xterra<sup>®</sup> MS C18 5µm 3.9x150mm rellena con material L1(octadecilsilano).Part No. 186000478
- Balanza analítica METTLER AE 260 Delta Range<sup>®</sup>
- Filtro de 1 micrómetros

#### 7.3.3.2 Reactivos

- Estándar ER amoxicilina USP CAT No. 1031503 USP Rockville. MD LOT J0C043
- Fosfato monobásico de potasio
- Agua desmineralizada purificada para uso HPLC
- Hidróxido de potasio
- Acetonitrilo

#### 7.3.3.3 Cristalería

- Balones aforados de 250mL, 100mL, 25mL
- Pipetas volumétricas de 4mL
- Varilla de vidrio
- Probeta de 1000mL
- Beaker de 250 mL
- Matraz volumétrico de 200 mL
- Micropipeta
- Viales para muestras

Limpieza de cristalería: Lavar con detergente para cristalería sin fosfatos y enjuagar al menos 10 veces con agua del tubo y una vez con agua destilada.

## 7.4 Métodos:

### 7.4.1 Valoración de cápsulas de amoxicilina mediante HPLC según USP-32

#### 7.4.1.1 Diluyente:

Disolver 13.6g de fosfato monobásico de potasio en 2000mL de agua y ajustar con una solución de hidróxido de potasio al 45% (p/p) a un pH de  $5.0 \pm 0.1$

#### 7.4.1.2 Fase móvil:

Preparar una mezcla filtrada adecuada de diluyente y acetonitrilo (96:4). Hacer ajustes si fuera necesario (ver aptitud del sistema cromatográfico). Disminuir la concentración de acetonitrilo para aumentar el tiempo de retención de la amoxicilina.

#### 7.4.1.3 Preparación del estándar:

Disolver cuantitativamente una cantidad pesada con exactitud de ER amoxicilina USP en diluyente para obtener una solución con concentración conocida de aproximadamente 1.2 mg por mL. Usar esta solución dentro de las 6 horas.

#### 7.4.1.4 Preparación de la valoración:

Extraer tanto como sea posible el contenido de no menos de 20 cápsulas y pesar con exactitud. Mezclar los contenidos combinados y transferir una cantidad pesada con exactitud equivalente a 200mg de amoxicilina anhidra a un matraz volumétrico de 200 mL, agregar diluyente a volumen y mezclar. Someter a ultrasonido, si fuera necesario, para asegurar la disolución completa.

Pasar una porción de esta solución a través de un filtro adecuado de  $1\mu\text{m}$  o menor tamaño de poro y usar el filtrado como preparación de valoración. Usar esta solución dentro de las 6 horas desde su preparación.

Calcular la cantidad de en mg de amoxicilina ( $C_{16}H_{19}N_3O_5S$ ) en la porción de cápsula tomada, por la fórmula  $0.2CP/(ru/rs)$ .

#### 7.4.1.5 Sistema cromatográfico:

Equipar un cromatógrafo de líquidos con un detector a 230nm y una columna de 4mm x 25cm rellena con material L1. La velocidad de flujo es aproximadamente a 1.5mL por minuto. Cromatografiar la preparación estándar y registrar el cromatograma según se indica en el procedimiento: el factor de capacidad  $K'$  esta entre 0.1 y 2.8; la eficiencia de la columna no es menor de 1700 platos teóricos; el factor de asimetría no es mayor de 2.5; y la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no es más de 2.0%.

#### 7.4.1.6 Procedimiento:

Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 10 $\mu$ L) de la preparación estándar y de la preparación de valoración, registrar los cromatogramas y medir las respuestas correspondientes a los picos principales. Calcular la cantidad en  $\mu$ g de ( $C_{16}H_{19}N_3O_5S$ ) por mg de amoxicilina, tomada por la fórmula:  $200(CP/W)(ru/rs)$ , en donde C es la concentración en mg por mL de ER amoxicilina USP en la preparación estándar; P es el contenido especificado de amoxicilina en  $\mu$ g por mg de ER amoxicilina USP; W es la cantidad en mg de amoxicilina tomada para preparar la preparación de valoración; y ru y rs son las respuestas de los picos de amoxicilina obtenidos a partir de la preparación de valoración y de la preparación estándar respectivamente.



#### 7.4.1.7 Criterios de aceptación

Las cápsulas de amoxicilina contienen el equivalente a no menos de 90.0% y no más de 120.0% de la cantidad de amoxicilina ( $C_{16}H_{19}N_3O_5S$ ) declarada en la etiqueta.

#### 7.4.2 Disolución de cápsulas de amoxicilina según USP-32.

##### 7.4.2.1 Aparato 2 (aparato con paleta)

Colocar el eje propulsor de forma tal que su eje central guarde una distancia máxima de 2mm con respecto a cualquier punto del eje vertical del vaso y rote suavemente sin fluctuaciones significativas. Dejar que la unidad de dosificación se hunda hasta el fondo del vaso antes de empezar a rotar el aspa.

Emplear un dispositivo para regular la velocidad con el objeto de seleccionar y mantener la velocidad de rotación del eje propulsor a la velocidad especificada de 75rpm, para cápsulas de 500mg en un tiempo de 60min; con una aproximación de  $\pm 4\%$ , la unidad de dosificación se coloca en una canastilla seca al comienzo de cada prueba.

La distancia que media entre el fondo interno del vaso y la canastilla se mantiene a  $25\pm 2$ mm durante la prueba.

##### 7.4.2.2 Medio:

Agua 900mL.

##### 7.4.2.3 Aparato:

Disolutor de 8 cubetas: aparato USP II (método de paleta) para cápsulas.

##### 7.4.2.4 Velocidad del disolutor:

75 rpm durante 60 minutos.

7.4.2.5 Procedimiento:

Determinar la cantidad disuelta de amoxicilina a partir de la absorción UV a la longitud de onda de 272nm, en las porciones filtradas de la solución en análisis, diluidas adecuadamente con agua si fuera necesario, en comparación con la solución estándar con una concentración conocida de ER amoxicilina USP en el mismo medio.

7.4.2.6 Tolerancia:

No menos de 80 % (Q) de la cantidad de amoxicilina declarada en la etiqueta se disuelve en 60 minutos.

### 7.5 Diseño estadístico

El estudio fue de tipo aplicado, el cual se puede clasificar como descriptivo, se analizaron cinco replicas de diferente numero de lote del medicamento genérico; según la tabla para la distribución binomial. Los resultados de las cinco muestras genéricas se sometieron a una prueba de hipótesis binomial sobre proporciones para muestras pequeñas con un nivel de significancia estadística alfa sería de 0.05; contando cuantas de las cinco replicas cumplieron la especificación. De las cinco muestras analizadas todas fueron éxitos (cumplen) rechazándose la hipótesis nula.

### 7.6 Diseño de muestreo

Se obtuvieron las muestras de los laboratorios fabricantes que cumplieran con los siguientes criterios de inclusión: a) Ser farmacias del PROAM, b) concentración de amoxicilina equivalente a 500mg, c) Contar con registro sanitario vigente para el producto emitido por el Ministerio de Salud.

Cada disolución necesitó seis cápsulas del producto a utilizar de un mismo número de lote. Durante el estudio se analizaron cinco distintos lotes del producto genérico, realizándosele una disolución a cada lote, para obtener un grado de repetición valido. Se utilizó un lote del producto de marca el cual fue sometido a una disolución respectivamente.

Se determinó la absorbancia de los cinco lotes genéricos y del lote de marca en comparación con un estándar USP; se determinó el porcentaje de disolución y se comparo con los parámetros establecidos por la USP-32(24).

Para la valoración se preparó una muestra de concentración conocida del lote de marca y de los cinco lotes genéricos. Se preparó un estándar USP de concentración conocida y se procedió a inyectar en el HPLC un total de 5 inyecciones del estándar USP para adecuar el sistema, dos inyecciones de cada lote, una inyección de STD por lote con un total de dieciocho inyecciones.

## 8. RESULTADOS

### 8.1 Análisis de disolución

Tabla No.1

Porcentajes de disolución de amoxicilina genérica e innovadora de 500mg mediante UV a longitud de onda de 272nm

BALANZA	
B-01-FQM	B1

DISOLUTOR	
AD-01-FQM	D1

ANALISTA
AMG

UV	
ESP-02-FQM	UV2

MUESTRAS	ANALISTA	BALANZA	UV	DISOLUTOR	% VASO 1	% VASO 2	% VASO 3	% VASO 4	% VASO 5	% VASO 6	DICTAMEN
No.1 INNOVADORA	AMG	B1	UV2	D1	85	89	92	103	105	99	Cumple
No.2 GENERICA	AMG	B1	UV2	D1	85	86	90	102	97	98	Cumple
No.3 GENERICA	AMG	B1	UV2	D1	94	94	109	116	115	105	Cumple
No.4 GENERICA	AMG	B1	UV2	D1	88	87	88	88	88	88	Cumple
No.5 GENERICA	AMG	B1	UV2	D1	88	88	88	88	88	88	Cumple
No.6 GENERICA	AMG	B1	UV2	D1	89	89	103	110	109	100	Cumple

Fuente: Datos experimentales

MUESTRAS	PROMEDIO DE LAS ABSORBANCIAS DEL STD	DESV.STD	C.VAR
No.1 INNOVADORA	0.580297	0.00024328	0.04192392
No.2 GENERICA	0.657965	0.00035116	0.05336990
No.3 GENERICA	0.575858	0.00018170	0.03155375
No.4 GENERICA	0.580868	0.00013934	0.02398886
No.5 GENERICA	0.575098	0.00039484	0.06865565
No.6 GENERICA	0.579547	0.00028048	0.04839572

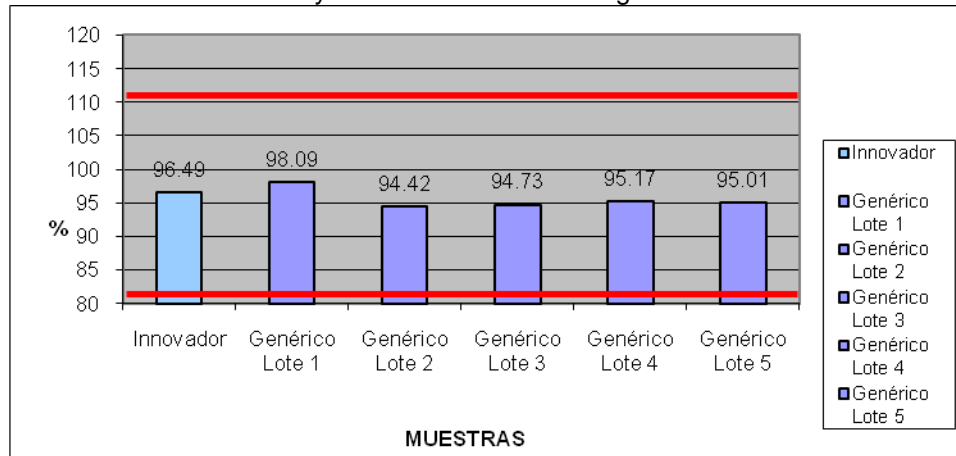
Fuente: Datos experimentales

#### Criterios de aceptación disolución

Rango	Ninguna unidad es menor que 85%
-------	---------------------------------

## 8.2 Valoración

Gráfica No. 1  
 Porcentaje de principio activo de Amoxicilina en Cápsulas de 500mg distribuida por las Farmacias del PROAM y de amoxicilina de 500mg de marca mediante HPLC



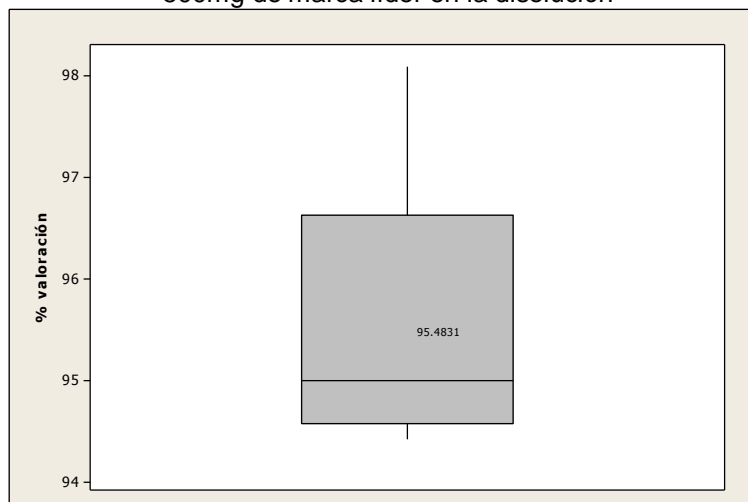
Fuente: Datos experimentales. Las líneas oscuras indican los límites del % de valoración establecidos por la USP-32. (90%-120%).

## 8.2 Prueba de hipótesis sobre proporciones para muestras pequeñas (análisis Binomial)

Test of  $p = 0.5$  vs  $p > 0.5$

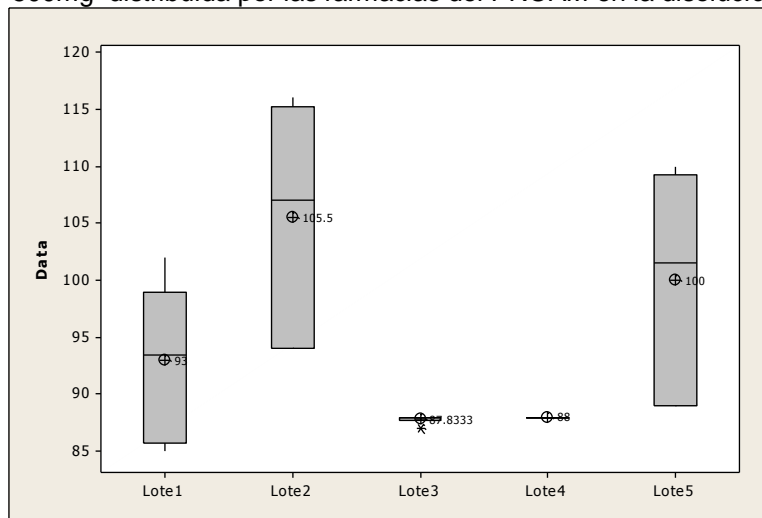
X	N	Valor T	P-Value de la prueba
5	5	0	0.031

Grafica No.2  
 Porcentaje disuelto de amoxicilina en capsulas de 500mg de marca líder en la disolución



Fuente: Datos experimentales analizados en Minitab 14 en inglés, comando Basic statistics/1 proportion.

Gráfica No.3  
 Porcentaje disuelto de amoxicilina en capsulas de  
 500mg distribuida por las farmacias del PROAM en la disolución



Fuente: *Datos experimentales analizados en Minitab 14 en inglés, comando Basic statistics/1 proportion.*

### Prueba de homogeneidad de varianzas

Tabla No.2 Homogeneidad de varianzas

Estadístico de Levene	gl1	gl2	P value
8.993	4	25	0.000

Fuente: *Datos experimentales obtenidos en SPSS 15 comando analizar/comparar medias/ANOVA de un factor*

P value menor a 0.05 (IC 95%) se rechaza la hipótesis nula (Ho)

## 9. DISCUSIÓN

Se realizó un análisis comparativo mediante la evaluación *in vitro* de la disolución y la valoración de principio activo mediante la USP-32, de la amoxicilina genérica de 500mg distribuida por las farmacias del PROAM en comparación con la amoxicilina de marca de 500mg distribuida por farmacias anónimas de la ciudad capital de Guatemala.

Los análisis realizados mediante la USP-32, en la prueba de disolución de amoxicilina en capsulas de 500mg demuestran que las muestras tanto innovadoras como genéricas cumplen con el criterio de aceptación de disolución que establece un porcentaje no menor al 85% en 60 minutos.

De las muestras sometidas a prueba en la Tabla No.1 se puede observar que la muestras poseen un porcentaje de disolución igual o mayor a 85% lo cual indica que las muestras cumplen con el criterio de aceptación de disolución establecido por la USP-32, para S1. En las muestras genéricas No.3 y No.6 el comportamiento no es el más acorde con el producto original pero se podrían considerar intercambiables ya que se disuelve un porcentaje mayor al 85% en 60 minutos, lo cual puede ser verificado por estudios posteriores en un perfil de disolución.

Las muestras genéricas No.2, No.4 y No.5 muestran un comportamiento más acorde con el producto original, ya que alcanza concentraciones similares al innovador.

En la cuantificación de las muestras mediante HPLC, se puede observar en la Tabla No.3.Ver anexos, el área bajo la curva obtenida de las cinco inyecciones del estándar USP de amoxicilina con un coeficiente de variación menor al 2%, este parámetro cumple con la aptitud del sistema, indicando eficiencia del equipo, columna y condiciones analíticas.

La valoración de cápsulas de amoxicilina de 500mg específica que no debe contener menos de 90% y no más de 120% de la cantidad de amoxicilina declarada en la etiqueta, en la Gráfica No.1 se puede observar que el medicamento innovador posee un 96.49% de amoxicilina de lo declarado en la etiqueta, los cinco lotes analizados del medicamento genérico poseen un % de valoración de 98.09%, 94.42%, 94.73%,95.17%, 95.01% respectivamente lo cual indica que el medicamento innovador y las cinco réplicas del genérico cumple con la cuantificación de principio activo de cápsulas de amoxicilina de 500mg establecido por la USP-32.

Se puede observar que no existe variación entre los datos obtenidos y en que estos se encuentran dentro de los parámetros establecidos para la cuantificación de principio activo.

Las muestras innovadoras y genéricas sometidas al análisis de disolución y de cuantificación demuestran en el análisis fisicoquímico que ambas son medicamentos que poseen la cantidad de principio activo declarado por el fabricante en el empaque secundario y que estos a su vez pueden alcanzar concentraciones plasmáticas esperadas de principio activo, por lo que se demuestra en el presente estudio que medicamento genérico no es sinónimo de mala calidad y que estos pueden ser consumidos con seguridad.



## 10.CONCLUSIONES

10.1 El porcentaje de principio activo de amoxicilina en cápsulas de 500mg distribuida por las farmacias del PROAM y de amoxicilina en cápsulas de 500mg de marca cumple con lo establecido por la UPS-32 y lo declarado en la etiqueta.

10.2 La cantidad disuelta de amoxicilina en cápsulas de 500mg distribuida por las farmacias del PROAM y de amoxicilina en capsulas de 500mg de marca cumple con lo establecido por la UPS-32 y lo declarado en la etiqueta.

10.3 La amoxicilina en cápsulas de 500mg distribuida por las farmacias del PROAM y la innovadora cumplen con la evaluación de la disolución y la valoración de principio activo mediante la USP-32.

10.4 Se estableció que la amoxicilina genérica distribuida por las farmacias dl PROAM cumple con los criterios de calidad de disolución y valoración establecidos por la USP-32.

## 11.RECOMENDACIONES

11.1 La evaluación de la disolución y la valoración de principio activo mediante la USP-32 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 confiabilidad.

11.2 Llevar a cabo perfiles de disolución para garantizar así su intercambiabilidad terapéutica.

11.3 Seguir realizando pruebas de análisis comparativo de medicamentos genéricos y de marca, para garantizar la calidad de los productos genéricos que se distribuyen y comercializan en la ciudad capital de Guatemala.

11.4 Promover el uso racional de los medicamentos genéricos en la población Guatemalteca.

## 12.REFERENCIAS

1. Jundi Shapour A. Octubre 2007. "*Análisis de tres antibióticos de la penicilina (ampicilina, amoxicilina y cloxacilina) de varias compañías farmacéuticas iraníes mediante HPLC*". *E Journal of Chemistry*. Irán. Vol. 4, No. 4, pp. 536–545.
2. Erah, D.A. Barret y P.N. 1998 "*Métodos de hplc en fase reversa para el análisis de una gama de penicilinas in vitro*". *The Journal of Antibiotics*. Nottingham. Vol. 34, No.1, pp. 47–51.
3. Flaifel Artau C. 1998. "*Técnica analítica para el control de calidad de las tabletas de ribofen, con el empleo de la espectrofotometría UV y HPLC, que incluye la identificación, disolución, uniformidad de dosis y valoración*". *Revista Cubana Farm*. 32(2) pp. 99–105.
4. Mei-Chich H. 1992. "*Método cromatografico liquido de alto rendimiento (HPLC), para la determinación de la potencia de la amoxicilina y para los estudios de estabilidad*". American Society for Microbiology. China. Vol. 36, No. 6, pp. 1276–1279.
5. Martindale. The Complete Drug Reference. V.1 35 Ed. Pharmaceutical Press. London: UK.2007. pp. 179–180.
6. Goodman y Gilman. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. Decima Edición V. II McGraw Hill Interamericana Editores, S.A de C.V. 2003. pp. 1219,1221.
7. William O Foye. Thomas L. Lemke, David.Principles of Medicinal Chemistry. Fourth Edition. LIPINCOTT Williams ε Wilkins. Boston Massachusetts. pp. 778.
8. AHFS. Drug information American Society of Health. System Pharmacists. Editorial ASHP 2008. pp. 314.
9. Goodman y Gilman. Manual de farmacología y terapéutica. McGraw Hill Interamericana Editores, S.A de C.V. 2009. pp. 738.
- 10.USP DI. Drug information for the health care professional vol. 1. Editorial THOMSON micromedex 2007 27<sup>th</sup> ed., pp. 2310.

11. Katsung. Farmacología básica y clínica. Traductor Ignacio de Jesús Monteón Batalla. 9ª. ed. México Editorial el Manual Moderno, 2009. pp. 737,738.
12. Genéricos clave para su conocimiento y comprensión Editorial EDIMSA 1999. Gabriel Mistral 2-28035 Madrid Ratiopharm España S.A pp. 7-10, 19-24,27-29,105-113,273-281,146-148.
13. Skoog, et.al. 2001. Principios de análisis instrumental. Trad. María Martín Gómez y Beatriz López Ruiz. Quinta edición. España, MCGRAW-HILL. pp. 786.
14. Kazakebich. and Lobrutto R. 2007. HPLC for Pharmaceutical Scientists. 1ª.ed. Canada. WILEY INTERSCIENCE . pp. 3.
15. Encyclopedia of chromatography edited by Jack Cazes 2004 Update supplement printed in the United States of America Madison avenue, New York N.Y. 10016 U.S.A. ed Marcel Dekker
16. USP 30/NF 25 U.S. Pharmacopeia. The Standard of Quality. The Official Compendia of Standards . Official may 1, 2007. Pp. 2910, 2917,2918.
17. Jenke, JR. Chromatographic method validation: A review of current practices and procedures. Part III. Ruggedness, revalidation and system suitability. J. Liq. Chromatogr. 1996, 19 (12), 1873-1891.
18. Spatuzza A. 2002. Estamos acabando con los medicamentos. Perspectivas de salud de la OPS. (Brazil) 7(1): 1-3.
19. Duncan, R.A. Controlling Use of Antimicrobial Agents. En la publicación a *Practical Handbook for Hospital Epidemiologists*, editada por L.A. Herwaldt y M Decker. Thorofare, NJ: SLACK Incorporated. pp. 286.
20. MSPAS.(Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social) 2009 Herramienta de Evaluación del Control de Infecciones Intrahospitalarias. Guatemala. Editorial Serviprensa S.A. pp. 71.
21. OMS (Organización Mundial de la Salud). *Prevención de las infecciones nosocomiales: Guía práctica*. 2ª edición. WHO/CDS/CSR/EPH/2002.12. Ginebra: OMS. pp. 60.

22. Merck. Costo de reactivos. Consultado el 28 de enero de 2009. Disponible en <http://www.merck.com.gt/es/index.htmlb>
23. CEGIMED (Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos) 2009 Productos con Amoxicilina.
24. Arkin Herbert. 1999. Métodos Estadísticos. Serie compendios científicos. 5ª Ed. Editorial Continental S.A., México. pp 155.
25. Fasehum F. La paradoja de los antimicrobianos: medicamentos esenciales, eficacia y costo. Boletín de la OMS. 1999, 77 (3): 211–216.
26. OPS/OMS (Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud)., Programa de Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos. (en línea) Guatemala. Consultado el 28 de enero de 2009. Disponible en <http://www.who.int>

## 13.ANEXOS

### 13.1. Valoración de amoxicilina mediante HPLC.

Tabla No.3  
Valoración de estándar ER amoxicilina USP mediante HPLC.

Nº inyec	Tr	Asimetría	Área	k'	Platos teóricos
1	2.204	1.1	1.10532	1.21	3662
2	2.204	1.1	1.10796	1.21	3661
3	2.203	1.1	1.10767	1.21	3524
4	2.206	1.11	1.10919	1.21	3534
5	2.206	1.11	1.10834	1.21	3533
Promedio			1.107696		
DS			0.0014459		
CV			0.1305323		

Fuente: Datos experimentales

Tabla No.4  
Valoración de amoxicilina genérica e innovadora de 500mg mediante HPLC.

MUESTRA	Tr	Asimetría	Área	k'	Platos teóricos
1 Innovadora	2.207	1.15	1.23730	1.21	3536
	2.210	1.15	1.23860	1.22	3418
2 Genérica	2.205	1.15	1.26099	1.21	3402
	2.207	1.16	1.26313	1.21	3409
3 Genérica	2.206	1.14	1.21184	1.21	3534
	2.208	1.13	1.21419	1.21	3540
4 Genérica	2.205	1.14	1.21558	1.21	3402
	2.208	1.13	1.22169	1.21	3412
5 Genérica	2.206	1.15	1.21393	1.21	3407
	2.204	1.14	1.23412	1.21	3527
6 Genérica	2.210	1.15	1.22367	1.22	3417
	2.203	1.14	1.22136	1.21	3398
Promedio			1.22970		
DS			0.017660482		
CV			1.436161855		

Fuente: Datos experimentales

#### Criterios de aceptación de valoración

Factor de capacidad k'	Platos teóricos	Factor de asimetría	CV	Rango
1.1-2.8	no menor a 1700	no mayor a 2.5	No mayor a 2%	90.0-120%

### 13.2. Capsulas de amoxicilina distribuidas en farmacias del PROAM y farmacias comerciales de Guatemala.

Tabla No. 5 Capsulas de amoxicilina distribuidas en Guatemala.

<b>Reg.</b>	<b>Nombre del producto</b>	<b>Principios activos</b>	<b>Concen-tración</b>	<b>Forma farmacéutica</b>	<b>Fabricante</b>	<b>Distribuidor</b>
PF-35115	AMOXICILINA Profonsa 500 mg capsula	AMOXICILINA trihidratada, 500 mg	500 mg	Cápsula	Cipla Ltda	Profonsa
PF-13035	Laprimox 500 mg capsulas	AMOXICILINA 500.00 mg	500 mg	Cápsula	Laprin S.A.	Laprin S.A.
PF-27448	AMOXICILINA Farmandina 500 mg. Cápsulas	AMOXICILINA 584.75 mg	500 mg.	Cápsula	Manufacturera Mundial Farmacéutica S.A.	Americana S.A.
PF-39267	ACIMOX-R cápsulas	AMOXICILINA TRIHIDRATO 500.00 mg CLORHIDRATO DE AMBROXOL 30.00 mg		Cápsula	Roemmers S.A.	Leterago, S.A.
PF-19593	AMOXIDAL 500 mg capsulas	AMOXICILLIN (TRIHYDRATE) (Eq. a 500 mg de amoxicilina) 574.00 mg	500 mg	Cápsula	Roemmers S.A.	Leterago, S.A. Roemmers De Centro América S.A.
PF-33779	POLYMOX 500 mg Capsula	AMOXICILLIN (TRIHYDRATE) eq. a amoxicilina base 500.00 mg	500 mg	Cápsula	Bristol-Myers Squibb De México, S. De R.L De C. V.	Bristol Myers Squibb De Guatemala Ltda.
PF-32966	PENTIBROXIL Capsulas	AMOXICILINA 500.0 mg (como amoxicilina trihidratada) CLORHIDRATO DE AMBROXOL 30.0 mg		Cápsula	Productos Maver, S. A. De C. V.	Salud Para Todos, S. A.
PF-15754	AMOXICILINA Laprin 500 mg capsulas	AMOXICILINA 500 mg (como amoxicilina trihidratada)	500 mg	Cápsula	Laprin S.A.	Laprin S.A.
PF-33914	RANOXYL 500 mg Capsulas	AMOXICILINA 500.00 mg equiv a amoxicilina trihidrato 595.90 mg	500 mg	Cápsula	Ranbaxy Laboratories Limited	Amicelco
PF-21398	SEPTACIN AMOXI, Capsulas	AMOXICILLIN (TRIHYDRATE) equivalente a amoxicilina base 500.00 mg CLORHIDRATO DE AMBROXOL 30.00 mg		Cápsula	Laboratorios Keton De S.A. De C.V.	Amicelco
PF-27909	SEKRETOVIT AMOXI 500 mg/30 mg cápsulas	AMBROXOLI HYDROCHLORIDUM 30.00 mg AMOXICILINA trihidratada 500.00 mg		Cápsula	Farmabiot, S. A. De C. V.	Amicelco
PF-34152	AMOXICILINA Wexford 500 mg capsulas.	AMOXICILLIN (TRIHYDRATE) 573.8 mg	500 mg	Cápsula	Wexford Laboratories Pvt. Ltd.	Casa Ultramedica
PF-35770	HEDAFLUX AMOXI 500mg-30mg Capsulas	AMOXICILINA Trihidrato, 522.34 mg CLORHIDRATO DE AMBROXOL 32.64 mg		Cápsula	Trinomed	Heda S.a..
PF-37751	AMOXICILINA Novum 500 mg Capsulas	AMOXICILLIN (TRIHYDRATE) como AMOXICILINA base, 500.0 mg	500 mg	Cápsula	Novum, S.A.	Novum, S.A.
PF-33471	AMOXICILINA Neoethicals 500 mg capsulas	AMOXICILLIN (TRIHYDRATE) equiv a Amoxicilina 500.00 mg	500 mg	Cápsula	Caplin Point Laboratories Limited	Neoethicals Pharmalat S.A.
PF-23154	CILIMOX 250 mg/ 5 ml Polvo para Suspensión Oral	AMOXICILLIN (TRIHYDRATE) 250.00 mg	250 mg/ 5 ml	Polvo para suspension oral	Qualipharm	Nielsen-pharma S.A.

PF-25293	BRONQUIOSOLVAN AMOXI-500/30 mg capsulas	AMOXICILLIN (TRIHYDRATE) equiv a amoxicilina base 500.00 mg CLORHIDRATO DE AMBROXOL 30.00 mg Eq. a ambroxol base		Cápsula	Qualipharm	Roland Louis
PF-35703	LUMOXBRON capsulas	AMOXICILLIN (TRIHYDRATE) equiv a 500 mg CLORHIDRATO DE BROMHEXINA 8.00 mg		Cápsula	Industrias Químico Farmacéuticas Americanas, S.A. De C.V.	Energía y Vida De Guatemala, S.A.
PF-39672	AMOXICILINA Wexford 500 mg Cápsula	AMOXICILINA 500.0 mg (trihidrato, 574.00 mg)	500 mg	Cápsula	Wexford Laboratories Pvt. Ltd.	Washington
PF-35749	LUMOX 500 mg Capsulas	AMOXICILINA 500.0 mg (como trihidratada)	500 mg	Cápsula	Industrias Químico Farmacéuticas Americanas, S.A. De C.V.	Energía y Vida De Guatemala, S.A.
PF-38051	AMOXIFAR 500 mg Capsulas	AMOXICILINA 500 mg	500 mg	Cápsula	Trinomed	Farmeco, S.A.
PF-31526	BRENOXIL 500 mg cápsulas	AMOXICILINA TRIHIDRATO 500.00 mg (como amoxicilina)	500 mg	Cápsula	Tecnofarma, S. A. De C. V.	Salud Para Todos, S. A.
PF-36401	AMOXIFUR 500 mg capsulas	AMOXICILLIN (TRIHYDRATE) 500.00 mg	500 mg	Cápsula	Ivax Pharmaceutic als México, S.A. De C.V.	Centro Distribuidor S.A.
PF-40641	MUCOPULMIN AMOXI Cápsulas	AMOXICILINA TRIHIDRATO, 500 mg CLORHIDRATO DE AMBROXOL 30 mg		Cápsula	Trinomed	Trinomed
PF-36002	AMOXICILINA Alfa 500 mg Capsulas	AMOXICILINA 500.0 mg (como trihidrato)	500 mg	Cápsula	Laboratorios Alfa C Por A.	Piazza, S.A.
PF-31716	BROMOXIL Capsulas	AMOXICILINA TRIHIDRATO Equivalente a 500.00 mg de Amoxicilina Base CLORHIDRATO DE BROMHEXINA 6.00 mg		Cápsula	Vitae Laboratorios, S. A. De C. V.	Salud Para Todos, S. A.
PF-33842	AMOXICILINA+AMBROXOL Polifarma 500-30 mg capsulas	AMOXICILLIN (TRIHYDRATE) 500.00 mg CLORHIDRATO DE AMBROXOL 30.00 mg		Cápsula	Trinomed	Polifarma, S.A.
PF-33544	RIVAMOXI 500 mg Capsulas	AMOXICILINA 500.0 mg	500 mg	Cápsula	Qualipharm	Rivapharma GmbH Internacional S.A.
PF-39533	AMOXICILINA IDA 500 mg capsulas	AMOXICILLIN (TRIHYDRATE) 500.00 mg		Cápsula	Micro Labs Ltd.	Ida
PF-38296	AMOXICILINA Global farma 500 mg capsulas	AMOXICILLIN (TRIHYDRATE) (equiv. a 500 mg de amoxicilina base) 597.00 mg	500 mg	Cápsula	Plethico Pharmaceutic als Limited	Bodega Farmacéutica S.A. Global Farma, S.A.
PF-36828	ACIMOX 500, 500 mg Capsulas	AMOXICILINA TRIHIDRATO equiv. a 500.0 mg	500 mg	Cápsula	Roemmers S.A.	Leterago, S.A.
PF-40067	AMOXICILINA Micro 500 mg Cápsulas	AMOXICILINA 500.0 mg (en la forma de trihidrato 588.0 mg)	500 mg	Cápsula	Micro Labs Ltd.	Dermix Amicelco
PF-32175	AMOXICILINA Lafranco 500 mg Capsulas	AMOXICILINA 574.00 mg (equivalente a 500 mg de amoxicilina)	500 mg	Cápsula	Laboratorios Syntofarma S.A.	Lafranco, S.A.
PF-	DISORGAMOX	AMOXICILLIN		Cápsula	Trinomed	Disorga



40131	capsulas	(TRIHYDRATE) base a partir de 573.94 mg de amoxicilina trih 500.00 mg CLORHIDRATO DE AMBROXOL 30.00 mg				
PF-38621	AMOXICILINA North China 500 mg Capsulas	AMOXICILINA TRIHIDRATO, 574 mg (equiv. a 500 mg de Amoxicilina)	500 mg	Cápsula	North China Pharmaceutical Group Formulation Co., Ltd.	Diagnopharm, S.A.
PF-32275	AMOXICILINA Merck 500 mg Capsulas	AMOXICILINA 573.892 mg (equivalente a 500 mg de amoxicilina)	500 mg	Cápsula	Pacific Pharmaceuticals Ltd	Merck, S.A.
PF-22637	AMOXICILINA Bussie 500 mg Capsulas	AMOXICILINA 500.00 mg (proveniente de amoxicilina trihidrato)	500 mg	Cápsula	Bioquim Ltda	Bodega Farmacéutica S.A. Centro Distribuidor S.A. Colon S.A. Italiana S.A. Mayoreo Farmacéutico, S. A. (mafasa)
PF-23768	ACIMOX-R Capsulas	AMOXICILINA TRIHIDRATO Equivalente a 500.00 mg. de amoxicilina base CLORHIDRATO DE AMBROXOL 30.00 mg.		Cápsula	Laboratorios Rowe C Por A	Leterago, S.A.
PF-38814	AMOXICILINA San Cristobal 500 mg Cápsulas	AMOXICILLIN (TRIHYDRATE) 500 mg	300 mg	Cápsula	Bentley & Remington Pvt. Ltd.	San Cristobal
PF-26012	AMOXICILINA GENFAR 500 mg Capsulas	AMOXICILINA 500.00 mg como trihidrato de amoxicilina	500 mg	Cápsula	Laboratorios Genéricos Farmacéuticos S A Genfar S. A.	Bodega Farmacéutica S.A.
PF-9760	AMICIL 500 mg CAPSULA	AMOXICILLIN (TRIHYDRATE) Equiv a Amoxicilina 500.00 mg	500 mg	Cápsula	Unipharm, S.A.	Unipharm, S.A.
PF-24673	AMOXICILINA Washington 500 mg capsulas	AMOXICILINA Trihidrato, 573.8 mg (equivalente a amoxicilina base. 500.00 mg)	500 mg	Cápsula	Wexford Laboratories Pvt. Ltd.	Washington
PF-34123	AMOXILAND 500 mg Capsulas	AMOXICILINA TRIHIDRATO 500.00 mg Eq a amoxicilina base	500 mg	Cápsula	Qualipharm	Roland Louis
PF-24915	BROFLUD-AMOXI Cápsulas	AMOXICILINA 500.00 mg CLORHIDRATO DE AMBROXOL 30.00 mg		Cápsula	Qualipharm	Farkot, S.A.
PF-34190	FARIBRON 500 mg capsula	AMOXICILINA 500.0 mg (BASE)	500 mg	Cápsula	Qualipharm	Alvasal
PF-34817	MOXICLINA 500 mg capsulas	AMOXICILLIN (TRIHYDRATE) 500.00 mg	500 mg	Cápsula	Vitae Laboratorios, S. A. De C. V.	Salud Para Todos, S. A.
PF-40551	IMOX - 500 500 mg Cápsulas	AMOXICILLIN (TRIHYDRATE) 585.600 mg (Eq. a 500 mg de amoxicilina)	500 mg	Cápsula	Ipca Laboratories Limited	Amicelco
PF-40001	AMOXICILINA kwality 500 mg capsulas	AMOXICILLIN (TRIHYDRATE) Eq. a amoxicilina 500 mg	500 mg	Cápsula	Kwality Pharmaceuticals Pvt.ltd.	Ida
PF-35081	AMOXICILINA Stein 500 mg Capsulas	AMOXICILINA trihidrato, 583.880 mg (equiv. a 500 mg de AMOXICILINA)	500 mg	Cápsula	Bioquim Ltda	Agefinsa (Agencia Farm. Intern., S.A.) Americana S.A. Bodega Farmacéutica

						S.A. Colon S.A.
<b>PF-36355</b>	AMOXICILINA Calox 500 mg capsulas	AMOXICILLIN (TRIHYDRATE) 515.00 mg	500 mg	Cápsula	Calox International, C.a.	CALOXGUA
<b>PF-32779</b>	AMOXICILINA Pharm-Inter 500 mg Capsulas	AMOXICILLIN (TRIHYDRATE) 588 mg (equiv. a 500 mg de amoxicilina)	500 mg	Cápsula	Intermed Ltd, India	Ipromed
<b>PF-25997</b>	ACIMOX 500 mg capsulas	AMOXICILINA TRIHIDRATO equivalente a 500.00 mg de amoxicilina base	500 mg	Cápsula	Laboratorios Rowe C Por A	Leterago, S.A.
<b>PF-37309</b>	AMOXICILINA MINTLAB 500 mg Capsulas	AMOXICILLIN (TRIHYDRATE) 574.00 mg equiv a 500 mg. de Amoxicilina base	500 mg	Cápsula	Mintlab Co. S.A.	Iberfarma, S.A.
<b>PF-38849</b>	AMOXICILINA BP Medopharm 500 mg Cápsulas	AMOXICILLIN (TRIHYDRATE) 570 mg (como base 500 mg)	500 mg	Cápsula	Medopharm	Lebec, S.A.
<b>PF-15257</b>	CIPAMOX 500 mg capsulas	AMOXICILINA 500 mg	500 mg	Cápsula	Laboratorios Atral S.A.	Amicelco Refasa S.A.
<b>PF-25408</b>	RUIMOX 500 mg capsulas	AMOXICILINA 500 mg	500 mg	Cápsula	Ruiipharma S.A.	Ruiipharma S.A.
<b>PF-32701</b>	AMOXICILINA Industrias Bioquímicas 500 mg Capsulas	AMOXICILINA 500.0 mg (como amoxicilina trihidrato)	500 mg	Cápsula	Industrias Bioquímicas, S.A.	Farmacias De La Comunidad, S.A. Farma-lab Industrias Bioquímicas, S.A.
<b>PF-33242</b>	AMOXICILINA Quifarma 500 mg capsula	AMOXICILLIN (TRIHYDRATE) 500.00 mg	500 mg	Cápsula	Trinomed	Quifarma S.A.
<b>PF-35347</b>	TRINOMOX COMPUESTO 500/30 mg Capsulas	AMOXICILLIN (TRIHYDRATE) equivalente a 500 mg de Amoxicilina base		Cápsula	Trinomed	Trinomed
<b>PF-35348</b>	TRINOMOX 500 mg Capsulas	AMOXICILLIN (TRIHYDRATE) equivalente a 500 mg de Amoxicilina base	500 mg	Cápsula	Trinomed	Trinomed
<b>PF-27739</b>	AMOXICILINA CINFA 500 mg cápsulas	AMOXICILINA 500.00 mg		Cápsula	Laboratorios Cinfa S.A.	Italiana S.A.
<b>PF-35365</b>	AMOXIFRANZ 500 mg capsulas	AMOXICILLIN (TRIHYDRATE) equiv a amoxicilina base 500.00 mg	500 mg	Cápsula	Qualipharm	Framepha
<b>PF-37986</b>	AMOXICILINA CFA 500 mg Capsulas	AMOXICILLIN (TRIHYDRATE) equiv. a 500.0 mg de Amoxicilina base	500 mg	Cápsula	Trinomed	Cia. Farm. Americana, S.a.(cfa, Sa)
<b>PF-41553</b>	AMOXICILINA Merck 500 mg capsulas	AMOXICILINA TRIHIDRATO 573.892 mg (equivalente a 500 mg de amoxicilina)	500 mg	Cápsula	Qualipharm	Merck
<b>PF-41658</b>	AMOXICILINA Selectpharma 500 mg cápsula	AMOXICILINA TRIHIDRATO 500.00 mg	500 mg	Cápsula	Lamfer	Select Pharma, S.A.
<b>PF-41543</b>	AMOXICILINA Harbin Pharmaceutical 0.5 g cápsula	AMOXICILINA TRIHIDRATO 574.00 mg (equivalente a 500.00 mg de amoxicilina base)	0.5 g	Cápsula	Harbin Pharmaceutical Group Co., Ltd Gral Pharm Factory	Diagnopharm, S.A.
<b>PF-42083</b>	BIOMOX 500 mg cápsula	AMOXICILINA TRIHIDRATO equivalente a 500.00 mg de amoxicilina base	500 mg	Cápsula	Qualipharm	Codister

<b>PF-42156</b>	AMOXICILINA + AMBROXOL HCl 500 + 30 mg Selectpharma cápsulas	AMOXICILINA TRIHIDRATO 500.00 mg CLORHIDRATO DE AMBROXOL 30.00 mg		Cápsula	Lamfer	Select Pharma, S.A.
<b>PF-40750</b>	TARIA 500 mg capsulas	AMOXICILINA TRIHIDRATO 574.00 mg (eq. 500 mg de amoxicilina base)		Cápsula	North China Pharmaceutic al Group Corp.	Diagnopharm, S.A.

Datos obtenidos en CEGIMED Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos 2009.

### 13.3 Límites de error de aparatos volumétricos en ml y % a 20°–25° USP 32

Tabla No. 6

<b>APARATOS VOLUMETRICOS (20°–25°)</b>	<b>Volume nominal (mL)</b>		
	50	100	200
Matraces volumétricos			
Límite de error (mL)	0.05	0.08	0.12
Límite de error (%)	0.10	0.08	0.05

### 13.4 Límites de error de pipetas de transferencia en ml y % USP 32.

Tabla No. 7

<b>VOLUME NOMINAL (mL)</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>5</b>	<b>10</b>	<b>25</b>	<b>50</b>	<b>100</b>
Límite de error (mL)	0.06	0.06	0.01	0.02	0.03	0.05	0.08
Límite de error (%)	0.60	0.30	0.20	0.20	0.12	0.10	0.08

### 13.5 Límites de error en ml de buretas USP 32.

Tabla No. 8

<b>VOLUME NOMINAL (mL)</b>	<b>10 (tipo micro)</b>	<b>25</b>	<b>50</b>
Subdivisiones (mL)	0.02	0.10	0.10
Límite de error (mL)	0.02	0.03	0.05

### 13.6 Sensibilidad y reproducibilidad de pesas y balanzas.

#### Pesas y balanzas

Las pruebas y valoraciones farmacopeicas requieren balanzas con diferentes capacidades, sensibilidad y reproducibilidad. Para una valoración, la pesada se debe realizar con un dispositivo para pesar cuya incertidumbre de medición (la suma de los errores sistemáticos y aleatorios) no exceda 0.1% de la lectura. La incertidumbre de la medición es satisfactoria si el triple del valor de la desviación estándar de no menos de 10 pesadas repetidas dividido por la cantidad pesada, no exceda de 0.001

Las pesas clase 1.1 se usan para calibración de balanzas de alta sensibilidad y de baja capacidad pesas clase 4 (16).

## 13.6 Graficas y reportes de disolución

## 13.7 Cromatogramas de la valoración

## 13.8 Reportes de la valoración