



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA

**Evaluación de la equivalencia in vitro de tres marcas
genéricas de amoxicilina cápsulas**

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA
P R E S E N T A:
ALVAREZ NAVARRETE NORMELIS ALI
REYES PÉREZ ESTELA



DIRECTOR DE TESIS:
DRA. LETICIA CRUZ ANTONIO

CIUDAD MEXICO, 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

A mi mamá

Porque nunca encontraré todas las palabras para agradecerte todo lo que haz hecho por mí, por ser siempre una mujer con la entereza para afrontar las adversidades que la vida te presentó, prueba de ello fue el hacerte cargo sola de dos niños a los que jamás les faltó algo. Porque siempre serás mi ejemplo a seguir y algún día quiero tener las agallas suficientes para enfrentar la vida como tú lo has hecho. Por ti soy lo que soy ahora, una futura profesional con los valores que me haz inculcado día tras día; sin tu apoyo y sin tu cariño jamás hubiera llegado hasta donde estoy, en mi exámen profesional, te amo mami.

A mi papá

Que me acompaña todos los días, mi ángel en el cielo que me guía y me protege, te amo papi, la vida sin ti no ha sido fácil, espero te sientas muy orgulloso de mi que yo en cada paso que doy siempre te tengo presente. Este trofeo también es tuyo, quiero que sepas que así pase un siglo todos los días me harás mucha falta, nunca te olvidaré.

A mi hermano

Por ese tiempo que dedicaste a escucharme y ayudarme, en muchas ocasiones sin pedírtelo, por todos los momentos difíciles y también todos los días felices que hemos pasado juntos, quiero que sepas que estoy muy orgullosa de ti y que me siento afortunada de tener todos los días a mi lado a alguien tan especial como tú, te amo Félix.

A mi tío Ángel

Quien jamás dudo que este gran día llegaría, que con tu apoyo incondicional y esas palabras tan motivacionales que solo tu sabes decir me impulsaron aún más a luchar por este sueño que está por hacerse realidad, porque te amo como un segundo padre y sé que siempre, a pesar de las circunstancias, cuento contigo.

A mi mejor amiga

Nunca me cansare de agradecerle al destino haberte puesto en mi camino Laura, hemos vivido tantos momentos en estos 10 años de amistad que no encuentro como agradecerte los interminables consejos, las experiencias, risas, el llanto, los ridículos y lo que nos falta, por eso y por muchas otras cosas que nunca terminare de escribir. Te agradezco el infinito apoyo y la confianza que siempre depositaste en mí, te quiero con todo mi corazón, eres pieza fundamental en mi vida, eres especial, eres mi hermana.

A Estela

Porque no pude tener a una mejor co-tesista porque no existe, eres una gran persona, con una paciencia excepcional y por ello te admiro aún más, eres una gran amiga, eres especial. Por todo lo vivido y también por lo aprendido en estos meses de arduo trabajo para la realización de este proyecto. Dios te colme de bendiciones siempre, porque lo mereces. Estoy muy feliz de tenerte a mi lado en esta experiencia que es única, pero estoy segura que vendrán aún más en las que seguiremos juntas como siempre, riendo a carcajadas como en muchas ocasiones. Te quiero mucho manis.

A todos los que siempre confiaron en mí

Agradezco a Dios por tener una familia tan bonita, unida y que se apoya entre sí en todo momento. Este logro también es para ustedes, para todos mis tíos, en especial: Raúl, Humberto, Vey, Luis y Nicolás, para mis tías: Leyda, Norme, Lupita, Zohe, Irma, Charito, Leo y Esther, para todos mis primos y a mi eterna compañera Romis, quien estuvo conmigo en todo momento sin importar la hora, los amo infinitamente. También quiero mencionar a mis amigos: Gerardo, Belem, Karina, Tere, Maritza y Claudia con quienes eh compartido experiencias inigualables y quienes siempre alentaron la culminación de este éxito, los quiero mucho.

Con mucho cariño dedico esta tesis a todos ustedes. Mil gracias.

Normelis Alí Álvarez Navarrete

A Dios:

Por permitirme vivir de una manera plena, feliz, llena de aprendizajes; por guiarme y ser mi fuerza en momentos de desesperación o debilidad y por brindarme la oportunidad de conocer a excelentes personas.

A mi mamá Alicia:

Le agradezco por estar de manera incondicional para mí, ser mi guía, mi amiga, mi consuelo, mi confidente y mi ejemplo a seguir. Sin duda alguna es la persona que más admiro por su fortaleza, carácter, amor, lealtad, sensibilidad y demás cualidades que tiene, ya que le han ayudado a superar las adversidades que la vida le ha puesto. Gracias por formarme como una mujer fuerte, con valores y por haberme dado la oportunidad de recibir una excelente educación a lo largo de mi vida. Si hubo una persona que siempre estuvo al pendiente de mi desarrollo en mi preparación profesional fue usted mamá, es un logro mío ¡Y un logro suyo! ¡La quiero mami! Dios la bendiga.

A mi papá Felipe:

Por ser parte de mi vida, por los increíbles, únicos e inolvidables momentos y que ahora forman parte de mis recuerdos.

A mi hermano Elliot:

Por todo el apoyo, consejos y momentos compartidos, eres el mejor hermano, y eres mi ejemplo. Gracias por esos abrazos y palabras llenas de motivación que reservabas para mí en los momentos en que te necesite. Te quiero mucho, Dios te bendiga hermano.

A Niza:

Por todo tu amor incondicional, por tu compañía y porque sé que no existe ser que me sea más leal. Te quiero mi pequeña.

A ti Normelis:

Por tu amistad, por tu paciencia, por todo lo que hemos pasado juntas dentro de la carrera, y ahora por este importante logro. Me gustaría que tuvieras muy presente que en mi encontraras, más que a una amiga. Estoy muy agradecida primero con Dios, por permitirme conocerte, porque no pudo poner en mi camino a una mejor compañera en este proyecto y después con tu familia, porque sin ellos no serias el excelente ser humano que eres. ¡Te quiero mucho manis!

A todos mis amigos de la FES Zaragoza:

Claudia, César, Fernando, Orlando, Obed, Gaby, Anix, Diego, Karla, Maritza... créanme que me llevo momentos muy gratos con cada uno de ustedes. Gracias a ustedes estos últimos años serán realmente inolvidables. A todos les deseo mucho éxito.

A ti, Hans:

Por ser mi apoyo, mi confidente, mi amigo, mi amor, mi novio. Gracias por no dejarme vencer, por confiar en mí; tengo muy presente que en esta última etapa tú estuviste sin condiciones, con paciencia y brindándome tu amor. ¡Muchas gracias por todo! Este es el primer logro de todos los que nos falta compartir a lo largo de nuestras vidas ¡juntos!. ¡Te amo! Dios te bendiga.

Les estaré eternamente agradecida por lo que han hecho por mí y estoy convencida de que sin su apoyo esto no hubiera sido posible, por esa razón les dedico este logro, esperando que todos ustedes se sientan orgullosos de mí.

Estela Reyes Pérez

Agradecimientos

A la FES Zaragoza UNAM:

Por haber sido nuestra segunda casa estos últimos años, por abrirnos las puertas, brindarnos las herramientas necesarias para formarnos como profesionales.

A la Dra. Leticia Cruz Antonio:

Por dejarnos aprender a través de su experiencia y apoyarnos de manera incondicional a lo largo de este proyecto, además por confiar en nosotras y ser parte de la motivación para tener una vida profesional exitosa.

Al Jurado:

Por la atención brindada en la revisión de este proyecto y las observaciones realizadas al mismo para mejorarlo.

A Ana Laura Rodríguez Durón:

Por recibirnos de manera cordial y de alguna manera guiarnos dentro del laboratorio, por ofrecernos su ayuda, paciencia, apoyo, cariño, tolerancia y comprensión; además de enriquecer juntas nuestro conocimiento, te estaremos muy agradecidas por la amistad que nació a partir de estos últimos meses y esperamos que sea para siempre. ¡te queremos mucho Anita! Te deseamos mucho éxito.

Normelis y Estela.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
2. MARCO TEÓRICO	3
2.1 Autorización de comercialización de medicamentos.....	3
2.2 Medicamentos genéricos e intercambiabilidad	4
2.3 Bioequivalencia de medicamentos genéricos	5
2.4 Medicamentos subestándar.....	7
2.4.1 Alcance de los medicamentos subestándar	7
2.4.2 Detección de productos SSFFC	8
2.4.3 Sistema OMS de Vigilancia y Monitoreo.....	9
2.5 Generalidades de disolución.....	9
2.6 Sistema de clasificación biofarmacéutica	10
2.7 Comparaciones de los perfiles de disolución	12
2.6.1 Eficiencia de disolución	12
2.6.2 Tiempo medio de disolución	13
2.6.3 El factor de similitud	13
2.8 Condiciones de prueba	14
2.8.1 Aparato	14
2.8.2 Medio de disolución	16
2.8.3 Agitación	16
2.8.4 Temperatura	16
2.9 Factores que afectan la disolución de un fármaco	17
2.9.1 Factores asociados a las propiedades fisicoquímicas del fármaco .	17

2.9.1.1 Efecto de solubilidad	17
2.9.1.2 Efecto de estabilidad	17
2.9.1.3 Efecto del tamaño de partícula.....	17
2.9.2 Factores asociados con la formulación.....	17
2.9.2.1 Efecto de desintegrantes y diluyentes.....	18
2.9.2.2 Efecto de agentes aglutinantes	18
2.9.2.3 Efecto del lubricante.....	18
2.9.3 Factores asociados con la forma farmacéutica.....	18
2.9.4 Factores asociados con el aparato empleado para el estudio	19
2.9.4.1 Agitación	19
2.9.4.2 Verticalidad de los vástagos.....	19
2.9.4.3 Sitio de toma de muestra	19
2.9.4.4 Altura del elemento de agitación	19
2.9.4.5 Vibraciones	19
2.9.5 Factores asociados con las condiciones de prueba	20
2.9.5.1 Temperatura del medio	20
2.9.5.2 pH.....	20
2.9.5.3 Volumen	20
2.9.5.4 Gases disueltos.....	20
2.10 Fármaco de estudio, Amoxicilina	21
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	25
4. HIPÓTESIS	27
5. OBJETIVOS	27
6. PARTE EXPERIMENTAL	28

6.1 Material	29
6.2 Equipos	29
6.3 Instrumentos	30
6.4 Reactivos	30
6.5 Medicamento de estudio	30
6.6 Control de calidad	31
6.6.1 Ensayo de identidad. MGA 0241	31
6.6.2 Uniformidad de dosis. MGA 0299	32
6.6.3 Variación de peso.	32
6.6.4 Valoración. MGA 0101	32
6.6.5 Desintegración. MGA 0261	33
6.7 Validación del Método Analítico	33
6.7.1 Validación con el fármaco	33
6.7.1.1 Linealidad	33
6.7.1.2 Precisión	34
6.7.1.3 Estabilidad de la muestra	34
6.7.1.4 Influencia del filtro	35
6.7.2 Validación con el medicamento.	35
6.7.2.1 Linealidad	35
6.7.2.2 Exactitud	36
6.7.2.3 Precisión	36
6.7.2.3.1 Repetibilidad	36
6.7.2.3.1 Reproducibilidad	36
6.7.2.4 Selectividad	37

6.9 Verificación y calificación del aparato 2.	37
6.10 Estudio de disolución in vitro	37
6.10.1 Condiciones para el estudio de disolución.....	38
6.10.2 Desgasificación del medio de disolución.	38
6.10.3 Metodología	38
6.11 Análisis estadístico.	39
7. RESULTADOS	40
7.1 Control de Calidad	40
7.1.1 Variación de masa	40
7.1.2 Valoración.....	40
7.1.3 Uniformidad de dosis	42
7.1.4 Ensayo de identidad	45
7.1.5 Desintegración	47
7.2 Validación del Método Analítico para Perfiles de Disolución.....	48
7.2.1 Parámetros de validación con el fármaco.	48
7.2.1.1 Linealidad con el fármaco.	48
7.2.1.2 Precisión con el fármaco.	50
7.2.1.3 Estabilidad de la muestra.	50
7.2.1.4 Influencia del filtro.	51
7.2.2 Parámetros de validación con el medicamento.	52
7.2.2.1 Linealidad con el medicamento	52
7.2.2.2 Exactitud	54
7.2.2.3 Precisión con el medicamento	55
7.2.2.3.1 Repetibilidad.	55

7.2.2.3.2 Reproducibilidad	56
7.2.2.3 Selectividad	58
7.3 Perfiles de disolución.	60
7.3.1 Porcentaje disuelto a los 60 minutos	60
7.3.2 Perfiles de disolución de todos los medicamentos estudiados	62
8. ANÁLISIS DE RESULTADOS	69
9. CONCLUSIONES.....	77
10. REFERENCIAS	78
11. ANEXOS.....	83
11.1 Anexo 1. Resumen de los resultados del control de calidad.....	83
11.2 Anexo 2. Resumen de los resultados del estudio de disolución	85

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Sistema de clasificación biofarmacéutica	10
Figura 2: Especificaciones de las pruebas de disolución para medicamentos de liberación inmediata	11
Figura 3: Aparato 2, paletas	15
Figura 4: Estructura química de la amoxicilina	22
Figura 5: Relación de la solubilidad y el pH de la amoxicilina trihidratada	23
Figura 6: Diagrama de flujo de la metodología	28
Figura 7: Placas de gel de sílice de muestras de los medicamentos utilizados comparados con el estándar de amoxicilina trihidratada.....	46

ÍNDICE DE GRÁFICAS

Gráfica 1: Porcentaje promedio de Amoxicilina cápsulas en las diferentes formulaciones	41
Gráfica 2: Uniformidad de dosis promedio de las distintas formulaciones.....	44
Gráfica 3: Linealidad con el fármaco Amoxicilina trihidratada.	49
Gráfica 4: Linealidad con el medicamento.....	53
Gráfica 5: Curva con el estándar.....	58
Gráfica 6: Curva de medicamento con adición de estándar.....	59
Gráfica 7: Curva de medicamento con adición de estándar contra una curva de estándar.	59
Gráfica 8: Porcentaje disuelto a los 60 minutos: Medicamento de referencia y Genérico A	60
Gráfica 9: Porcentaje disuelto a los 60 minutos: Medicamentos genéricos B y C	61
Gráfica 10: Perfiles de disolución de las formulaciones estudiadas	62
Gráfica 11: Perfil de disolución de 2 lotes de medicamento de referencia	63
Gráfica 12: Perfil de disolución de dos lotes de medicamento Genérico A	64
Gráfica 13: Perfil de disolución de dos lotes de Medicamento Genérico B	65
Gráfica 14: Perfil de disolución de dos lotes de Medicamento Genérico C	66

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Algunas marcas de amoxicilina capsulas 500mg comercializadas en México	24
Tabla 2: Medicamentos usados en el estudio.....	31
Tabla 3: Linealidad con el fármaco.	34
Tabla 4: Linealidad con el medicamento.....	36
Tabla 5: Variación de masa de las formulaciones de Amoxicilina cápsulas 500mg	40
Tabla 5: Porcentaje de principio activo promedio de Amoxicilina en los medicamentos de prueba y el de referencia.....	41
Tabla 6: Uniformidad de dosis Medicamento de referencia.....	42
Tabla 7: Uniformidad de dosis Medicamento Genérico A.....	43
Tabla 8: Uniformidad de dosis Medicamento Genérico B.....	43
Tabla 9: Uniformidad de dosis Medicamento Genérico C.....	44
Tabla 10: Valores de Rf.	45
Tabla 12: Tiempo de desintegración de los medicamentos genéricos y el Medicamento de referencia, Amoxicilina cápsulas 500mg.	47
Tabla 13: Linealidad con el fármaco.	48
Tabla 14: Precisión con el fármaco.....	50
Tabla 15: Estabilidad de la muestra.....	51
Tabla 16: Influencia del filtro.	51
Tabla 17: Curva con adición de estándar	52
Tabla 18: Coeficiente de determinación y error relativo debido a la regresión	52
Tabla 19: Exactitud	54

Tabla 20: Repetibilidad	55
Tabla 21: Analista 1. Reproducibilidad.....	56
Tabla 22: Analista 2. Reproducibilidad.....	57
Tabla 23: % CV global	57
Tabla 24: Porcentaje disuelto de dos lotes de medicamento de referencia	63
Tabla 25: Porcentajes disueltos promedio de dos lotes de Medicamento Genérico A.....	64
Tabla 26: Porcentajes disueltos promedio de dos lotes de Medicamento Genérico B.....	65
Tabla 27: Porcentajes disueltos promedio de dos lotes de Medicamento Genérico C.....	66
Tabla 28: Tiempo medio de disolución y eficiencia de la disolución	67
Tabla 29: Factor de similitud f2.....	68

SÍMBOLOS Y ABREVIATURAS

±	Más, menos.
%	Por ciento.
<	Menor que.
≤	Menor o igual que.
>	Mayor que.
≥	Mayor o igual que
μL	microlitros
μg/mL	microgramos por mililitros
ABC	área bajo la curva
A	Absorbancia
BCS	Sistema de Clasificación Biofarmacéutica
BE	Bioequivalencia
°C	grados Celsius
cm	centímetros
COFEPRIS	Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios
CV%	Coefficiente de variación.
ED	Eficiencia de disolución
FEUM	Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos
FDA	Food and Drug Administration
f2	factor de similitud
h	horas
L	Litros
mg	miligramos
mg/ml	miligramos por mililitros
MGA	Método General de Análisis
min.	minutos
ml	mililitros
n	tiempos de muestreo

nm	nanómetros
NOM	Norma Oficial Mexicana
OMS	Organización Mundial de la Salud
pH	Potencial de hidrógeno
ppm	partes por millón
Q_{∞}	Cantidad máxima disuelta
Q%	Porcentaje disuelto
r	Coefficiente de correlación.
r^2	Coefficiente de determinación.
Rf	Factor de retención
rpm	revoluciones por minuto
Rt	valor de disolución del medicamento de referencia en el tiempo t
SRef-FEUM	Sustancia de referencia
SSA	Secretaria de Salud
SSFFC	Productos médicos de calidad subestándar, espurios, de etiquetado engañoso, falsificados o de imitación
$S_{x/y}$	Error relativo debido a la regresión
t	tiempo
T	Tiempo del último punto experimental
TMD	Tiempo Medio de Disolución
Tt	valor de disolución del medicamento de prueba en el tiempo t
UV	Ultravioleta



1. INTRODUCCIÓN

La salud pública necesita innovación y tener acceso a productos médicos de buena calidad. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) en un informe del 18 de febrero de 2011, calcula que los países podrían ahorrarse alrededor de un 60% de sus gastos farmacéuticos si en lugar de medicamentos de referencia comprasen productos genéricos. Para lograr este objetivo, es importante acelerar la aprobación de medicamentos y tomar los medicamentos genéricos disponibles. Por lo general, un fabricante genérico debe realizar pruebas de bioequivalencia clínica del producto genérico. Esto se hace mediante la comparación con un medicamento de referencia y establecer la equivalencia terapéutica.¹

La Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) indica que para realizar el registro sanitario, en los términos de la Ley General de Salud (Artículo 376), los medicamentos, estupefacientes, sustancias psicotrópicas y productos que los contengan deben de cumplir con los requisitos: Prueba A. Buenas prácticas de fabricación. Prueba A3. Tamaño de partícula equivalente, Prueba B. Perfil de disolución y Prueba C. Estudios de Bioequivalencia. La intercambiabilidad de medicamentos asume que, los medicamentos genéricos sean seguros y efectivos para garantizar su igualdad de uso con los medicamentos de referencia. La bioequivalencia de medicamentos en nuestra legislación puede ser alcanzada a través de estudios de biodisponibilidad comparativa, donde se evalúa la eficiencia de absorción de productos equivalentes farmacéuticos, o a través de estudios comparativos de disolución, los cuales permiten visualizar la velocidad y la cantidad de un principio activo que se disuelve en el medio correspondiente a lo largo o en un intervalo de tiempo realizado bajo las mismas condiciones y de acuerdo con lo indicado en la normatividad vigente.²

En este estudio se presenta la comparación de perfiles de disolución in vitro de tres diferentes marcas genéricas de cápsulas de amoxicilina disponibles en el



mercado mexicano con respecto a su medicamento de referencia, con el fin de descartar que una inadecuada calidad farmacéutica de cápsulas de amoxicilina pueda contribuir como factor a la resistencia antimicrobiana de este antibiótico.



2. MARCO TEÓRICO

2.1 Autorización de comercialización de medicamentos

Los medicamentos genéricos se utilizan en todo el mundo con el fin de optimizar el gasto en medicamentos, presentan un perfil de eficacia y seguridad equivalente al de su correspondiente medicamento de referencia y que compiten con éste una vez expirado el período de explotación exclusiva del medicamento de referencia.³

La autorización de comercialización de cada medicamento se emite tras un proceso riguroso de evaluación durante el cual se verifican las garantías de calidad químico-farmacéutica, se evalúa su eficacia y seguridad, y se establecen las condiciones de uso en las que se considera que la relación beneficio/riesgo es favorable³. Esta tarea la llevan a cabo las agencias reguladoras, en nuestro país la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS). Cuando un laboratorio farmacéutico pretende comercializar un medicamento debe solicitar su autorización entregando a la agencia reguladora los datos y estudios que permitan evaluar la calidad, eficacia y seguridad del medicamento. La COFEPRIS pone al alcance de los interesados un formato con la serie de requisitos la cual los medicamentos genéricos deben de cumplir:

Información administrativa y legal: Este rubro contiene información como el comprobante de pago de derechos, licencia sanitaria, proyectos para la etiqueta del producto, información para prescripción del mismo, denominación distintiva e información de la patente, además de los certificados de buenas prácticas de fabricación del (os) establecimiento (s) del (os) fármaco (s), del medicamento y del diluyente (si aplica), entre otros.

Información de calidad: Contempla el control de calidad del fármaco y de los excipientes o aditivos, método analítico y la validación del método, así como proporciona la información del contenedor- cierre y la estabilidad del principio activo.



Producto terminado (medicamento y diluyente si aplica): Se especifica el desarrollo farmacéutico, la fórmula cuali-cuantitativa, información de fabricación del medicamento, controles de producto terminado y estudios de estabilidad. También se proporciona la descripción y capacidad de los envases primario y secundario que contendrán el medicamento genérico, así como de dispositivos anexos.

Biodisponibilidad y Bioequivalencia: En el que se establece el tipo de prueba realizada (A, A3, B ó C), se especifica el tamaño de partícula como de control de calidad, orden de producción de los lotes de prueba, certificado analítico del medicamento de referencia y de prueba, perfiles de disolución, validación del método analítico, resultados y conclusiones del estudio.

Los medicamentos genéricos y de referencia no difieren en cuanto a las garantías de calidad químico-farmacéutica (composición, proceso de fabricación, estabilidad, impurezas, etcétera) que deben presentar ante las agencias de medicamentos siendo necesaria una documentación propia completa y cumplir requisitos idénticos.²

Lo anterior muestra que no existen diferencias entre el medicamento de referencia y el de prueba en cuanto a su contenido de principio activo. La variación que puede existir en la cantidad de fármaco que contienen los medicamentos y los demás criterios de calidad vienen definidos por la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, así como demás pruebas de control de calidad que se le realizan al fármaco y al medicamento.³

2.2 Medicamentos genéricos e intercambiabilidad

Los medicamentos genéricos son opciones importantes que permiten un mayor acceso a la atención médica. Los medicamentos genéricos son copias de medicamentos innovadores (de referencia), y son los mismos que aquellos fármacos innovadores con respecto a la seguridad, la potencia, la vía de administración, la calidad, las características de rendimiento y uso previsto. En



todo el mundo, una solicitud de autorización de comercialización de un nuevo producto genérico debe hacer referencia a un producto correspondiente, la cual fue aprobada sobre la base de los ensayos clínicos para apoyar las reivindicaciones de seguridad y eficacia. Varios países de todo el mundo así como organizaciones, por ejemplo: la Organización Mundial de la Salud (OMS), tienen sus propias autoridades reguladoras individuales y orientación regulatorio para la aprobación de comercialización de productos genéricos. ⁴

El 26 de Marzo del 2016 la Secretaría de Salud anuncia a través de la COFEPRIS la aprobación de 70 nuevos genéricos de 18 sustancias activas que perdieron su patente y se relacionan con el 71% de las causas de mortalidad en México, como hipertensión, diabetes, cáncer, etc. México impulsa la oferta de medicamentos genéricos de bajo costo para que las familias gasten menos en el cuidado de su salud; así como el acceso a las terapias más innovadoras. El gasto de los mexicanos en medicinas bajó de 49.6% a 44.1% respecto de su gasto total en salud en los últimos cuatro años siendo el objetivo central de la política farmacéutica ampliar el acceso de los pacientes a más y mejores opciones terapéuticas y fomentar la competencia para que se reduzcan aún más los costos de las medicinas. La política farmacéutica de México ha mejorado las condiciones de acceso de los mexicanos a más y mejores medicamentos seguros y de calidad, al tiempo que ha fomentado la competencia y propiciado la reducción de costos de los medicamentos, con el objetivo de garantizar el derecho a la salud de la población. ⁵

2.3 Bioequivalencia de medicamentos genéricos

El establecimiento de bioequivalencia (BE) es fundamental en aplicaciones exitosas para los productos de medicamentos genéricos. La BE se establece con el fin de demostrar la equivalencia terapéutica entre el medicamento de prueba y el medicamento de referencia correspondiente. Terapéuticamente productos



farmacéuticos de referencia pueden ser sustituidos por sus equivalentes con la expectativa plena de que el producto sustituido (genérico o de prueba) producirá el mismo efecto tendrá el mismo perfil de seguridad como el producto prescrito inicialmente. El establecimiento de la BE permite un puente de los datos preclínicos y clínicos asociados con el producto de referencia para el producto genérico. ^{4, 6, 7}

En determinadas circunstancias, se puede documentar la bioequivalencia 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 con base al sistema de clasificación biofarmacéutica. ^{8, 9}

También 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, así como para proveer control de procesos, seguridad cualitativa, y evaluar la necesidad de estudios de bioequivalencia adicionales, relacionados con cambios menores (o cambios nivel 1: Son aquellas modificaciones con poca probabilidad de tener un impacto detectable en la calidad y comportamiento de la formulación) posteriores a la aprobación, donde la disolución puede funcionar como señal de bioequivalencia. Se promueve 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*. ¹⁰⁻¹⁴



Sin embargo, aunque existe gran información acerca de la bioequivalencia de medicamentos alcanzada por estudios in vivo o in vitro, también existe información que para algunos medicamentos dicha bioequivalencia puede no ser la adecuada, evidenciando diferencias entre el medicamento de referencia y el genérico.¹⁵⁻²⁴

2.4 Medicamentos subestándar.²⁵⁻²⁷

2.4.1 Alcance de los medicamentos subestándar.

Los medicamentos de baja calidad pueden generar problemas graves de salud pública, en específico en países con economías emergentes y en desarrollo, pueden tener impacto en la carga clínica y económica. La atención se ha centrado principalmente en la creciente disponibilidad de medicamentos falsificados o de baja calidad, que también están llegando a las manos de los pacientes debido a las malas prácticas de fabricación de medicamentos, ya sea genéricos o medicamentos de referencia. Estos productos medicinales de baja calidad representan una amenaza y pueden conducir de manera inadvertida a fallos de salud, en el caso de los antibióticos, se relacionan con resistencia bacteriana, aumento de morbilidad y mortalidad en la población.

Varios países tienen sus propias definiciones de lo que representa un medicamento falsificado o de baja calidad pero no hay consenso. La OMS ha definido la falsificación de medicamentos como productos médicos de calidad subestándar, espurios, de etiquetado engañoso, falsificados o de imitación (SSFFC).

La OMS ha sido notificada de la existencia de productos médicos SSFFC en todas las categorías terapéuticas principales; entre ellas medicamentos, vacunas y productos para el diagnóstico in vitro.

Los antipalúdicos y los antibióticos se encuentran entre los productos médicos SSFFC notificados con más frecuencia.



Los productos médicos SSFFC son, por naturaleza, muy difíciles de detectar. A menudo están hechos para que parezcan idénticos a los productos genuinos, y pueden no causar reacciones adversas obvias, aunque a menudo resultan ineficaces como tratamiento.

Hay muchas estimaciones sobre la magnitud y el alcance del mercado de productos médicos SSFFC, pero pocas pruebas validadas que respalden esas estimaciones.

Los productos médicos falsificados pueden no contener principios activos o contener principios activos incorrectos o cantidades incorrectas de principios activos correctos. Algunos productos son de naturaleza tóxica por contener concentraciones mortales de principios activos incorrectos u otros productos químicos tóxicos. Además suelen producirse en malas condiciones y sin la higiene adecuada, y pueden contener impurezas desconocidas o incluso estar contaminados por bacterias.

2.4.2 Detección de productos SSFFC

Estos productos pueden ser detectados por diferentes métodos, incluida la inspección, métodos colorimétricos, cromatografía, y espectrometría. Se puede hacer una evaluación a diferentes niveles:

- La inspección para determinar la calidad de envasado y etiquetado.
- Determinar la calidad del medicamento de acuerdo a las especificaciones establecidas.
- La evaluación de la disolución de un fármaco es relativamente simple in vitro, un ensayo utilizado para correlacionar con biodisponibilidad. Los límites específicos de los fármacos en cuanto a disolución se definen en las farmacopeas, contra el cual las muestras se pueden comparar. Esto podría ser utilizado, por ejemplo, para comparar las muestras de lotes de un medicamento de marca o para comparar las versiones genéricas contra los



medicamentos originales. Hay muchos ejemplos en la literatura publicada en los que los estudios han demostrado marcada variación en tiempos de disolución entre los fármacos supuestamente bioequivalentes.

2.4.3 Sistema OMS de Vigilancia y Monitoreo

El Sistema Mundial de Vigilancia y Monitoreo de productos médicos SSFFC se presentó en 2013. Está abierto a todos los Estados Miembros y hasta ahora han recibido capacitación para utilizarlo 113 países y 18 grandes organismos de adquisición. Su finalidad es:

- Proporcionar apoyo técnico en las emergencias, relacionar entre sí incidentes ocurridos en diferentes países y regiones, y publicar alertas de la OMS sobre productos médicos;
- Acumular pruebas validadas que demuestren de forma más exacta la magnitud y el alcance de los productos médicos SSFFC y los daños que causan, y determinar las tendencias y los puntos débiles y vulnerables.

2.5 Generalidades de disolución.⁸

La disolución de un fármaco es requisito para la absorción y respuesta clínica de la mayoría de los fármacos administrados por vía oral. La liberación in vitro de un fármaco a partir de la forma farmacéutica que lo contiene depende de las características fisicoquímicas del fármaco, de los excipientes empleados y de la tecnología utilizada para su fabricación. Con base en esta consideración general, se utilizan las pruebas de disolución in vitro para las formas de dosificación orales sólidas, como se ha mencionado, para evaluar la calidad de un producto medicinal lote a lote; guiar el desarrollo de nuevas formulaciones y asegurar la calidad y el rendimiento continuados del producto después de ciertos cambios, tales como cambios en la formulación, el proceso de fabricación, el sitio de fabricación y el aumento en escala del proceso de fabricación.

Lo que caracteriza la calidad y el rendimiento de un producto medicinal de referencia es:

- Datos de biodisponibilidad
- Disolución in vitro
- Química
- Fabricación y
- Controles.

Las especificaciones in vitro para los productos genéricos deberán establecerse en base a un perfil de disolución.

2.6 Sistema de clasificación biofarmacéutica⁹

Con base en la solubilidad y permeabilidad de los fármacos se ha establecido el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (BCS) (ver figura 1).

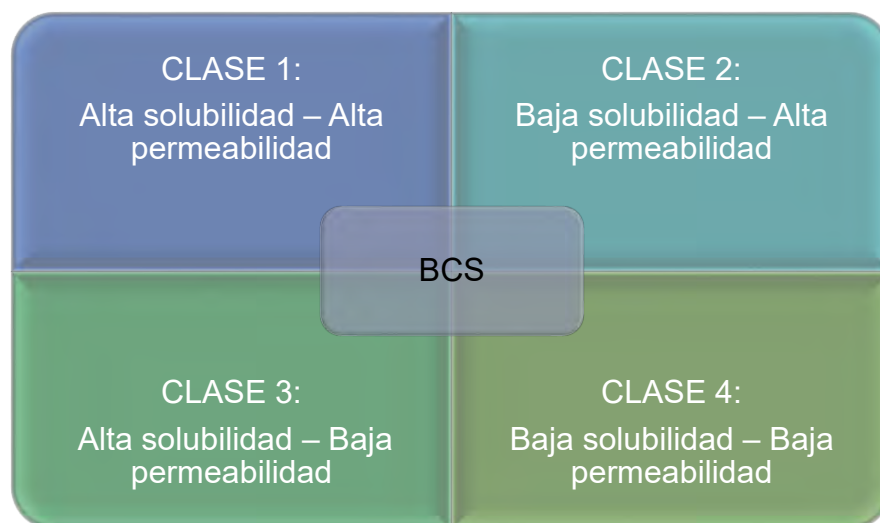


Figura 1: Sistema de clasificación biofarmacéutica.⁹

Esta clasificación es una herramienta para establecer las especificaciones de disolución in vitro y puede proporcionar una base para predecir la probabilidad de lograr una correlación in vivo-in vitro exitosa. La solubilidad de un fármaco se determina disolviendo la dosis unitaria más alta del fármaco en 250 mL de solución amortiguadora ajustada a un pH de entre 1,0 y 8,0. Se considera que una sustancia medicinal es altamente soluble cuando la dosis se disuelve en un volumen menor o igual a 250 mL. Por lo general los fármacos de alta permeabilidad son aquellos con un grado de absorción mayor del 90% ante la ausencia de inestabilidad documentada en el sistema gastrointestinal o cuya permeabilidad se haya determinado experimentalmente.

Existen tres categorías de especificaciones de estudios de disolución para productos medicinales de liberación inmediata, pueden ser descritas como se observan en la figura 2:



Figura 2: Especificaciones de las pruebas de disolución para medicamentos de liberación inmediata.⁹



2.7 Comparaciones de perfiles de disolución ^{8, 28-30}

Hasta hace poco, se han utilizado especificaciones y pruebas de disolución de punto único para evaluar los aumentos en escala y cambios posteriores a la aprobación, como aumento en escala, cambios en el sitio de fabricación, cambios en componentes, composición, equipos y/o procesos. Ante ciertos cambios menores, la prueba de disolución de punto único puede ser adecuada para asegurar que no haya cambios de calidad y rendimiento en el producto. Para cambios mayores (cambio de formulación o proceso), se recomienda una comparación de perfiles de disolución realizada bajo condiciones idénticas para el producto antes y después de los cambios.

La comparación de perfiles de disolución se puede llevar a cabo utilizando métodos dependientes del modelo o bien, métodos independientes del modelo.

2.7.1 Eficiencia de disolución

La eficiencia de disolución (ED) es un procedimiento independiente del modelo cinético en un proceso de disolución y se define como el área bajo la curva de disolución hasta un cierto tiempo t , expresado como porcentaje del área del rectángulo descrito por 100% de disolución en el mismo tiempo. La ED está descrita por la siguiente fórmula:

$$ED\% = \frac{ABC}{Q_{\infty} * T} * 100$$

Dónde:

ABC = área bajo la curva

Q_{∞} = cantidad máxima disuelta

T = tiempo del último punto experimental.

2.7.2 Tiempo medio de disolución

Según la teoría de los momentos estadísticos, se define como el tiempo necesario para que se disuelvan el 63.2% de las moléculas en el medio. Y puede calcularse usando la fórmula siguiente:

$$TMD = \frac{\sum_i t_i \Delta Q(t_i)}{Q_\infty}$$

Este parámetro también está clasificado como método del modelo independiente de cinética.

Sin embargo, para demostrar la intercambiabilidad de medicamentos en nuestro país, la NOM-177-SSA-2013 establece la utilización del factor de similitud, mismo que también ha sido establecido en las guías de la FDA.

2.7.3 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.

$$f2 = 50 * \log \left\{ \frac{100}{\sqrt{\left[1 + \frac{\sum_{t=1}^{t=n} (Rt - Tt)^2}{n} \right]}} \right\}$$

Dónde:

f2= factor de similitud

n= tiempos de muestreo

Rt= valor de disolución del medicamento de referencia en el tiempo t

Tt= valor de disolución del medicamento de prueba en el tiempo t



Para que los perfiles de disolución se consideren semejantes, los valores de f_2 deberán estar cerca de 100.^{28, 29} Por lo general, los valores de f_2 que se encuentren en el rango de 50 y 100 aseguran la igualdad o equivalencia de los dos perfiles y, por lo tanto, del rendimiento de los productos de prueba y referencia.

Las mediciones de disolución de las series de prueba y referencia deberán realizarse bajo las mismas condiciones. Los puntos temporales de disolución para ambos perfiles también deberán ser los mismos.

Para permitir el uso de datos medios, el coeficiente porcentual de variación en los puntos temporales más tempranos (el primer tiempo de muestreo) no deberá ser más del 20%, y en otros puntos temporales no deberá ser más del 10%.

2.8 Condiciones de prueba

2.8.1 Aparato³¹

Los métodos de canastilla y paleta son sencillos, robustos, están bien normalizados y se utilizan en todo el mundo. Estos métodos son lo suficientemente flexibles como para permitir la realización de pruebas de disolución para una variedad de medicamentos.

Aparato 2, paletas (Ver figura 3). Este aparato es el que indica la monografía de la FEUM para la realización de la prueba de disolución de amoxicilina cápsulas 500mg.

Consta de un baño de agua y seis unidades de prueba, donde cada una está constituida por:

- Un vaso cilíndrico de fondo semiesférico, con tapa.
- Un eje transmisor.
- Un regulador de velocidad de rotación.
- Una paleta.

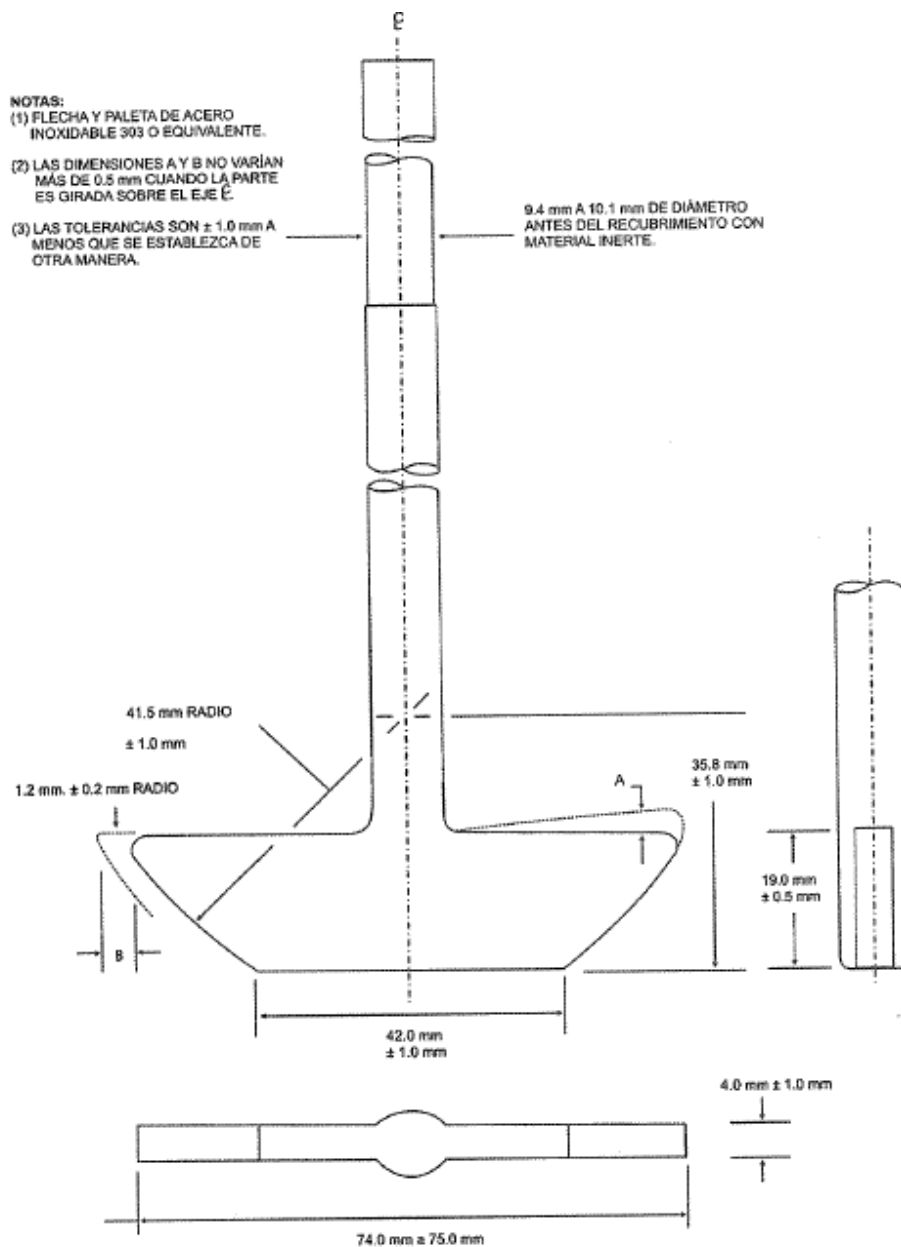


Figura 3: Aparato 2, paletas ³¹



2.8.2 Medio de disolución^{9, 31}

En lo posible, las pruebas de disolución se deberán realizar bajo condiciones fisiológicas. Esto permite la interpretación de los datos de disolución en relación al rendimiento in vivo del producto. Sin embargo, no hace falta una adherencia estricta al ambiente gastrointestinal en las pruebas de disolución rutinarias. Las condiciones de prueba deberán basarse en las características fisicoquímicas de la sustancia medicinal y las condiciones ambientales a las cuales podría estar expuesta la forma de dosificación tras la administración oral.

Por lo general, las formas de dosificación en cápsulas tienden a flotar durante las pruebas de disolución con el método de paleta. En tales casos, se recomienda utilizar varias vueltas de una hélice de alambre (sinker) alrededor de la cápsula.

2.8.3 Agitación³¹

Se recomienda que durante todo el estudio de disolución se deben mantener condiciones de agitación constantes y a baja velocidad (generalmente entre 25 rpm y 150 rpm, con una variación no mayor de $\pm 4,0$ por ciento) para permitir un poder de discriminación máximo y para detectar productos con un pobre rendimiento in vivo.

2.8.4 Temperatura³¹

La temperatura también está relacionada con condiciones fisiológicas, por ello se debe mantener en $37\pm 0.5^{\circ}\text{C}$, esta es la razón de la existencia del baño de agua, de esta manera será más fácil mantener la temperatura del medio en las que se encuentran las seis unidades de prueba.



2.9 Factores que afectan la disolución de un fármaco³²

2.9.1 Factores asociados a las propiedades fisicoquímicas del fármaco

2.9.1.1 Efecto de solubilidad

Algunos de los factores que afectan la solubilidad de un fármaco es su estado químico, específicamente si se trata de un polimorfo, un amorfo, un cristal, una sal, un hidrato, un ácido o un base; cada uno de los antes mencionados producen diferencias cuando son sometidos a un estudio de disolución, además de que también se ven afectados por las condiciones del medio de disolución.

2.9.1.2 Efecto de estabilidad

Se debe tener precaución de no promover las condiciones en las que el fármaco en estudio tienda a descomponerse, en este caso, es sabido que la amoxicilina sufre degradación en pH ácido, dicho en otras palabras, el anillo betalactámico se abre, lo que afecta la disolución y posteriormente la cuantificación del mismo, alterando de alguna manera los resultados del estudio.

2.9.1.3 Efecto del tamaño de partícula

Cuando se disminuye el tamaño de partícula, aumenta la superficie de contacto y con esto se incrementa la velocidad de disolución, aunque debe reconocerse que esto no garantiza un cambio proporcional o equivalente, ya que también se ven involucrados algunos otros factores como la solubilidad del fármaco.

2.9.2 Factores asociados con la formulación

Los excipientes se añaden a la formulación para dar ciertas propiedades funcionales al fármaco y a la forma farmacéutica. Algunas de estas propiedades son usadas para dar estabilidad, proteger al fármaco, disminuir irritación gástrica, controlar la velocidad y el sitio de absorción y de esta manera aumentar la biodisponibilidad.



En este rubro se puede incluir la naturaleza de los excipientes, sus propiedades fisicoquímicas, el tamaño de partícula de los mismos, así como la proporción de cada uno de los excipientes en la formulación.

2.9.2.1 Efecto de desintegrantes y diluyentes ^{31, 33}

El almidón es muy utilizado en formulaciones por varias razones; bajo costo, diferentes usos como diluyente, aglutinante y desintegrantes dependiendo de la proporción de este, en el caso de los medicamentos de liberación inmediata se espera que la desintegración sea rápida para que de esta manera el fármaco empiece a solubilizarse en el medio, y si la proporción de éste no es la adecuada, el proceso de disolución se vería comprometido.

2.9.2.2 Efecto de agentes aglutinantes

En general se ha observado que la granulación por vía húmeda aumenta la velocidad de disolución de fármacos escasamente solubles por medio de la adherencia de propiedades hidrófilas a la superficie de los gránulos.

2.9.2.3 Efecto del lubricante

Entre los lubricantes más empleados actualmente se encuentran los estearatos, que es un lubricante hidrófobo y tiende a retardar la disolución. Esto puede ser debido a la reducción de la interfase efectiva fármaco-disolvente, lo cual da como resultado una disminución de la capacidad de humidificación y de esta manera limita la desintegración.

2.9.3 Factores asociados con la forma farmacéutica³⁴

El estado de humidificación y calidad de la cápsula de gelatina dura puede afectar la velocidad de disolución, ya que si está muy seca, la cápsula podría absorber agua de manera más rápida, en comparación con una cápsula que aparentemente está más hidratada. También podría afectar la presencia de posibles sustancias auxiliares como plastificantes, colorantes, conservadores y humectantes.



Durante el proceso de fabricación pueden presentarse interacciones entre excipientes y fármaco, por lo tanto también se ve afectada la disolución del mismo.

2.9.4 Factores asociados con el aparato empleado para el estudio³¹

2.9.4.1 Agitación

El cambio de agitación puede generar cambios en la velocidad de disolución por la relación que existe en el grado de flujo, ya sea laminar o turbulento en el sistema; esto también depende de la forma y diseño del agitador.

2.9.4.2 Verticalidad de los vástagos

Una diferencia en la inclinación del elemento giratorio puede afectar directamente la velocidad de disolución, desde un 2 a un 25%.

2.9.4.3 Sitio de toma de muestra

El sitio en el que se toma la muestra es muy importante, ya que entre más cerca se tome del elemento giratorio y de la unidad que se esté evaluando, la concentración aumentara; por ello la FEUM propone que la toma de muestra se realice en un sitio central entre la superficie del medio de disolución y la parte superior del elemento giratorio, a no menos de 1 cm del vástago y de la pared del vaso.

2.9.4.4 Altura del elemento de agitación

Se fija una distancia entre el fondo interior del vaso y la parte inferior del elemento de agitación, para esto se utiliza esferas calibradas que proporciona el mismo proveedor del aparato. Es importante considerar este punto, ya que afecta directamente al flujo en el vaso alterando la velocidad de disolución.

2.9.4.5 Vibraciones

La presencia de vibración cerca del disolutor puede afectar el tipo de flujo dentro de cada unidad de estudio y por lo tanto afectaría la velocidad de disolución. Por



ello se sugiere que no se encuentren cerca equipos como campanas de extracción, centrifugas, placas de agitación, baños de ultrasonido, etc.

2.9.5 Factores asociados con las condiciones de prueba³⁵

2.9.5.1 Temperatura del medio

La solubilidad de un fármaco es dependiente de la temperatura, ya que ésta se ve beneficiada por el aumento de temperatura en el medio de disolución.

2.9.5.2 pH³⁶

El cambio en la velocidad de disolución depende de la naturaleza del fármaco o en su defecto de la estabilidad de este, por ello es que se debe monitorear el pH en el estudio, particularmente la amoxicilina trihidratada es más soluble en pH menores a 2 y mayores a 8. (Ver figura 5)

2.9.5.3 Volumen⁹

Se debe asegurar que el fármaco se encuentre en condiciones sink, esto es un volumen mayor de 5 a 10 veces de lo que se necesitaría para tener una solución saturada; y para evitar evaporación del medio, los vasos se deben mantener cerrados durante el tiempo que tarde el perfil.

2.9.5.4 Gases disueltos³¹

Los gases que se puedan encontrar en el medio de disolución pueden afectar de diferentes maneras:

- Cambiando el pH del medio.
- Cambiar el tipo de flujo por la presencia de burbujas.
- Alterar la interface fármaco-medio (superficie de contacto)



2.10 Fármaco de estudio; Amoxicilina

Las formas de dosificación sólidas para administración oral son ampliamente prescritas en la práctica clínica debido a que son prácticas, estables, económicas, y por lo general seguras. Pero pueden plantear problemas de biodisponibilidad relacionados con el proceso de absorción. La absorción del fármaco desde una forma de dosificación sólida después de la administración oral depende de la liberación de la sustancia farmacológica a partir de la forma farmacéutica, la disolución del fármaco en condiciones fisiológicas, y la permeabilidad a través del tracto gastrointestinal. Por esa razón, la importancia de los ensayos de disolución y perfil de disolución para el establecimiento de la equivalencia farmacéutica debe destacarse.¹⁵

La amoxicilina guarda parentesco clínico y farmacológico con la ampicilina; es un ácido estable, un fármaco semisintético con amplio espectro de actividad antibacteriana perteneciente a una clase de antibióticos llamados antibióticos β -lactámicos. La amoxicilina contiene un anillo β -lactámico como núcleo básico (Ver figura 4) y este anillo puede ser abierto en soluciones neutras o básicas que pueden resultar en una forma inactiva o también por la acción de enzimas llamadas β -lactamasas, las cuales son producidas por algunas bacterias que pueden tener una acción contra dicho anillo degradando así el antibiótico. Por lo tanto, los antibióticos penicilina necesita tener estructuras químicas diseñadas para aumentar su estabilidad en medio ácido y su resistencia a β -lactamasas. La amoxicilina es eficaz contra una amplia gama de infecciones causadas por una extensa variedad de bacterias Gram negativas y Gram positivas.³⁶

Ejemplos de éstas son:

Gram negativos: *H. influenzae*, *E. coli*, *P. mirabilis* y *N. gonorrhoeae*.

Gram positivos: *Streptococos* (incluyendo *Streptococcus faecalis*), *D. pneumoniae* y *estafilococos* no productores de penicilinasas.

Otros: *Proteus mirabilis*, *Salmonella*, *Shigella*.³⁷⁻⁴⁰

La amoxicilina es estable en medio ácido por lo que es adecuado para consumo oral. En comparación con la ampicilina su absorción es más rápida y completa. Los alimentos no interfieren con su absorción.

Propiedades fisicoquímicas:

La estructura química de la amoxicilina se observa en la figura 4, sin embargo las formulaciones a utilizar en el estudio contienen amoxicilina trihidratada, debido a que la amoxicilina es más estable en esta forma.

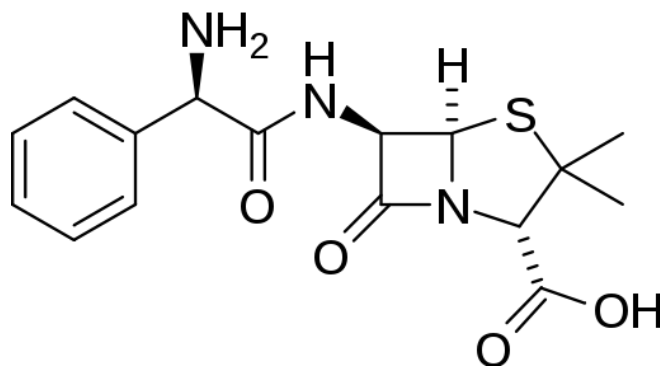


Figura 4: Estructura química de la amoxicilina.

Fórmula condensada: C₁₆H₁₉N₃O₅S

C₁₆H₁₉N₃O₅S . 3H₂O (Trihidrato de amoxicilina)

Estado físico: La amoxicilina es polvo de color blanco o casi blanco (El trihidrato de amoxicilina es de color blanco cristalino y amoxicilina sódica de color blanco o ligeramente rosado, ambas son muy higroscópicas) con ligero olor sulfuroso compatible con amortiguadores de citrato, fosfato y borato.³⁷

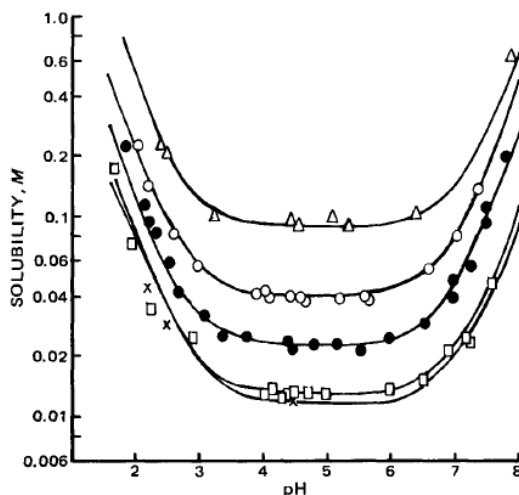


Figura 5: Relación de la solubilidad y el pH de la amoxicilina trihidratada.³⁷

Perfiles de solubilidad vs pH de amino penicilinas a 37°C y $\mu=0.5$. Los puntos son valores experimentales.

- Δ Ciclacilina anhidra
- Ampicilina anhidra
- Ampicilina trihidratada
- Amoxicilina trihidratada
- x Epilicina anhidra

Solubilidad en agua: La amoxicilina de sodio es muy soluble en agua, poco soluble en etanol anhidro, muy ligeramente soluble en acetona, mientras trihidrato de amoxicilina es ligeramente soluble en agua, muy ligeramente soluble en etanol (96%), prácticamente insoluble en aceites grasos.³⁷

Tsuji Et al en 1977 demostraron en su estudio que la solubilidad del trihidrato de amoxicilina varía dependiendo del pH del medio en el que se encuentre. Como se observa en la figura 5, la solubilidad de amoxicilina aumenta en pH menor a 3 y pH mayor a 7.⁴¹

pka: El trihidrato de amoxicilina posee tres pka: 2.67, 3.11 y 9.55⁴¹

La amoxicilina es inestable y puede presentar degradación en condiciones de humedad, calentamiento y luz;⁴² además muestra una estabilidad dependiente del pH.³⁷

El fármaco de estudio está descrito dentro de la clasificación biofarmacéutica como clase I.¹⁶

En el Cuadro Básico de Medicamentos del Instituto Mexicano del Seguro Social en la última actualización en Agosto del 2015 la amoxicilina se encuentra clasificada dentro del Grupo 6: Enfermedades Infecciosas y Parasitarias está en las presentaciones:

Suspensión oral. Cada frasco con polvo contiene: amoxicilina trihidratada equivalente a 7.5 g de amoxicilina. Envase con polvo para 75 mL (500 mg/5 mL).

Cápsula. Cada cápsula contiene: Amoxicilina trihidratada equivalente a 500 mg de amoxicilina. Envase con 12 cápsulas. Envase con 15 cápsulas.⁴³

En el mercado se pueden encontrar varias marcas del medicamento en cuestión, algunas de ellas se observan en la Tabla 1.

Tabla 1: Precio de algunas marcas de amoxicilina cápsulas 500mg comercializadas en México.

Marca	Fabricante	Precio*
Penamox(referencia)	Sanfer	\$160.00
Amoxil	GlaxoSmithKline	\$95.00
Amobay	Bayer	\$108.00
Amoxicilina	Lab. la Hormona	\$30.00
Dimopen	Brulagsa	\$30.00
Doxamil	QUIFA	-
Gimalxina	Collins	\$52.00
Brenoxil	Tecnofarma	\$101.00
Amoxicilina	AMSA	\$30.00
Vizimox	Victory	\$125.00

*Precio vigente al 19 de octubre del 2015, CDMX.



3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El auge que han tenido los medicamentos genéricos se puede explicar por las ventajas que representan: son medicamentos con un menor costo ya que solo requieren documentar de forma completa los procesos de manufactura, aspectos generales sobre el equipo y personal, un listado de ingredientes activos, excipientes y demás aspectos que avalen la calidad del producto a diferencia de cuando se realiza toda la investigación de un medicamento de referencia.^{15, 16}

La Comisión Federal de Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) es la institución que respaldada por Secretaría de Salud a través de la Ley General de Salud, marca los lineamientos para poder otorgar el registro a los medicamentos con la finalidad de asegurar la calidad, seguridad, eficacia e intercambiabilidad de cualquier medicamento, incluyendo los antibióticos.²

Según los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y de los peritos en el tema, los factores que han contribuido de forma importante al desarrollo de la resistencia microbiana son:

- La prescripción de antibióticos por personas no calificadas para recetar (en México la Ley General de Salud autoriza a: médicos, homeópatas, médico veterinarios en su ámbito laboral, cirujanos dentistas y en algunos casos enfermeros la prescripción de medicamentos).
- La prescripción indiscriminada o excesiva por profesionales calificados para recetar.
- La utilización exagerada o errónea de antibióticos en los hospitales.
- La automedicación y percepción errónea por parte de pacientes mal informados
- El incumplimiento por los pacientes de los regímenes o las dosis recetadas.
- La propaganda y promoción inadecuadas o engañosas.
- La venta de antibióticos en un mercado paralelo no autorizado.



- La falta de legislación que regule el uso de los antibióticos y obligue a cumplir las normas vigentes respectivas.

No obstante, los criterios anteriores no marcan la inequivalencia *in vitro* de los antibióticos como un factor que contribuya a la resistencia microbiana, existen algunas evidencias que indican lo contrario.⁴⁴ Dos de éstas son:

Kassaye et al., en 2013, compararon ocho marcas de medicamento de amoxicilina contra el de referencia y se concluyó que la mayoría de las marcas genéricas de cápsulas de amoxicilina (62,5%) no son intercambiables con la marca de referencia.¹⁵

Gallelli et al., en 2013, evaluaron a través de casos clínicos el fracaso terapéutico de los tratamientos con antibiótico (levofloxacino) debido al uso del medicamento genérico y señalan la importancia de evaluar la respuesta de los pacientes al tratamiento utilizando medicamentos genéricos a través del uso de sistemas de farmacovigilancia, que puedan ayudar a identificar la falta de eficacia durante el tratamiento con formulaciones genéricas.⁶

La amoxicilina es el antibiótico de elección para infecciones bacterianas susceptibles, por ello diversos laboratorios se dieron a la tarea de elaborar genéricos tras el vencimiento de la patente, además de demostrar la intercambiabilidad de este para obtener el registro sanitario.

Pero ante la evidencia de posible inequivalencia en antibióticos, este estudio plantea la comparación de perfiles de disolución *in vitro* de diferentes marcas genéricas de cápsulas de amoxicilina disponibles en el mercado mexicano con respecto a su producto de referencia, con el fin de descartar que exista una inadecuada calidad farmacéutica de cápsulas de amoxicilina la cual puede contribuir como factor a la resistencia microbiana de este antibiótico.



4. HIPÓTESIS

Los medicamentos genéricos de amoxicilina que tienen la misma forma farmacéutica, igual concentración, cumplen con los lineamientos requeridos por la normatividad para su fabricación y cumplen con los requisitos para obtener su registro sanitario, son equivalentes terapéuticos respecto a su producto de referencia y es reflejado por una similitud entre sus respectivos perfiles de disolución.

5. OBJETIVOS

General

Evidenciar la equivalencia de calidad de 3 marcas genéricas de amoxicilina cápsulas por estudios de disolución in vitro.

Específicos

- Determinar el cumplimiento de las especificaciones farmacopeicas de los lotes de amoxicilina cápsulas a estudiar.
- Evidenciar la confiabilidad de método analítico para la cuantificación de amoxicilina en el estudio de disolución in vitro conforme a la normatividad vigente
- Obtener los perfiles de disolución in vitro de los lotes de amoxicilina cápsulas a estudiar, conforme a la normatividad vigente.
- Evaluar conforme a parámetros dependientes o no dependientes de cinética la equivalencia in vitro del proceso de disolución de lotes de amoxicilina cápsulas a estudiar.

6. PARTE EXPERIMENTAL

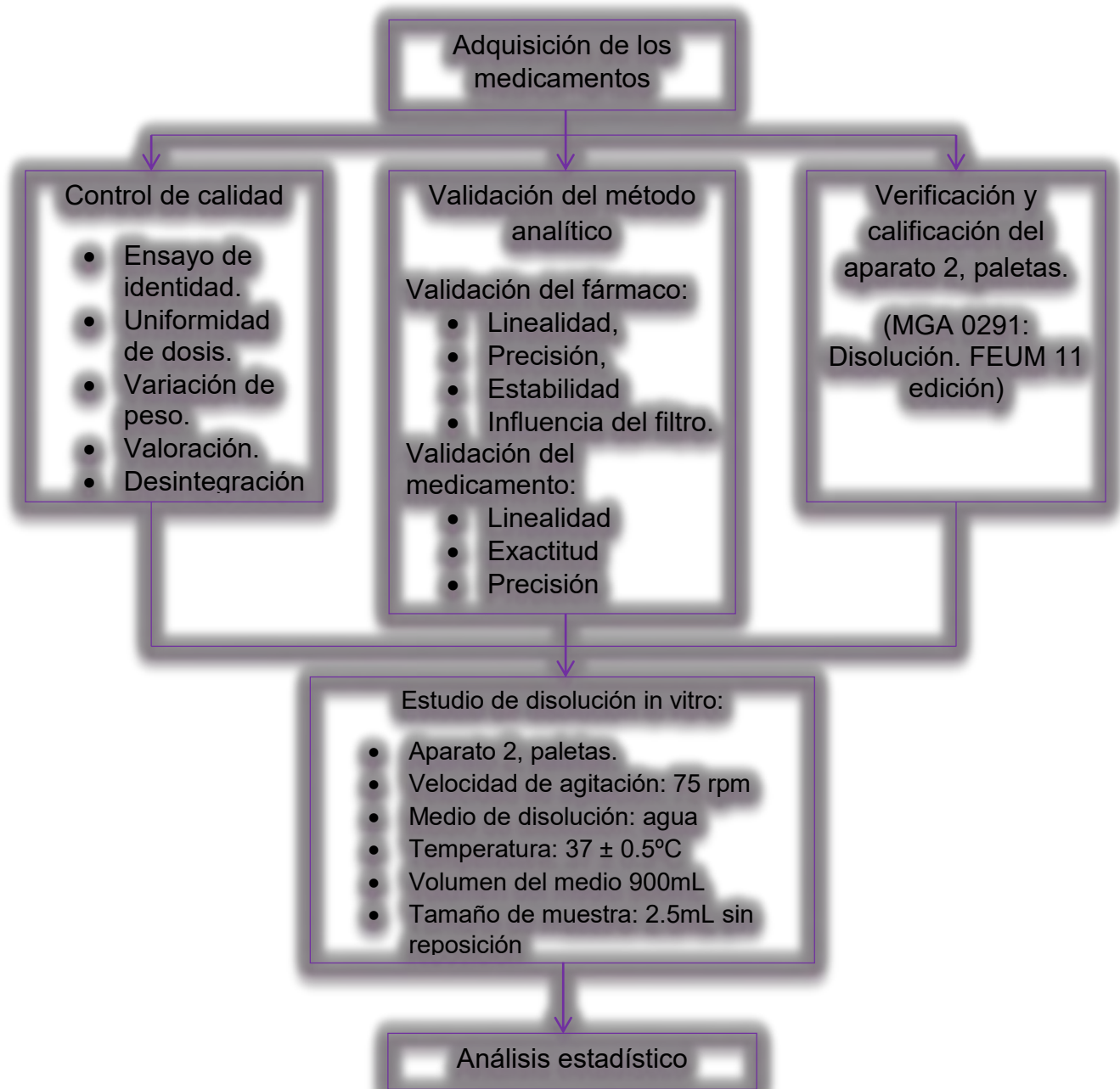


Figura 6: Diagrama de flujo de la metodología.



6.1 Material

- ✓ Celda de cuarzo de 1cm
- ✓ Embudo de vidrio tallo corto
- ✓ Espátula de acero inoxidable
- ✓ Espátula de mango de madera
- ✓ Gradilla
- ✓ Jeringas de 3mL
- ✓ Matraz aforado de 5mL
- ✓ Matraz aforado de 10mL
- ✓ Matraz aforado de 100mL
- ✓ Matraz Erlenmeyer de 4L
- ✓ Matraz Erlenmeyer de 6L
- ✓ Micropipeta eppendorf 100-1000 μ L
- ✓ Puntas para micropipeta
- ✓ Papel filtro Whatman 541
- ✓ Piseta
- ✓ Pipeta de transferencia 1mL
- ✓ Probeta de 2L
- ✓ Sinker
- ✓ Tubos de ensayo 13x100
- ✓ Vasos de precipitado de 250mL
- ✓ Vasos de precipitado de 1L
- ✓ Vaso de precipitado de 2L

6.2 Equipos

- ✓ Baño de ultrasonido Bandelin Sonorex Super Modelo: RK 1050 CH
- ✓ Disolutor Varian 705 DS
- ✓ Desintegrador Modelo: BJ2



- ✓ Parrilla de calentamiento y agitación Thermo scientific cimarec Modelo: SP131325Q
- ✓ Estufa MAPSA Modelo: HDP- 334

6.3 Instrumentos

- ✓ Balanza analítica Mettler Toledo Modelo: ME204
- ✓ Espectrofotómetro PerkinEimer Modelo: Lamda XLS+
- ✓ Termómetro -10 a 150°C

6.4 Reactivos

- ✓ Metanol, Meyer Lote: B1115628
- ✓ Cloroformo, JT Baker Lote: M42C59
- ✓ Piridina, Reproquifin Lote: 19517-C
- ✓ Ninhidrina, Meyer Lote: H1008938
- ✓ Ácido clorhídrico, Meyer Lote: COS13211-0
- ✓ Agua destilada
- ✓ Sustancia de referencia: amoxicilina trihidratada; Lote: 71029

6.5 Medicamentos de estudio

Fueron seleccionados para el estudio 2 lotes diferentes de 3 marcas genéricas de amoxicilina cápsulas de 500 mg y 2 lotes diferentes de amoxicilina cápsulas de 500 mg producto de referencia. Todas ellas adquiridas en diversas farmacias en el área metropolitana de la Ciudad de México, con caducidad vigente en el lapso que se llevó a cabo el estudio y no menor a 1 año. En la tabla 2 se observa el número de lote de los medicamentos a usados.

Tabla 2: Medicamentos usados en el estudio.

Cápsulas de amoxicilina 500 mg			Medicamento de referencia
Medicamentos Genéricos			
Genérico A	Genérico B	Genérico C	
Lote Q025071	Lote 15240261	Lote 142016	Lote 043GQ239B
Lote Q075423	Lote 15240437	Lote 142039	Lote 043GQ255B

6.6 Control de calidad ³¹

Los siguientes parámetros físico- químicos y farmacéuticos, se realizaron a todas las formulaciones de amoxicilina en estudio. La metodología para la realización de cada uno de ellos fue conforme a los lineamientos descritos en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 11a edición.

6.6.1 Ensayo de identidad. MGA 0241

Soporte. Gel de sílice.

Fase Móvil. Metanol, cloroformo, agua y piridina (90:80:30:10)

Revelador. Se preparó una solución de ninhidrina en alcohol, que contenía aproximadamente 3.0 mg/mL de ninhidrina.

Preparación de la referencia. Se preparó una solución con una concentración de 4 mg/mL de la SRef-FEUM de amoxicilina trihidratada con ácido clorhídrico 0.1N.

Preparación de la muestra. Se pesaron 20 cápsulas, se calculó el contenido neto promedio y se mezclaron los contenidos. Posteriormente se prepararon soluciones muestra de 4 mg/mL de amoxicilina trihidratada con ácido clorhídrico 0.1N.

Las muestras de medicamento de referencia y prueba se aplicaron en las placas con capilares en carriles separados, se depositaron en las cámaras y se dejaron desarrollar hasta $\frac{3}{4}$ partes arriba de la línea de aplicación. Se retiraron las placas,



se marcó el frente de la fase móvil y se rocío con el revelador, se dejó secar a una temperatura menor de 100°C durante 10 minutos.

Especificación: La mancha principal obtenida en el cromatograma con la preparación de la muestra corresponde en tamaño, color y R_f con la mancha obtenida en el cromatograma con la preparación de referencia.

6.6.2 Uniformidad de dosis. MGA 0299

Se pesaron con exactitud 10 unidades individualmente para obtener el peso bruto, se identificó cada unidad, se vació el contenido de cada cápsula y se pesó con exactitud cada cápsula vacía. Se calculó el peso neto individual por diferencia del peso bruto menos el peso de las cápsulas vacías y se relacionó el resultado de la valoración del principio activo obtenido.

Especificación: Contienen no menos del 90% y no más del 120% de lo declarado en el marbete.

6.6.3 Variación de peso.

Se pesaron con exactitud 20 cápsulas y por diferencia se obtuvo el peso neto del contenido de la cápsula, de estos pesos se obtuvo un promedio, desviación estándar y coeficiente de variación.

6.6.4 Valoración. MGA 0101

Preparación de la referencia: se preparó una solución de la S_{Ref}-FEUM de amoxicilina trihidratada en agua destilada, que contenga 200 µg/mL de amoxicilina.

Preparación de la muestra. Se pesaron no menos de 20 cápsulas, se calculó su contenido neto promedio y se mezclaron los contenidos. Se pesó una cantidad de la mezcla equivalente a 100 mg de amoxicilina y se pasó a un matraz volumétrico de 100mL, se disolvió (para lograr la completa disolución se sonó durante 30 minutos) y llevó al aforo con agua destilada. Se filtró un volumen de esta solución



y se pasó 1mL del filtrado a un matraz de 5mL, se aforó con agua destilada. Se determinó la absorbancia a una longitud de onda de 272 nm, usando celdas de 1cm; tanto de la referencia como del producto.

Especificación: Contienen no menos del 90% y no más del 120% de lo declarado en el marbete.

6.6.5 Desintegración. MGA 0261

El vaso del desintegrador se llenó de agua hasta que los tubos se cubrieran completamente, antes de colocar las unidades se verificó la temperatura $37 \pm 2^{\circ}\text{C}$. Se depositó una unidad en cuatro de los tubos de la canastilla y se colocó un disco, se puso el aparato en operación y se contabilizó el tiempo en el que se disgregó la cápsula.

Especificación: La desintegración completa se define como la condición en la que sólo quedan sobre la malla del aparato, fragmentos insolubles de gelatina de la cápsula o bien una masa suave sin núcleo palpable.

6.7 Validación del Método Analítico⁴⁵

Este se realizó siguiendo lo establecido para el mismo en la Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-2013.

Preparación de la solución stock de amoxicilina trihidratada.

Pesar con exactitud 28.70 mg de amoxicilina trihidratada, colocar en un matraz de 25mL y llevar al aforo con agua destilada. Esta solución tiene aproximadamente 1000 $\mu\text{g}/\text{mL}$.

6.7.1 Validación con el fármaco

6.7.1.1 Linealidad

A partir de la disolución anterior se preparó una curva, por duplicado, con 7 niveles de concentración como se muestra en la tabla 3.

Tabla 3: Linealidad con el fármaco.

# de nivel	Volumen de la solución stock (mL)	Concentración ($\mu\text{g/mL}$)
1	0.250	50
2	0.500	100
3	0.750	150
4	1.000	200
5	1.250	250
6	1.500	300
7	1.750	350

*Todas las diluciones se realizaron con un volumen final de 5mL.

Con los datos obtenidos de 2 curvas, usando regresión lineal, se calculó el coeficiente de correlación (r) y el error relativo debido a la regresión (S_{xy}).

Criterio de aceptación: $r \geq 0.99$; error relativo debido a la regresión no mayor al 2%.

6.7.1.2 Precisión

Con los datos de linealidad se calculó el CV (%) del factor de respuesta, dividiendo la respuesta, en este caso la absorbancia entre la concentración, después se determinaron los desviaciones y los coeficientes de variación.

Criterio de aceptación: CV (%) del factor de respuesta no mayor al 2%.

6.7.1.3 Estabilidad de la muestra

Se determinaron las condiciones de tiempo (0, 24, 48h) en las que el analito permaneció estable. Tres concentraciones 50, 200 y 350 ppm propuestas se sometieron a prueba, las muestras se leyeron a diferentes tiempos (0, 24 y 48 horas), todas resguardadas a temperatura ambiente y protegidas de la luz.

Con estos datos se obtuvieron las diferencias absolutas del porcentaje cuantificado.



Criterio de aceptación: La diferencia absoluta del promedio del porcentaje cuantificado en el análisis inicial y final debe ser menor o igual a 3%.

6.7.1.4 Influencia del filtro

Se prepararon 6 muestras con concentraciones de 50, 100, 150, 200, 250 y 300 ppm; se realizaron lecturas (longitud de onda 272 nm) antes y después de filtrar, usando papel filtro Whatman 541. Con estos datos se calculó la diferencia absoluta entre el promedio de las muestras filtradas y sin filtrar.

Criterio de aceptación: La diferencia absoluta entre el promedio de los datos de las seis muestras de solución filtrada y sin filtrar debe ser igual o menor al 2%.

6.7.2 Validación con el medicamento.

Para la validación con el medicamento se optó por la realización de una mezcla de los polvos contenidos en las cápsulas en las distintas formulaciones. Para hacer la mezcla se pesó lo equivalente a 100 mg de Amoxicilina trihidratada de cada uno de los medicamentos y posteriormente se mezclaron manualmente por 15 minutos, se calculó el promedio de las cantidades equivalentes de cada medicamento, el cual fue de 117.9 mg. Se pesó esta cantidad de polvo y se aforó a 100 mL, esta solución madre tiene una concentración aproximada de 1000 µg/mL.

6.7.2.1 Linealidad

Se preparó una curva, por triplicado, con 7 niveles de concentración como se muestra en la tabla 4.

Tabla 4: Linealidad con el medicamento.

# de nivel	Volumen de la solución madre (mL)	Concentración ($\mu\text{g/mL}$)
1	0.000	50
2	0.250	100
3	0.500	150
4	0.750	200
5	1.000	250
6	1.250	300
7	1.500	350

*Las curvas se realizaron con adición de estándar. 0.250mL.

*Todas las diluciones se realizaron con un volumen final de 5mL.

Criterio de aceptación: Coeficiente de regresión ≥ 0.99 y un error relativo debido a la regresión $\leq 3\%$

6.7.2.2 Exactitud

Calcular el promedio del porcentaje de la recuperación de los datos de linealidad

Criterio de aceptación: El porcentaje de recuperación no debe variar en más del 3% con respecto a la cantidad nominal en cada punto.

6.7.2.3 Precisión

6.7.2.3.1 Repetibilidad

Con los datos de exactitud del método, se calcularon los CV (%) del porcentaje cuantificado.

Criterio de aceptación: CV (%) debe ser menor o igual al 3%

6.7.2.3.2 Reproducibilidad

Se evaluó el efecto de dos analistas en la precisión del método, preparando curvas con 7 niveles de concentración por triplicado (Las concentraciones empleadas fueron las mismas que las de linealidad con el medicamento en la tabla 4 y se calculó el porcentaje cuantificado).



Criterio de aceptación: El CV (%) global, del porcentaje cuantificado, debe ser menor o igual al 3%.

6.7.2.4 Selectividad

Se demostró la selectividad del método para el fármaco ante otros componentes de la muestra, como lo son los excipientes. Esto se realizó con la preparación de 2 curvas con 7 niveles de concentración, la primera curva fue preparada con SRef-FEUM de amoxicilina trihidratada (Tabla 3) y la segunda curva se realizó con la mezcla de medicamentos más SRef-FEUM de amoxicilina trihidratada (Tabla 4), se observó el espectrograma correspondiente a cada una.

Criterio de aceptación: Cualquier interferencia no debe producir un error mayor al aceptado en precisión y exactitud.

6.9 Verificación y calificación del aparato 2. ³¹

Se consideraron puntos generales para calificar al aparato 2, paletas:

- Nivelación de la placa de los vasos.
- Verticalidad de los vástagos.
- Verticalidad del vaso.
- Altura del elemento de agitación.
- Centrado del vástago.
- Velocidad de rotación.

Se siguió el MGA 0291: Disolución para la verificación y calificación del aparato 2.

6.10 Estudio de disolución in vitro

El perfil de disolución para todas las formulaciones de amoxicilina cápsulas de 500 mg, se obtuvieron conforme a lo referido en la Farmacopea de los Estados Unidos mexicanos 11^a edición.



6.10.1 Condiciones para el estudio de disolución.

Aparato: Aparato 2 (Paleta); usando sinker.

Velocidad de agitación: 75 rpm

Medio de disolución: Agua

Temperatura del medio de disolución: 37 ± 0.5 °C

Volumen de medio de disolución: 900 mL.

Tamaño de muestra: 2.5 mL.

Tiempos de muestreo: 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60 y 75 minutos.

6.10.2 Desgasificación del medio de disolución.

El agua se llevó a ebullición durante 30 minutos y se promovió el enfriamiento con agua helada hasta llegar a una temperatura de 40 °C.

6.10.3 Metodología

- 1) El medio de disolución se empleó inmediatamente después de desgasificar y enfriar, se agregó a cada vaso 900mL resbalando por las paredes para evitar burbujas.
- 2) Se monitoreo la temperatura de los seis vasos hasta que llegara a una temperatura de 37 ± 0.5 °C.
- 3) Se monitoreaba el pH de los vasos con tiras y se iniciaba la agitación
- 4) Se depositaba una cápsula dentro de en sinker en cada vaso.
- 5) El tiempo se empezó a contar desde que la cápsula llegaba al fondo del vaso.
- 6) Con ayuda de una cánula y una jeringa de 3mL se tomaban las muestras en los tiempos de muestreo ya mencionados anteriormente.
- 7) Se filtró cada una de las muestras recolectadas y se realizaron diluciones 1/5.



- 8) Todas las muestras se leían con espectrofotómetro UV a 272 nm con celda de cuarzo de 1cm usando como blanco agua destilada desgasificada.

6.11 Análisis estadístico.

Para las pruebas, uniformidad de dosis, variación de peso, desintegración, tiempo de disolución y valoración se realizó una estadística descriptiva reportando la media y su desviación estándar.

Para los datos obtenidos de los perfiles se calculó ED%, TMD, f2, para determinar si los medicamentos genéricos son equivalentes al medicamento de referencia.

7. RESULTADOS

7.1 Control de Calidad

7.1.1 Variación de masa

En la tabla 5 se pueden apreciar los resultados de las diferentes formulaciones para la prueba de variación de masa.

Tabla 5: Variación de masa de las formulaciones de amoxicilina cápsulas 500mg.

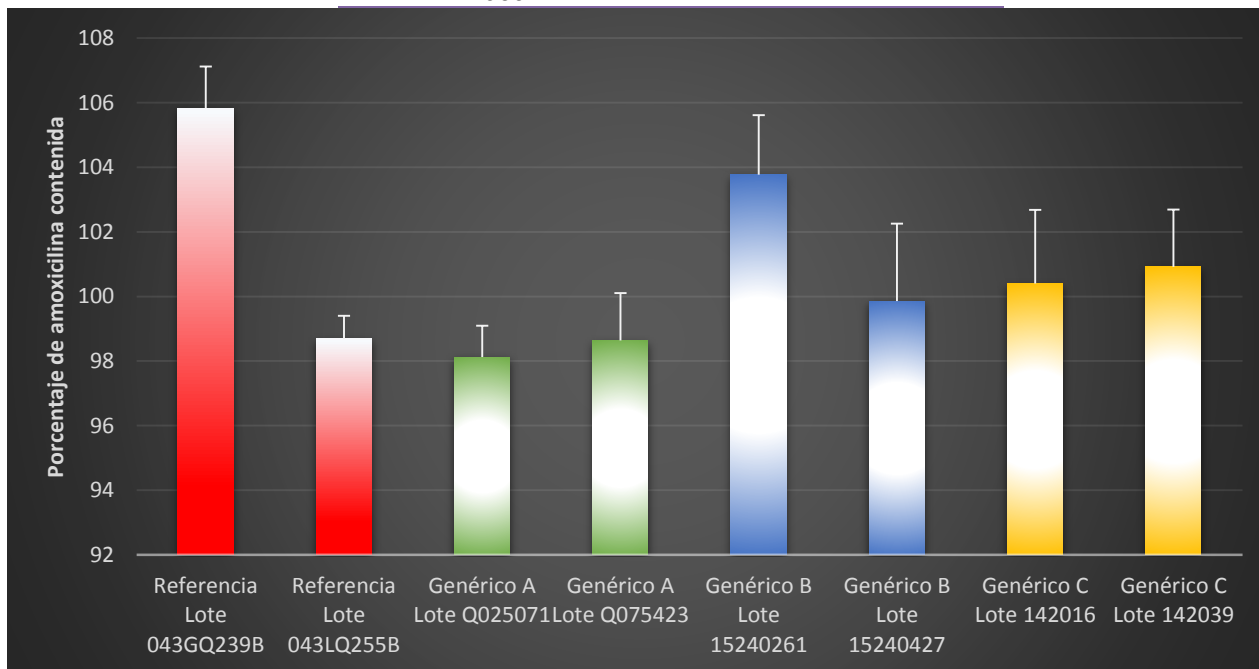
Medicamento/ Lote	Promedio de peso (mg)	Desviación estándar	CV (%)
Referencia Lote 043GQ239B	592.7200	13.4916	2.2762
Referencia Lote 043LQ255B	581.0600	11.9381	2.0545
Genérico A Lote Q025071	581.6400	8.7449	1.5035
Genérico A Lote Q075423	577.9550	4.2665	0.7382
Genérico B Lote 15240261	592.1050	8.0234	1.3551
Genérico B Lote 15240427	594.8550	13.1262	2.2066
Genérico C Lote 142016	598.7200	13.1101	2.1897
Genérico C Lote 142039	598.2400	9.9710	1.6667

7.1.2 Valoración

El porcentaje contenido de amoxicilina promedio de 3 muestras analizadas por marca y lote de medicamento, además del coeficiente de variación se muestran en la tabla 6 y en la gráfica 1 se muestran los promedios antes mencionados y sus respectivas desviaciones.

Tabla 6: Porcentaje de principio activo promedio de amoxicilina en los medicamentos de prueba y el de referencia.

Medicamento/ Lote	Promedio (%)	CV (%)
Referencia Lote 043GQ239B	105.8315	1.2210
Referencia Lote 043LQ255B	98.6887	0.7263
Genérico A Lote Q025071	98.1227	0.9899
Genérico A Lote Q075423	98.6408	1.4817
Genérico B Lote 15240261	103.7673	1.7833
Genérico B Lote 15240427	99.8611	2.3985
Genérico C Lote 142016	100.4051	2.2621
Genérico C Lote 142039	100.9172	1.7548



Gráfica 1: Porcentaje promedio de amoxicilina cápsulas en las diferentes formulaciones

Dictamen: CONFORME

7.1.3 Uniformidad de dosis

La uniformidad de dosis de los medicamentos de prueba y el de referencia se muestran en las tablas 7- 10. En la gráfica 2 se observan los porcentajes promedio de los mismos.

Tabla 7: Uniformidad de dosis Medicamento de Referencia.

Referencia Lote 043GQ239B			Referencia Lote 043LQ255B		
# de cápsula	% de Amoxicilina	Cantidad de amoxicilina (mg)	# de cápsula	% de Amoxicilina	Cantidad de amoxicilina (mg)
1	107.6134	538.0672	1	101.5659	507.8293
2	105.7922	528.9610	2	100.4109	502.0546
3	108.0955	540.4776	3	100.2751	501.3752
4	103.8281	519.1406	4	102.2113	511.0563
5	104.1852	520.9262	5	99.8504	499.2522
6	100.2035	501.0176	6	100.6317	503.1586
7	106.3993	531.9964	7	98.8654	494.3268
8	102.7747	513.8734	8	96.7084	483.5418
9	109.0954	545.4771	9	99.5957	497.9784
10	102.6140	513.0699	10	95.1288	475.6441
Promedio	105.0601	525.3007	Promedio	99.5243	497.6217
CV (%)	1.2210		CV (%)	0.7263	

Tabla 8: Uniformidad de dosis Medicamento Genérico A.

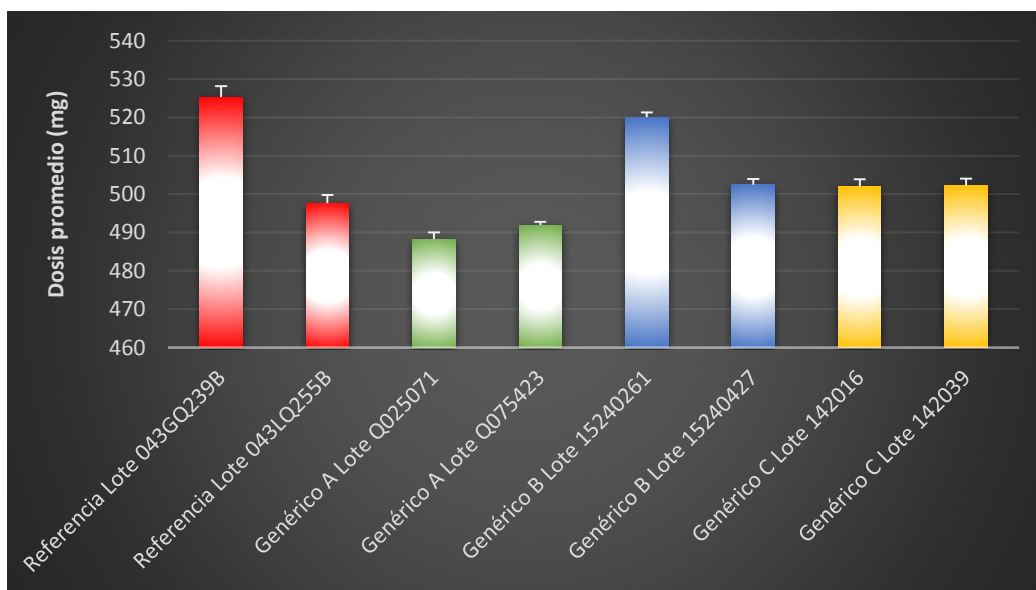
Genérico A Lote Q025071			Genérico A Lote Q075423		
# de cápsula	% de Amoxicilina	Cantidad de amoxicilina (mg)	# de cápsula	% de Amoxicilina	Cantidad de amoxicilina (mg)
1	96.7158	483.5789	1	97.5391	487.6955
2	93.5273	467.6367	2	98.4095	492.0477
3	97.3737	486.8686	3	98.5119	492.5597
4	98.9426	494.7131	4	97.8292	489.1462
5	99.5331	497.6654	5	97.8292	489.1462
6	99.5162	497.5810	6	99.6213	498.1065
7	97.0363	485.1816	7	98.8533	494.2664
8	98.1497	490.7487	8	97.0612	485.3061
9	97.8798	489.3991	9	98.7850	493.9251
10	97.8967	489.4834	10	99.5018	497.5092
Promedio	97.6571	488.2856	Promedio	98.3942	491.9709
CV (%)	0.9899		CV (%)	1.4817	

Tabla 9: Uniformidad de dosis Medicamento Genérico B.

Genérico B Lote 15240261			Genérico B Lote 15240427		
# de cápsula	% de Amoxicilina	Cantidad de amoxicilina (mg)	# de cápsula	% de Amoxicilina	Cantidad de amoxicilina (mg)
1	103.5562	517.7808	1	100.9935	504.9673
2	103.8891	519.4457	2	99.9694	499.8471
3	106.1849	530.9247	3	98.2907	491.4534
4	103.8716	519.3581	4	101.5642	507.8212
5	102.7675	513.8377	5	101.6146	508.0730
6	103.3634	516.8170	6	99.5665	497.8326
7	103.0129	515.0644	7	100.4730	502.3652
8	105.8520	529.2598	8	98.9286	494.6430
9	104.9932	524.9662	9	100.0534	500.2668
10	102.5572	512.7862	10	103.5116	517.5579
Promedio	104.0048	520.0241	Promedio	100.4965	502.4827
CV (%)	1.7833		CV (%)	2.3985	

Tabla 10: Uniformidad de dosis Medicamento Genérico C.

Genérico C Lote 142016			Genérico C Lote 142039		
# de cápsula	% de Amoxicilina	Cantidad de amoxicilina (mg)	# de cápsula	% de Amoxicilina	Cantidad de amoxicilina (mg)
1	99.4458	497.2292	1	100.4549	502.2747
2	97.6011	488.0057	2	99.7633	498.8166
3	102.0284	510.1421	3	98.7849	493.9245
4	102.2632	511.3160	4	99.8814	499.4070
5	102.0620	510.3098	5	98.6162	493.0811
6	99.0098	495.0491	6	102.8672	514.3360
7	98.8421	494.2106	7	101.5852	507.9258
8	99.5297	497.6485	8	100.6236	503.1181
9	103.1520	515.7600	9	97.9752	489.8760
10	100.2173	501.0863	10	103.8119	519.0594
Promedio	100.4151	502.0757	Promedio	100.4364	502.1819
CV (%)	2.2621		CV (%)	1.7548	



Gráfica 2: Uniformidad de dosis promedio de las distintas formulaciones.

Dictamen: CONFORME

7.1.4 Ensayo de identidad

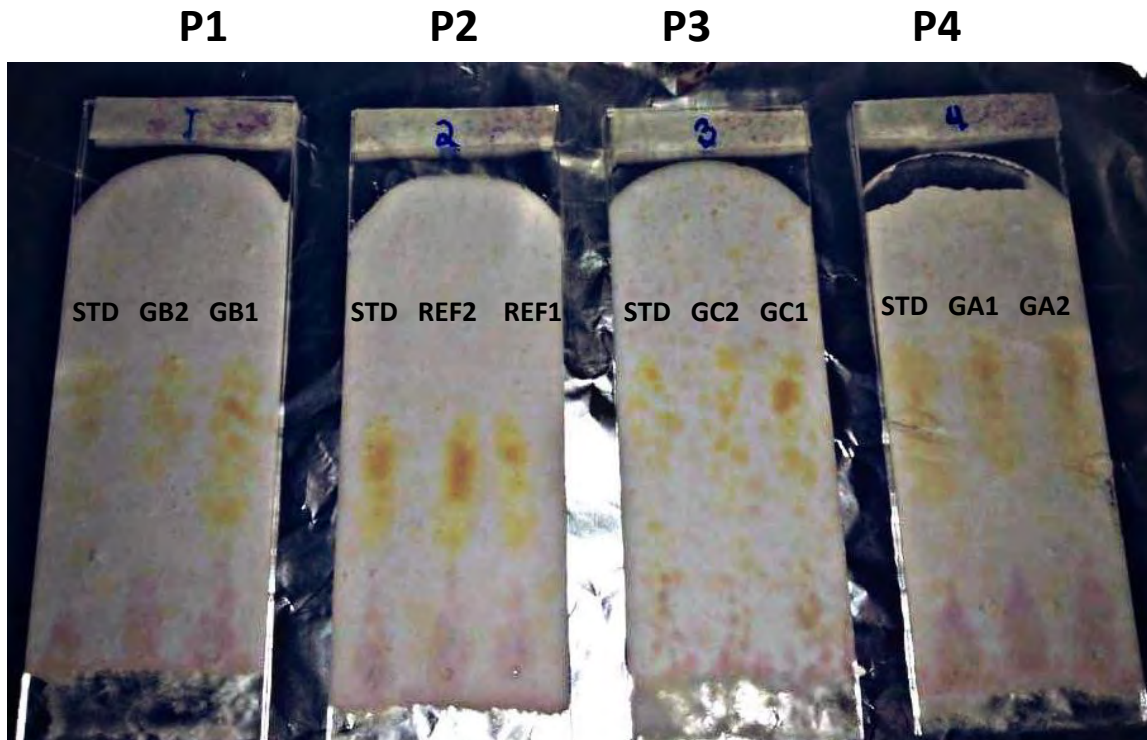
Como fase móvil se utilizó metanol: cloroformo: agua: piridina en proporción 90:80:30:10, esta última reemplazo al amoniaco el cual venia indicado en la FEUM 11 ed. ya que las muestras no podían revelarse, por lo que se supuso que no estaban eluyendo. En la figura 7 se muestra la elución de las muestras en las placas de gel de sílice y en la tabla 11 se concentran los Rf de todas las formulaciones, así como del estándar de amoxicilina trihidratada calculados con la siguiente fórmula:

$R_f = \text{Distancia recorrida por el compuesto} / \text{Distancia recorrida por el eluyente}$.

Tabla 11: Valores de Rf.

	Muestra	Rf
Placa 1	STD	0.7400
	GB2	0.7200
	GB1	0.7200
Placa 2	STD	0.6383
	REF2	0.5957
	REF1	0.6383
Placa 3	STD	0.7200
	GC2	0.8000
	GC1	0.8200
Placa 4	STD	0.8077
	GA1	0.7885
	GA2	0.7692

Figura 7: Placas de gel de sílice de muestras de los medicamentos utilizados comparados con el estándar de amoxicilina trihidratada.



STD: Estándar amoxicilina trihidratada

GB2: Genérico B Lote 15240427	REF2: Referencia Lote 043LQ255B	GC2: Genérico C Lote 142039	GA1: Genérico A Lote Q025071
GB1: Genérico B Lote 15240261	REF1: Referencia Lote 043GQ239B	GC1: Genérico C Lote 142016	GA2: Genérico A Lote Q075423

Dictamen: CONFORME



7.1.5 Desintegración

Los resultados de la prueba de desintegración para las cuatro formulaciones se encuentran en la tabla 12.

Tabla 12: Tiempo de desintegración de los medicamentos genéricos y el Medicamento de referencia, amoxicilina cápsulas 500mg.

Medicamento/ Lote	Tiempo de desintegración (minutos)
Referencia Lote 043GQ239B	03:21
Referencia Lote 043LQ255B	02:49
Genérico A Lote Q025071	03:35
Genérico A Lote Q075423	03:35
Genérico B Lote 15240261	03:12
Genérico B Lote 15240427	03:12
Genérico C Lote 142016	05:00
Genérico C Lote 142039	05:00

Dictamen: CONFORME

7.2 Validación del Método analítico para perfiles de disolución.

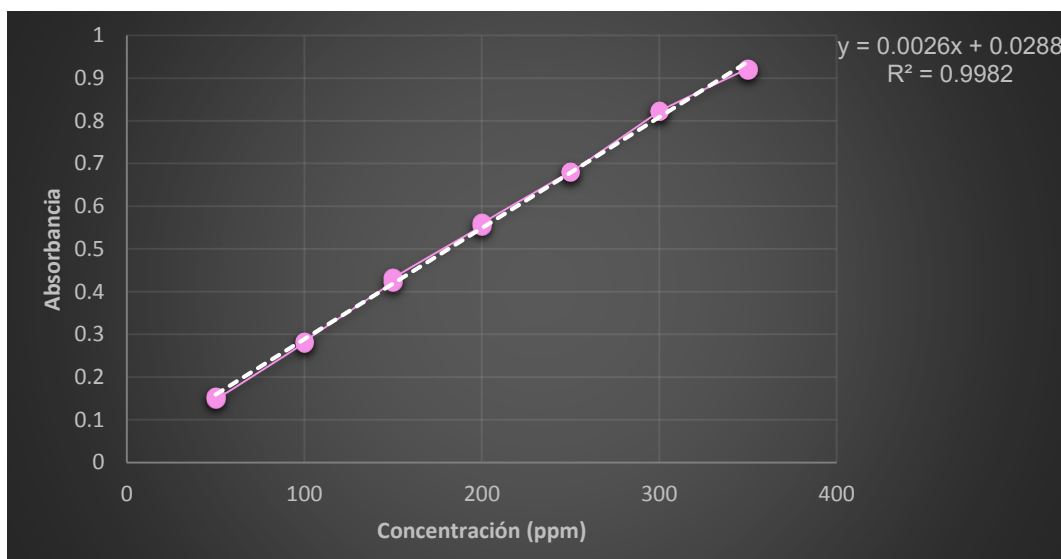
7.2.1 Parámetros de validación con el fármaco

7.2.1.1 Linealidad con el fármaco

La tabla 13 muestra las absorbancias obtenidas en el rango de concentración de 50 a 350 ppm, el coeficiente de correlación (r), y el error relativo debido a la regresión ($S_{y/x}$), en tanto la Gráfica 3 es la representación de estos datos.

Tabla 13: Linealidad con el fármaco.

Concentración (ppm)	Absorbancia
50	0.155
50	0.148
100	0.280
100	0.284
150	0.423
150	0.432
200	0.554
200	0.560
250	0.681
250	0.679
300	0.822
300	0.823
350	0.922
350	0.918
r	0.9990
$S_{y/x}$	0.0118



Gráfica 3: Linealidad con el fármaco Amoxicilina trihidratada.

Dictamen: CONFORME

7.2.1.2 Precisión con el fármaco

Con los datos de linealidad con el fármaco se calculó el CV (%) del factor de respuesta por cada nivel y se promediaron, se presentan en la tabla 14.

Tabla 14: Precisión con el fármaco.

Concentración (ppm)	Absorbancia	Factor respuesta	CV (%)
50	0.155	0.0031	3.2672
50	0.148	0.0030	
100	0.280	0.0028	1.0030
100	0.284	0.0028	
150	0.423	0.0028	1.4886
150	0.432	0.0029	
200	0.554	0.0028	0.7617
200	0.560	0.0028	
250	0.681	0.0027	0.2080
250	0.679	0.0027	
300	0.822	0.0027	0.0860
300	0.823	0.0027	
350	0.922	0.0026	0.3074
350	0.918	0.0026	
CV (%) promedio			1.0174

Dictamen: CONFORME

7.2.1.3 Estabilidad de la muestra

La tabla 15 presenta los resultados obtenidos para 3 niveles de concentración: 50, 200 y 350 ppm a las 0, 24 y 48 horas de su preparación conservadas a temperatura ambiente y protegidas de la luz.

Tabla 15: Estabilidad de la muestra.

Concentración (ppm)	Concentración (ppm) 0h	Concentración (ppm) 24h	Concentración (ppm) 48h	24 horas		48 horas	
				% Diferencia absoluta	Promedio	% Diferencia absoluta	Promedio
50	48.1538	49.6923	58.9231	0.6154	0.7949	17.8462	8.6062
200	199.6923	198.9231	204.6923	0.5385		2.3462	
350	353.9231	354.3077	369.6923	1.2308		5.6264	

Dictamen: CONFORME

7.2.1.4 Influencia del filtro

La influencia del filtro Whatman 541 sobre las muestras de amoxicilina trihidratada se muestran en la tabla 16.

Tabla 16: Influencia del filtro.

# Muestra	Concentración	Absorbancia sin filtro	Absorbancia con filtro
1	50	0.136	0.151
2	100	0.251	0.241
3	150	0.359	0.367
4	200	0.494	0.492
5	250	0.608	0.611
6	300	0.737	0.752
	Promedio	0.4308	0.4357
	Diferencia		0.0048
	% Diferencia (Promedio)		1.1219

Dictamen: CONFORME

7.2.2 Parámetros de validación con el medicamento

7.2.2.1 Linealidad con el medicamento

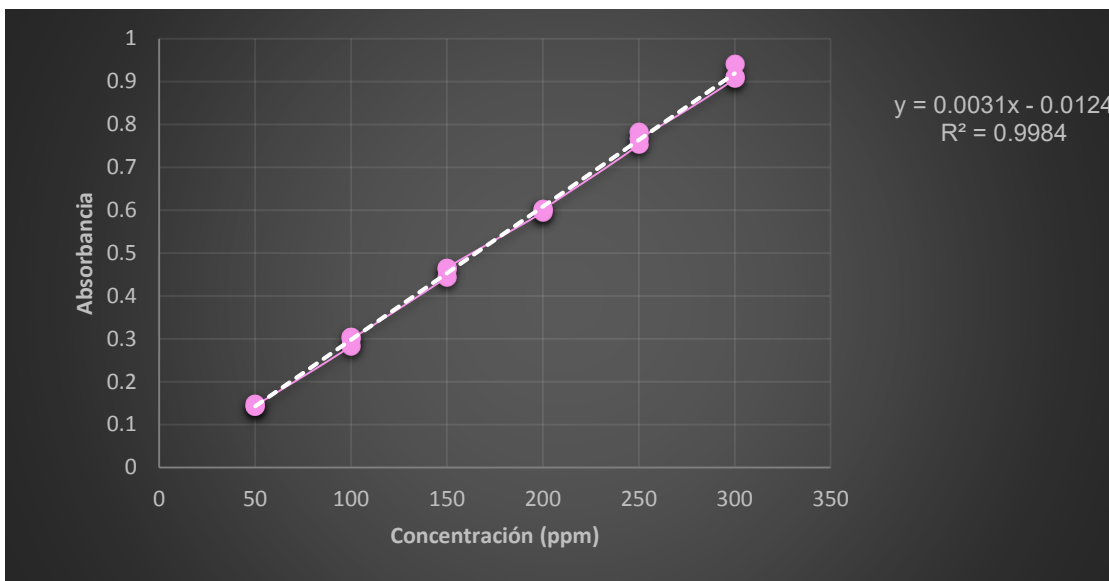
En la tabla 17 se muestra la relación de concentración de estándar y medicamento utilizada en cada nivel de concentración. En la gráfica 4 se muestra la recta resultante de la lectura de las muestras. La tabla 18 contiene los resultados del coeficiente de determinación y el error relativo debido a la regresión de los datos obtenidos.

Tabla 17: Curva con adición de estándar.

Concentración de estándar (ppm)	Concentración de medicamento (ppm)	Concentración final (ppm)
50	0	50
50	50	100
50	100	150
50	150	200
50	200	250
50	250	300

Tabla 18: Coeficiente de determinación y error relativo debido a la regresión.

r^2	0.9984
S y/x	0.0365



Gráfica 4: Linealidad con el medicamento.

Dictamen: CONFORME

7.2.2.2 Exactitud

En la tabla 19 se observan los porcentajes de recuperación, los cuales no deben variar en más al 3% respecto a la concentración nominal a cada nivel estudiado.

Tabla 19: Exactitud

Concentración nominal (ppm)	Concentración recuperada (ppm)	% Diferencia	% Diferencia Promedio
50	49.8065	0.3871	-1.5484
50	52.0645	-4.1290	
50	50.4516	-0.9032	
100	95.2903	4.7097	0.6237
100	102.3871	-2.3871	
100	100.4516	-0.4516	
150	147.2258	1.8495	-1.0179
150	153.0323	-2.0215	
150	154.3226	-2.8817	
200	195.9355	2.0323	1.2258
200	198.5161	0.7419	
200	198.1935	0.9032	
250	246.9032	1.2387	-0.6108
250	256.2581	-2.5032	
250	251.4194	-0.5677	
300	296.5806	1.1398	-0.2581
300	307.5484	-2.5161	
300	298.1935	0.6022	

Dictamen: CONFORME

7.2.2.3 Precisión con el medicamento

7.2.2.3.1 Repetibilidad

La precisión en términos de Repetibilidad se presenta en la tabla 20 donde puede observarse que solo un nivel de concentración (100 ppm) estuvo fuera de especificación.

Tabla 20: Repetibilidad.

Concentración adicionada (ppm)	Concentración recuperada (ppm)	% Concentración recuperada	CV (%)
50	49.8065	99.6129	2.2907
50	52.0645	104.1290	
50	50.4516	100.9032	
100	95.2903	95.2903	3.6916
100	102.3871	102.3871	
100	100.4516	100.4516	
150	147.2258	98.1505	2.4948
150	153.0323	102.0215	
150	154.3226	102.8817	
200	195.9355	97.9677	0.7118
200	198.5161	99.2581	
200	198.1935	99.0968	
250	246.9032	98.7613	1.8600
250	256.2581	102.5032	
250	251.4194	100.5677	
300	296.5806	98.8602	1.9689
300	307.5484	102.5161	
300	298.1935	99.3978	
	Promedio		2.1696

Dictamen: CONFORME

7.2.2.3.2 Reproducibilidad

Para la determinación de este parámetro, 2 analistas elaboraron siete niveles de concentración por triplicado. En las tablas 21 y 22 se observan las cantidades recuperadas de principio activo, el % de la cantidad recuperada y el CV (%) global se presenta en la tabla 23.

Tabla 21: Analista 1. Reproducibilidad

Analista 1			
Concentración adicionada (ppm)	Concentración recuperada (ppm)	% Recobro	CV (%)
50	56.0345	118.3226	1.2684
50	56.0345	118.3226	
50	54.6552	115.7419	
100	107.7586	107.5484	0.9237
100	107.0690	106.9032	
100	105.6897	105.6129	
150	159.4828	103.9570	1.0135
150	162.5862	105.8925	
150	159.8276	104.1720	
200	209.4828	101.3548	1.2253
200	213.9655	103.4516	
200	214.3103	103.6129	
250	265.3448	101.9871	0.7391
250	264.6552	101.7290	
250	268.4483	103.1484	
300	325.6897	103.8065	1.1211
300	318.4483	101.5484	
300	320.8621	102.3011	
350	371.5517	101.2350	1.7432
350	381.8966	104.0000	
350	369.4828	100.6820	
Promedio			1.1478

Tabla 22: Analista 2. Reproducibilidad

Analista 2			
Concentración adicionada (ppm)	Concentración recuperada (ppm)	% Recobro	CV (%)
50	56.2581	112.5161	1.1779
50	57.5484	115.0968	
50	57.2258	114.4516	
100	106.9032	106.9032	1.3431
100	108.1935	108.1935	
100	109.8065	109.8065	
150	157.5484	105.0323	0.1181
150	157.8710	105.2473	
150	157.8710	105.2473	
200	207.2258	103.6129	0.5376
200	209.1613	104.5806	
200	207.2258	103.6129	
250	256.9032	102.7613	0.7793
250	260.7742	104.3097	
250	257.8710	103.1484	
300	307.2258	102.4086	0.3367
300	307.5484	102.5161	
300	309.1613	103.0538	
350	360.7742	103.0783	0.6793
350	355.9355	101.6959	
350	358.8387	102.5253	
Promedio			0.7103

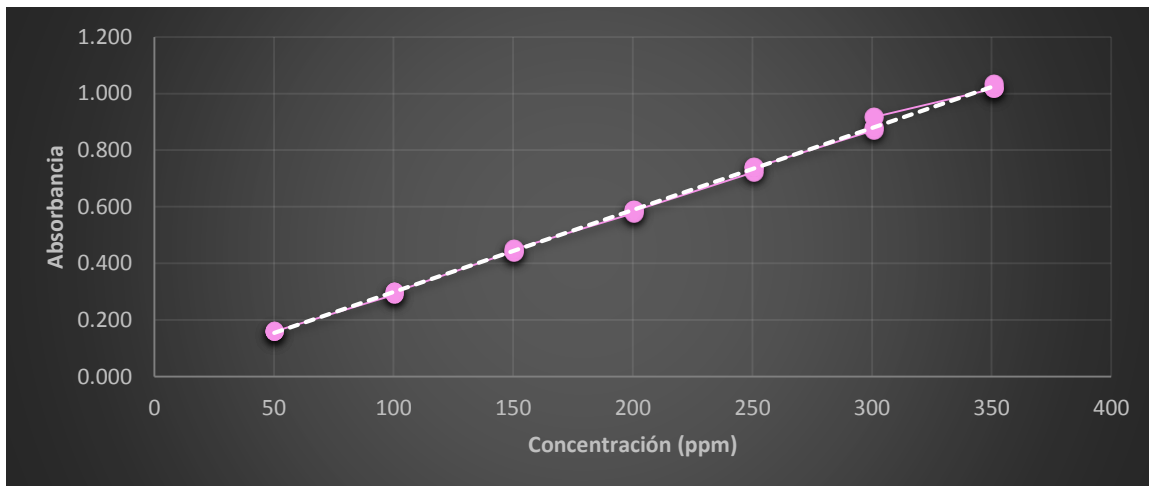
Tabla 23: CV (%) global

	CV (%)	CV (%) Global
Analista 1	1.1478	0.9290
Analista 2	0.7103	

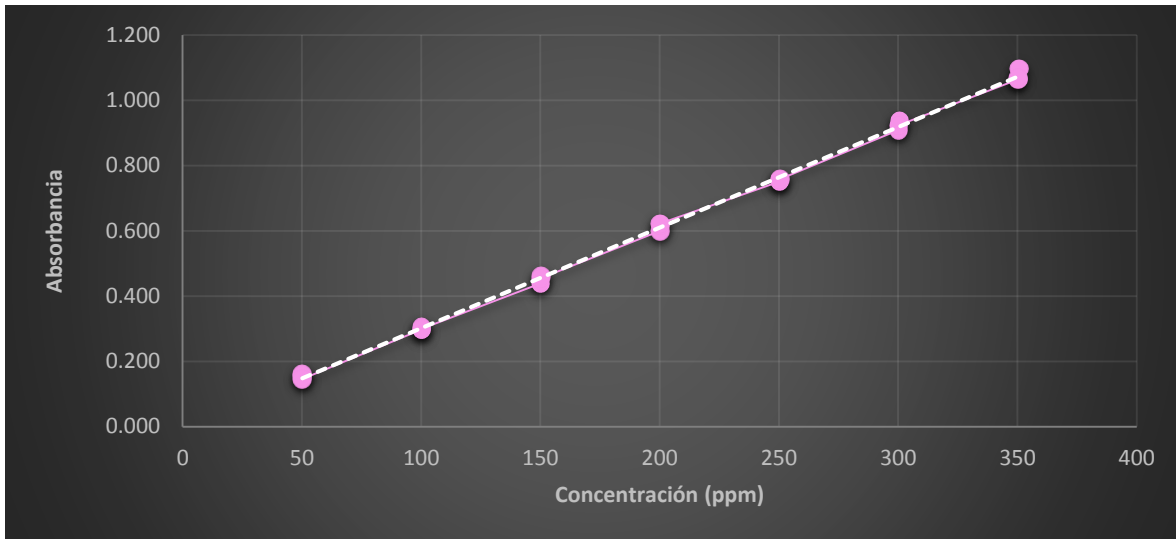
Dictamen: CONFORME

7.2.2.3 Selectividad

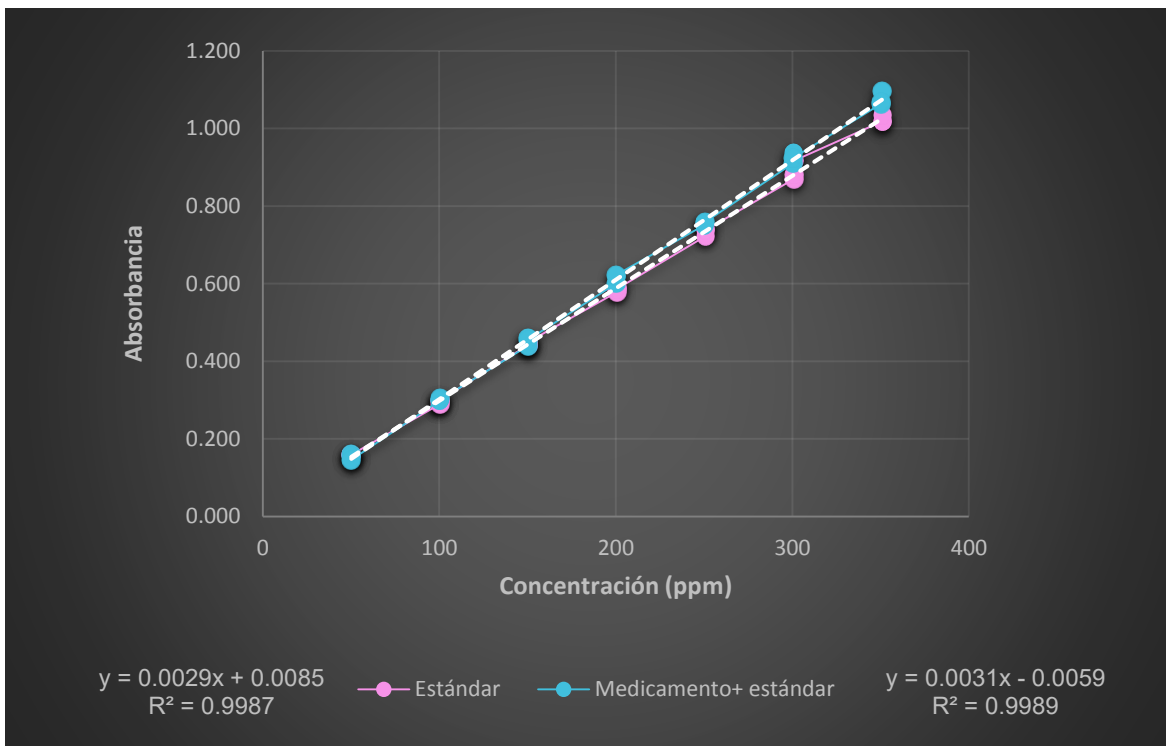
Se realizó en método de adición de un estándar para la determinación de este parámetro, la tabla 17 muestra la proporción de estándar en solución añadido a las soluciones al igual que la proporción de concentración de medicamento a partir del contenido de las cápsulas de las formulaciones estudiadas. En la gráfica 5 se presenta la recta obtenida utilizando solo es estándar de amoxicilina trihidratada, en la gráfica 6 se muestra la recta que resultó de adicionar estándar a las muestras de medicamento y en la gráfica 7 se superponen las 2 rectas para demostrar la no interferencia de los excipientes del medicamento.



Gráfica 5: Curva con el estándar.



Gráfica 6: Curva de medicamento con adición de estándar.



Gráfica 7: Curva de medicamento con adición de estándar contra una curva de estándar.

Las interferencias no producen un error mayor al 1.3119

Dictamen: CONFORME

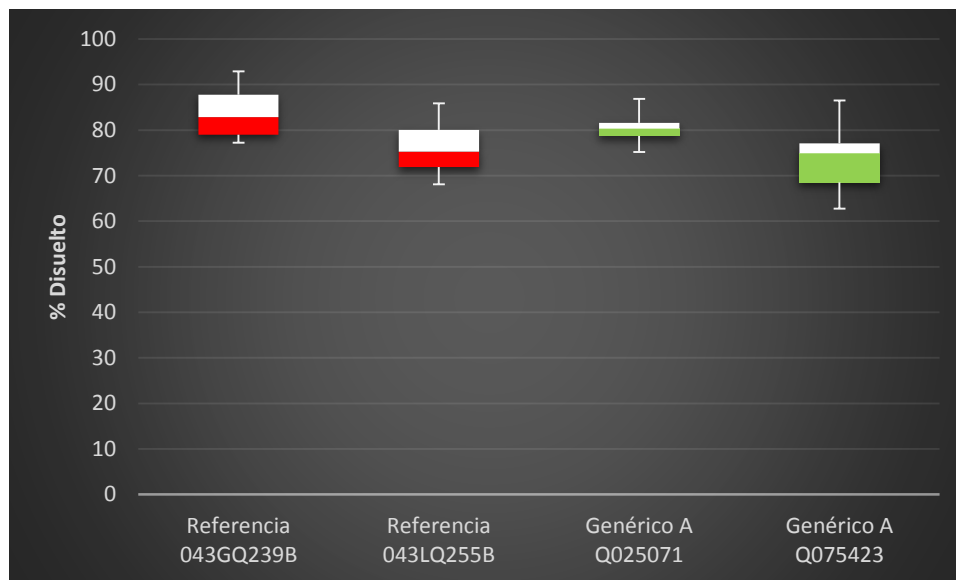
7.3 Perfiles de Disolución

7.3.1 Porcentaje disuelto a los 60 minutos

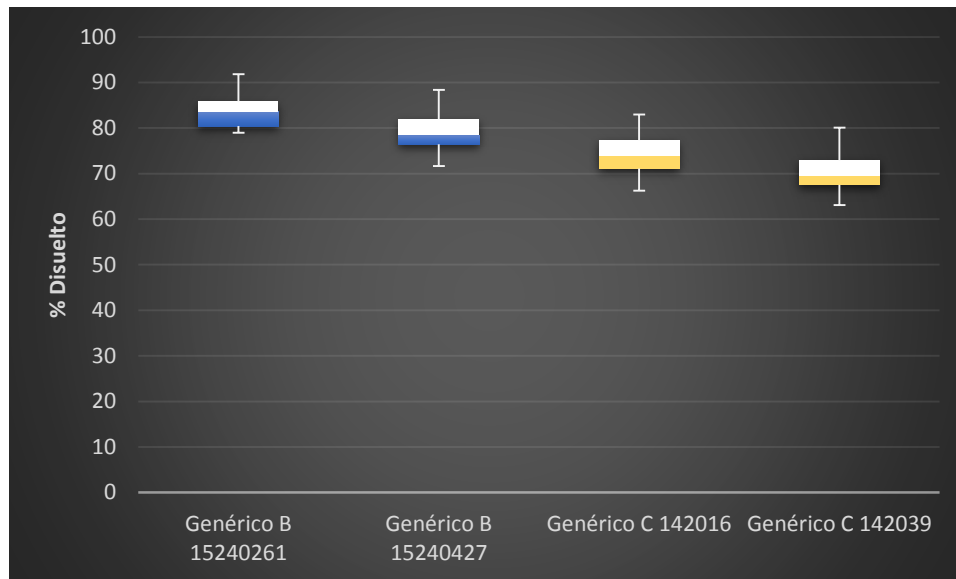
Criterio Q= 80% de fármaco disuelto a los 60 minutos.

Los tiempos de muestreo para todas las formulaciones de Amoxicilina trihidratada utilizadas en el estudio fueron ocho: 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60 y 75 minutos.

En el grafico 8 y 9 se muestran un gráfico de caja y bigote del porcentaje disuelto (Q) de los medicamentos de estudio a los 60 minutos.



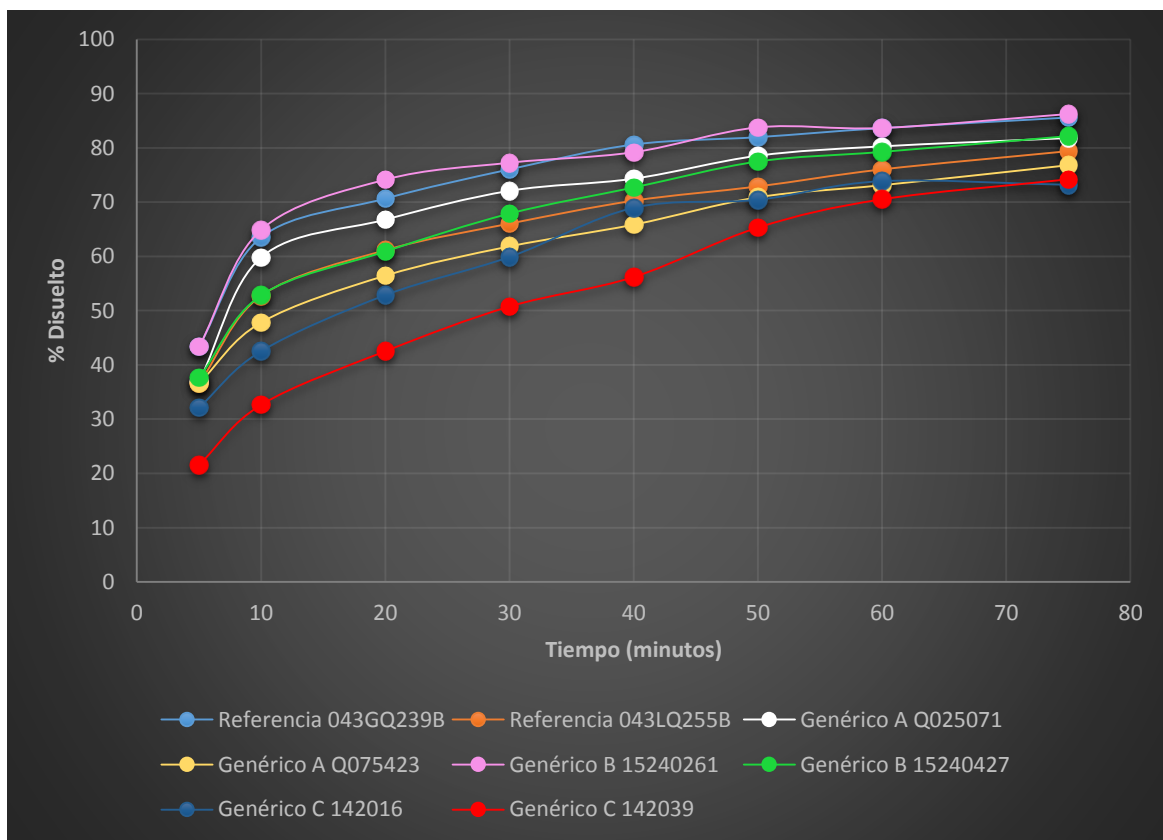
Gráfica 8: Medicamento de referencia y Genérico A



Gráfica 9: Medicamentos genéricos B y C

7.3.2 Perfiles de disolución de todos los medicamentos estudiados.

La grafica 10 conjunta los % disueltos promedio a los diferentes tiempos de los medicamentos utilizados.

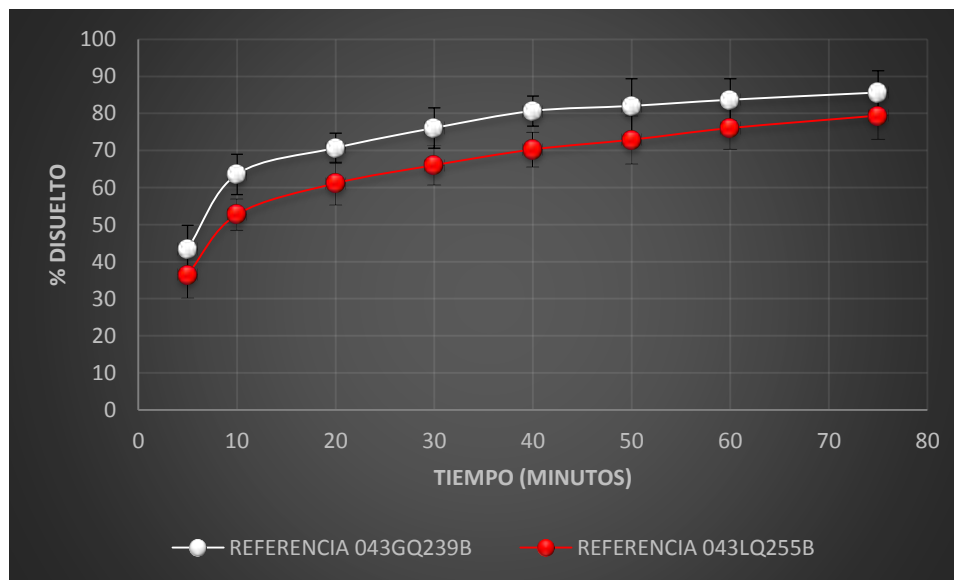


Gráfica 10: Perfiles de disolución de las formulaciones estudiadas.

La tabla 24 muestra los promedios del % Disuelto de 12 unidades del Medicamento de referencia Lote 043GQ239B y Lote 043LQ255B. En la gráfica 11 se representan estos resultados obtenidos.

Tabla 24: Porcentaje disuelto de dos lotes de medicamento de referencia

Medicamento de referencia Lote 043GQ239B			Medicamento de referencia Lote 043LQ255B		
Tiempo (minutos)	%Disuelto promedio	CV (%)	Tiempo (minutos)	%Disuelto promedio	CV (%)
5	43.4008	14.8356	5	36.5509	16.8044
10	63.5362	8.5999	10	52.7399	7.6538
20	70.6755	5.7136	20	61.1554	9.3194
30	76.0602	7.1738	30	66.0419	7.8702
40	80.6441	5.0352	40	70.2764	6.3855
50	82.0065	8.9905	50	72.906	8.7226
60	83.6711	6.811	60	76.047	7.2046
75	85.6219	6.8479	75	79.4143	7.8946

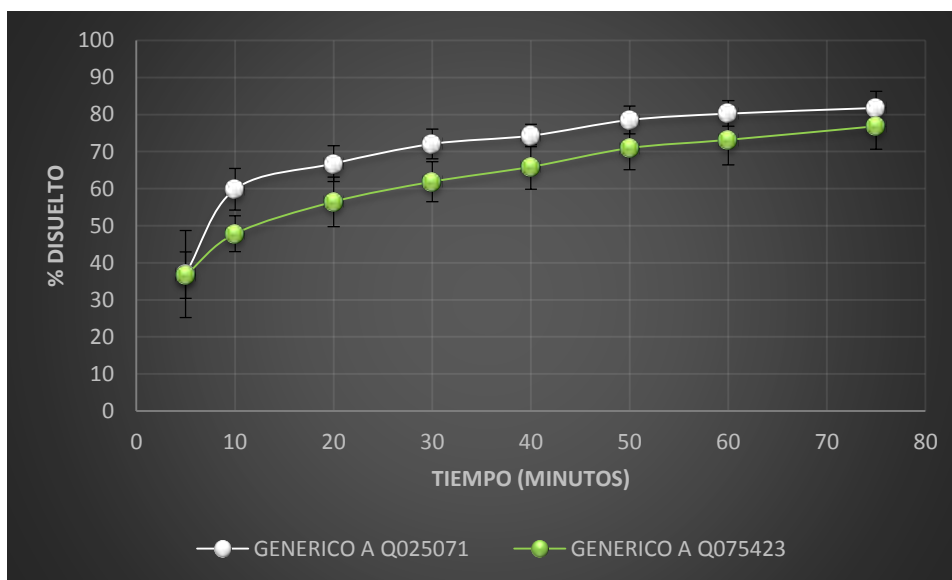


Gráfica 11: Perfil de disolución de 2 lotes de medicamento de referencia.

En la tabla 25 y grafica 12 se observan los promedios del % Disuelto de 12 unidades de Medicamento Genérico A Lote Q025071 y Lote Q07542 a los diferentes tiempos de muestreo.

Tabla 25: Porcentajes disueltos promedio de dos lotes de Medicamento Genérico A.

Medicamento Genérico A Lote Q025071			Medicamento Genérico A Lote Q075423		
Tiempo (minutos)	%Disuelto promedio	CV (%)	Tiempo (minutos)	%Disuelto promedio	CV (%)
5	36.9458	31.801	5	36.6273	17.0892
10	59.8272	9.4305	10	47.8366	10.1126
20	66.7887	7.2436	20	56.4668	11.8467
30	72.0942	5.5766	30	61.8605	8.7532
40	74.3316	4.0606	40	65.8726	9.1042
50	78.5595	4.7557	50	70.9180	8.1352
60	80.2848	4.2920	60	73.1489	9.2761
75	81.8185	5.4047	75	76.8328	8.0898

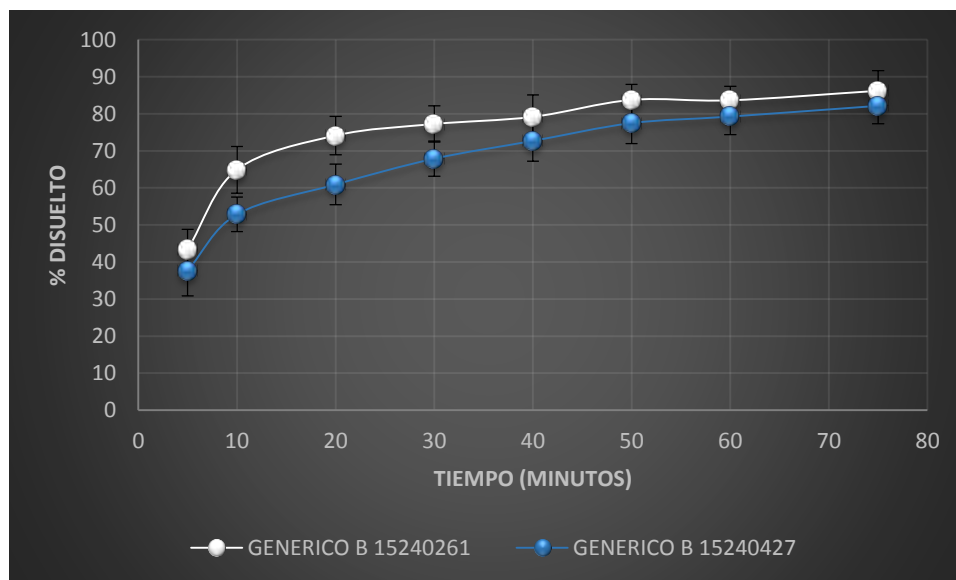


Gráfica 12: Perfil de disolución de dos lotes de medicamento Genérico A

En la tabla 26 se observan los promedios del % Disuelto de 12 unidades del Medicamento Genérico B Lote 15240261 y Lote 15240427, los cuales se representan en la gráfica 13.

Tabla 26: Porcentajes disueltos promedio de dos lotes de Medicamento Genérico B.

Medicamento Genérico B Lote 15240261			Medicamento Genérico B Lote 15240427		
Tiempo (minutos)	%Disuelto promedio	CV (%)	Tiempo (minutos)	%Disuelto promedio	CV (%)
5	43.3500	12.5189	5	37.6600	18.0533
10	64.8830	9.7347	10	52.8582	8.8506
20	74.1275	6.9692	20	60.9261	9.0168
30	77.2448	6.3091	30	67.8992	6.9823
40	79.1800	7.4624	40	72.7025	7.5462
50	83.7554	4.9957	50	77.4965	7.1030
60	83.6430	4.4794	60	79.2673	6.1261
75	86.2153	6.2650	75	82.1719	5.8888

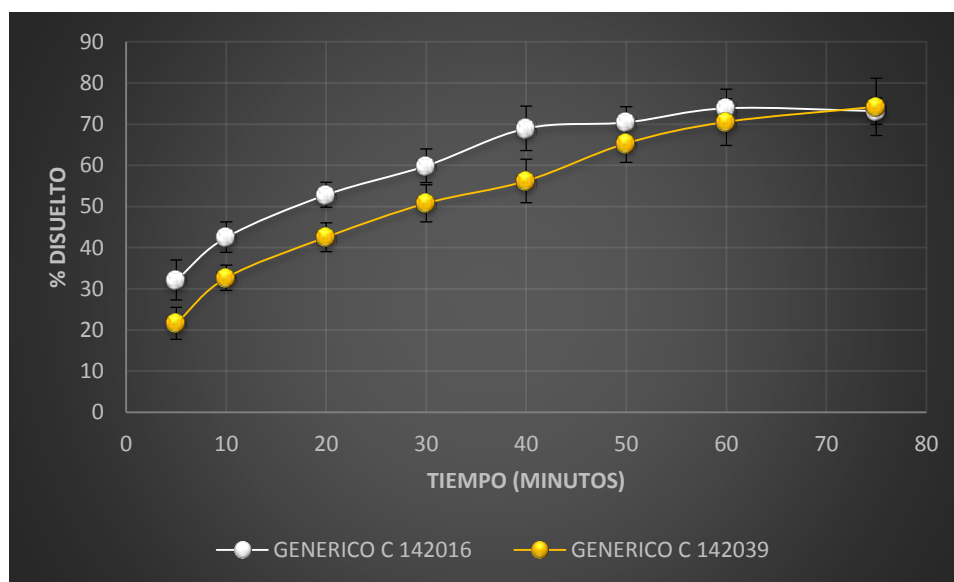


Gráfica 13: Perfil de disolución de dos lotes de Medicamento Genérico B.

La tabla 27 presenta los promedios del % Disuelto de 12 unidades del Medicamento Genérico C de los lotes 142039 y 142016, en la gráfica 14 se representan los datos obtenidos.

Tabla 27: Porcentajes disueltos promedio de dos lotes de Medicamento Genérico C.

Medicamento Genérico C Lote 142039			Medicamento Genérico C Lote 142016		
Tiempo (minutos)	%Disuelto promedio	CV (%)	Tiempo (minutos)	%Disuelto promedio	CV (%)
5	21.6107	18.1481	5	32.1318	15.1204
10	32.6711	9.3628	10	42.5310	8.6707
20	42.5395	8.1835	20	52.8677	5.7681
30	50.7764	8.9024	30	59.9083	6.8007
40	56.2083	9.4132	40	68.9745	7.8271
50	65.3162	7.0523	50	70.4476	5.4323
60	70.5285	8.0494	60	73.8795	6.2771
75	74.2127	9.3981	75	73.2060	4.4301



Gráfica 14: Perfil de disolución de dos lotes de Medicamento Genérico C.

En la tabla 28 se observan los tiempos medios de disolución y la eficiencia de la disolución calculadas de los dos lotes de 3 marcas de medicamentos genéricos y dos lotes del medicamento de referencia de amoxicilina cápsulas 500mg.

Tabla 28: Tiempo medio de disolución y eficiencia de la disolución.

Medicamento/Lote	Eficiencia de disolución (%)	Tiempo medio de disolución (%/minuto)
Referencia Lote 043GQ239B	73.01	9.88
Referencia Lote 043LQ255B	64.38	12.11
Genérico A Lote Q025071	68.91	10.89
Genérico A Lote Q075423	61.12	13.02
Genérico B Lote 15240261	73.85	9.20
Genérico B Lote 15240427	66.43	12.65
Genérico C Lote 142016	59.66	14.32
Genérico C Lote 142039	52.53	19.85

En la tabla 29 se observan los resultados obtenidos del factor de similitud f_2 de las formulaciones que cumplieron con los criterios que indica la NOM-177-SSA1-2013 para realizar la comparación entre el perfil de disolución de un medicamento de prueba con el de referencia, el CV (%) del primer tiempo de muestreo debe ser menor a 20 y en los tiempos subsecuentes el CV (%) deberá ser menor a 10. El medicamento de referencia usado para comparar los perfiles fue el del lote 043GQ239B.

Tabla 29: Factor de similitud f2.

Medicamento	Valor de f2
Genérico B lote 15240261	86.13
Genérico B lote 15240427	56.70
Genérico C lote 142016	41.98
Genérico C lote 142039	32.40

El valor de f2 debe encontrarse entre 50 y 100 para considerar los perfiles de disolución de las formulaciones involucradas semejantes, como se puede observar en la tabla 32, los genéricos B lotes: 14240261 y 14240427 fueron las formulaciones que tienen un perfil de disolución semejante al del medicamento de referencia lote 043GQ239B.



8. ANÁLISIS DE RESULTADOS

La absorción de un fármaco desde una forma farmacéutica sólida después de la administración oral depende de la liberación del fármaco de dicho producto medicinal y 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*,⁹ evaluada a través de perfiles de disolución. Según la normatividad mexicana vigente un medicamento de calidad es aquel que en su proceso de manufactura ha sido elaborado bajo los lineamientos de la NOM- 059-SSA1- 2013 y cumple con los estándares oficiales establecidos en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, motivo por el cual este estudio tuvo como meta la evaluación de la equivalencia *in vitro* de tres marcas genéricas de cápsulas de amoxicilina, para evidenciar que estos productos pueden sugerir similar efecto terapéutico.

Pruebas de control de calidad tales como: ensayo de identidad, valoración de contenido, uniformidad de dosis, variación de peso y desintegración, fueron realizadas a los medicamentos de estudio. La variación de peso fue uno de los primeros análisis que se realizaron a los medicamentos, con la finalidad de observar diferencias entre la cantidad de masa entre las diferentes formulaciones estudiadas: Los resultados de esta prueba mostraron que la variación entre ellas oscila alrededor de 20mg (ver tabla 5), esto indica que en cuanto a cantidades de excipientes o número de los mismos, la diferencia es muy pequeña (aunque faltaría considerar calidades y tipos de excipientes utilizados para cada formulación) lo cual podría no influir para observar una diferencia en efecto terapéutico entre las formulaciones.

Los excipientes empleados en una formulación genérica no están obligados a ser idénticos a los de la formulación original. El uso de excipientes diferentes puede alterar las propiedades de un medicamento (por ejemplo, conducir a diferencias en



el tamaño de partícula, o modificar el tiempo de conservación) y por lo tanto afectar a la eficacia y seguridad de los medicamentos.⁴³

Los resultados de la valoración reflejan que cada uno de los medicamentos utilizados para el estudio, cumplen con las especificaciones marcadas por la FEUM, todos están en el rango de 90.0-110.0% con coeficientes de variación no mayor al 3% (tabla 6). No obstante para algunos productos con la misma marca pero con diferente lote se observa una modesta variación entre ellos, como puede observarse en el gráfico 1, para el medicamento de referencia y el genérico B. Los datos de valoración se pueden relacionar con uniformidad de dosis, ya que ésta última depende directamente de la valoración del principio activo. La uniformidad de dosis proporciona una idea de la distribución del principio activo dentro de la formulación y refleja el control del proceso de fabricación, si se retoma y se observa la gráfica 2 se puede decir que los procesos de fabricación de los genéricos A y C están mejor controlados, que el producto de referencia y el producto genérico B.

La cromatografía en placa se usó para el ensayo de identidad, en la figura 7 se puede observar que en cada placa las muestras del estándar eluyen de igual manera a los medicamentos de estudio, y al calcular los R_f (Ver tabla 11), estos presentan valores semejantes, sugiriendo que se trata del mismo compuesto, es decir: amoxicilina trihidratada.

Un paso anterior a la disolución es la desintegración, etapa importante, ya que puede limitar que el medicamento se disuelva, no obstante que dentro de la monografía del medicamento no se solicita dicha prueba³¹; se evaluó como parte del control de calidad como producto terminado. El rango del tiempo de desintegración de las cápsulas esta entre 2:49 y 5 minutos. La determinación del tiempo de desintegración puede ser relevante, debido a que se puede cuestionar el grado de hidratación y calidad de la cápsula de gelatina dura, ya que si ésta tiende a estar muy seca podría absorber de manera más rápida agua o humedad ambiental, en comparación con una cápsula que aparentemente está más



hidratada, un factor relacionado directamente con este fenómeno son las características del envase primario de los medicamentos, el cual en el caso de ser de baja calidad podría permitir el ingreso de humedad a las cápsulas.

En cuanto a la validación del método analítico en términos del fármaco: amoxicilina trihidratada, fue lineal y preciso, en un rango de concentración de 50 a 350 $\mu\text{g/mL}$ obteniéndose resultados que cumplen los criterios de aceptación de la NOM- 177-SSA1- 2013, como puede observarse en las tablas 13 y 14. La estabilidad del fármaco evaluada a las 24 y 48 horas en solución y a temperatura ambiente mostró que solo conserva sus especificaciones de calidad establecidas hasta las 24 horas, después de ese tiempo es muy probable que la amoxicilina inicie una degradación,⁴⁶ puesto que los resultados obtenidos de dicho parámetro a las 48 horas se elevan, como puede observarse en la tabla 15. La evaluación de la influencia del filtro Whatman 541 (tabla 16) usado como parte del tratamiento de las muestras sugiere que existe una adherencia poco significativa del fármaco al filtro, que es de 1.12% la cual se esperaría no afecte el resultado en el proceso de cuantificación en el estudio de disolución.

Para la validación con el medicamento se optó por la realización de una mezcla de los polvos contenidos en las cápsulas de las distintas formulaciones. Para los parámetros analíticos con el medicamento se realizaron curvas con adición de estándar para comprobar que los excipientes contenidos en los medicamentos no interferían con la cuantificación del fármaco. La linealidad de las curvas de calibración resultaron con coeficientes de determinación mayores a 0.99 y con errores relativos debido a la regresión muy pequeños, lo que significa que más del 99% de los datos obtenidos son explicados por la ecuación de esta recta, y al no mostrar cambio en el valor de sus pendientes (gráficos 5 a 7) se sugiere que los excipientes no contribuyen en las respuestas obtenidas. El método es exacto con pequeñas desviaciones a su concentración nominal por debajo del 3% también preciso, con CV (%) de concentración recuperada menores a lo especificado en cada uno de los puntos de concentración y es reproducible por más de un analista,



ya que el CV (%) global calculado de dos analistas que ejecutaron el método es menor al 3%.

Para la caracterización del perfil de disolución de Amoxicilina cápsulas 500mg en agua se controlaron las siguientes variables: temperatura $37\pm 0.5^{\circ}\text{C}$, agitación de 75 rpm, volumen de medio 900mL y volumen de la alícuota de 3mL, todo esto a 7 tiempos de muestreo 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60 y 75 minutos (este último tiempo fue añadido tras observar que en los dos lotes de cápsulas del Genérico C, no se alcanzaba el Q= 80% en 60 minutos).

Se refiere que uno de los factores que afectan de manera considerable la disolución es la desgasificación del medio de disolución,^{9,31} esto pudo ser observado en nuestro estudio que usó como medio de disolución agua destilada, como lo establece FEUM en su 11ª edición. La forma de desgasificación fue importante en nuestro estudio debido a que sí se desgasificaba manteniendo 30 minutos el medio en sonicator y se utilizaba, en el transcurso de la disolución las paletas del disolutor se cubrían con pequeñas burbujas de aire y cuando se procedía a leer las muestras en el espectrofotómetro y posteriormente calcular concentraciones, éstas resultaban muy elevadas, por ejemplo a los 5 minutos se calculaba un % disuelto de 80 aproximadamente y a los 60 minutos un 170%. Sugiriendo por lo tanto influencia del pH en el medio de disolución; el cual al ser medido resultaba en un pH cercano a 5.0 muy alejado del teórico (7.0). Por lo anterior se cambió la forma de desgasificar el medio, estableciéndose mantener por 30 minutos a ebullición constante y posteriormente enfriar, de esta manera se alcanzó un valor de pH=6.0, no se observan burbujas en el medio y/o en las paletas y en las concentraciones no se alcanzaron valores incongruentes. Como es conocido la desgasificación no correcta del medio de disolución afecta no solo la superficie de contacto entre el medio y la forma farmacéutica, también el ácido carbónico contenido en el medio afecta el pH y por tanto influye en el perfil de disolución.³¹



La FEUM establece dentro de los controles de calidad la determinación de la Q% cuya especificación indica que a los 60 minutos el porcentaje disuelto de amoxicilina cápsulas 500 mg debe ser de 80%³¹. Como puede observarse en los gráficos 8 y 9, las formulaciones estudiadas no muestran uniformidad en el valor indicado ni por marca ni entre lotes de la misma marca. Por ejemplo, para el medicamento de referencia lote 043GQ239B de las 12 cápsulas analizadas más del 75% de ellas cumple con la especificación (los porcentajes disueltos a los 60 minutos van desde 79 a 82 con una media aproximada de 84%), sin embargo esto no sucede con el lote 043LQ255B, en el cual más del 75% de las 12 unidades estudiadas tuvo un porcentaje disuelto menor a 80 a los 60 minutos, con resultados que van desde 68 a 87% con una media de 75%.

Como se observa en la gráfica 10 el comportamiento de las curvas de disolución de todas las formulaciones y en cada uno de los lotes es semejante, es decir, existe un incremento del por ciento disuelto del fármaco conforme el tiempo transcurre. Sin embargo también se puede visualizar que la velocidad de disolución para cada marca y cada lote de la misma cambia, siendo la disolución más lenta para una marca que para otra.

Por ejemplo, para el genérico C lote 142039 a los 5 minutos alcanza un poco más del 20% disuelto valor mucho menor en comparación del resto de las formulaciones, las cuales tienen porcentajes de fármaco disuelto que van de 30 a 45%. La misma tendencia se muestra a los 40 minutos, donde el genérico C lote 142039 apenas alcanza el 55% disuelto, en tanto el medicamento de referencia lote 043GQ239B tiene % disuelto de 80. Al último tiempo de muestreo (75 min) la diferencia en el por ciento disuelto alcanzado por las diversas formulaciones es menor que las observadas en los primeros 40 minutos. He aquí donde se ve la ventaja de desarrollar perfiles y no pruebas de disolución, ya que se puede determinar con mayor precisión el comportamiento de la disolución del fármaco a través del tiempo.



Para poder comparar los perfiles con el factor de similitud f_2 , la normatividad exige que la variación entre las 12 cápsulas no debe ser mayor del 20% para el primer tiempo y 10% para los tiempos subsecuentes, criterio que solo cumplen dos marcas analizadas.

Como puede observarse en las tablas 24-27, no todos los lotes de los medicamentos genéricos en estudio cumplieron las especificaciones de la NOM-177-SSA1-2013 para poder comparar sus perfiles de disolución con el del medicamento de referencia usando el factor de similitud f_2 , por lo que la aplicación de este estadígrafo de comparación solo se aplicó para los medicamentos genéricos B y C en ambos lotes de los mismos.

Con respecto al medicamento Genérico B Lote 15240261, un valor de f_2 igual a 86.13 fue obtenido al ser comparada con el producto de referencia, indicando que el perfil de disolución promedio de este medicamento genérico es semejante al perfil de disolución del medicamento de referencia, de forma similar se comportó el segundo lote del medicamento genérico B (lote 15240427) al obtenerse un valor de f_2 de 56.70, no obstante este valor es mucho menor al alcanzado por el lote anterior, está dentro del criterio establecido ($f_2 = 50 - 100$).

Para el medicamento genérico C, no obstante los por ciento disuelto a cada tiempo en sus perfiles de disolución promedio cumplieron con los criterios normativos para poder ser comparados con el producto de referencia, los valores de f_2 determinados para ambos lotes fueron menores a 50 (Ver tabla 29) por lo que sus perfiles de disolución no pueden considerarse semejantes al medicamento de referencia.

Si bien es cierto que ambos lotes del medicamento C cumplieron con los requisitos normativos de una diferencia igual o menor al 5% en valoración con respecto al medicamento de referencia, coeficientes de variación dentro de lo establecido en los tiempos de muestreo del perfil de disolución, se esperaba que el valor de f_2 no fuera satisfactorio, en virtud a la variación obtenida en los resultados de la prueba



de disolución (Q) y confirmada por la diferencia observada entre el comportamiento de sus perfiles de disolución (ver gráfica 10).

El por ciento de eficiencia de disolución (%ED) y el tiempo medio de disolución (TMD) son dos parámetros no dependientes de cinética reportados en la bibliografía que pueden ser de utilidad para comparar perfiles de disolución²⁹, motivo por el cual en nuestro estudio también fueron determinados.

La eficiencia de disolución proporciona un porcentaje que refleja el rendimiento de la formulación comparada contra el porcentaje disuelto máximo esperado. Como puede observarse en la tabla 30, la eficiencia más alta la obtuvo el Genérico B Lote 15240261 con 73.85% y el valor más bajo fue del Genérico C Lote 142039 con 52.53%, es un rango aproximadamente de 20% de diferencia lo que sugiere diferencias notables en cuanto a velocidad de disolución y por ende el rendimiento de la formulación. Esta diferencia en el rendimiento de la formulación también es observada cuando el %ED del medicamento B es comparada con el medicamento A (Ver tabla 28).

El tiempo medio de disolución brinda información sobre qué tan rápido puede disolverse el fármaco, es decir que entre menor sea el valor obtenido, la velocidad de disolución es mayor. Los TMD resultaron coincidentes los valores de %ED obtenidos previamente para el medicamento genérico B (Lote 15240261) y el medicamento genérico C (Lote 142039) al obtener un TMD de 9.20 min y 19.85 min respectivamente, es decir a mayor %ED menor TMD.

Si consideramos que la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2010 define el término “Medicamentos de baja calidad” como: Los productos farmacéuticos que no cumplen con sus normas y especificaciones de calidad, que en la actualidad se habla de productos médicos de calidad subestándar, espurios, de etiquetado engañoso, falsificados o de imitación (SSFFC)²⁷, los resultados globales de nuestro estudio muestra que algunos de medicamentos estudiados pueden estar dentro de la categorías anteriormente mencionadas.



La relevancia de los resultados obtenidos es trascendente si consideramos que a nivel mundial se ha reportado que los medicamentos antimicrobianos son los que frecuentemente se pueden clasificar como medicamentos SSFFC, siendo los beta-lactámicos los más comunes, lo que resulta en que tal situación sea considerada como una amenaza para la salud pública por las muchas consecuencias devastadoras que pueden traer a los pacientes⁴⁴, entre ellas la contribución a la resistencia bacteriana, al considerar que el consumo de medicamentos antimicrobianos SSFFC, con baja concentración de principio activo afectará directamente a las concentraciones plasmáticas de antibiótico que llegarán al organismo para ejercer su efecto terapéutico. En un panorama similar, la inadecuada liberación del principio activo de la forma farmacéutica contribuirá a no tener disponible la cantidad de principio activo necesaria para que el fármaco llegue al sitio de acción y se obtenga el efecto terapéutico deseado.



9. CONCLUSIONES

- Todas las formulaciones estudiadas cumplen con las especificaciones de control de calidad descritas en la FEUM.
- El método analítico para la cuantificación de amoxicilina trihidratada contenida en cápsulas de gelatina dura, es lineal, preciso, exacto, selectivo, no existe influencia al filtro y las muestras son estables hasta las 24 horas a temperatura ambiente y protegidas de la luz.
- Solo uno de los lotes de medicamento de referencia y un lote del genérico B cumplió con las especificaciones de la normatividad vigente para perfiles de disolución.
- Solo los dos lotes del genérico B tiene un perfil de disolución semejante al del medicamento de referencia, evaluados por el factor de similitud f_2 con los criterios que establece la NOM-177-SSA1-2013.



10. REFERENCIAS

1. Zuo J, Gao Y, Bou-Chacra N, Löbenberg R. Challenges and opportunities to use to compare the generic biowaivers in China. *AAPS PharmSciTech*. 2014; 15 (5): from 1070 to 1075. doi: 10.1208 / s12249-014-0133-8.
2. COFEPRIS [Página de Internet]. México: Secretaria de Salud; [Actualizado 12/08/2015; consultado 25/08/15]. Disponible en: <http://www.cofepris.gob.mx/>
3. García AA. Hernández GC. Avendaño SC. Regulación de los medicamentos genéricos: evidencias y mitos Sistema Nacional de Salud. *Inf Ter Sist Nac Salud*. 2010; 34 (3): 71-82
4. Murata K, Hinotsu S, Hamada S, Muto M, Kawakami K. Changing patterns dispensing brand and generic for the treatment of gastroesophageal reflux disease drugs between 2006 and 2011 in Japan: A Study retrospective cohort. *BMC Health Services Research*. 2015; 15 (76): 1-8.
5. Arriola M. El gobierno de la república presenta avances de la política farmacéutica para la salud de los mexicanos [Comunicado de prensa]: México: COFEPRIS; 2015. Disponible en: http://www.cofepris.gob.mx/Documents/NotasPrincipales/26032015_2.pdf
6. Gallelli L, Palleria C, De Vuono A, et al. The safety and efficacy of generic drugs over brand-making. *J Pharmacol Pharmacother*. 2013; 4 (1): 110-114.
7. Pescante B, Braddy AC, Conner DP, Yu LX. International Guidelines for bioequivalence of systemically administered orally available generic products. A survey of similarities and differences. *The AAPS Journal*. 2013; 15 (4): 974- 990.
8. Amidon GL, Lennernas H, Saha VP, Crison JR. A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. *AAPS J*. 2014; 16 (5):413-420.
9. Guidance for Industry: Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Form, August 1997.



10. Guidance for Industry: Waiver of in vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System, August 2000.
11. Guidance for Industry: Extended Release Solid Oral Dosage Forms: Development, Evaluation and Application of In Vitro/In Vivo Correlations, September 1997.
12. Dressman J, Kramer J. Pharmaceutical Dissolution Testing, Taylor & Francis Group. 2005; 25-26.
13. Venkata, Raana, S. Uppor, Regulatory perspectives on in vitro (dissolution) / in vivo (bioavailability) correlations. Journal of Controlled Release. 2001; 72: 127-132.
14. Montpart E, Martín MA. Estudios de bioequivalencia y especialidades farmacéuticas genéricas. OFFARM. 2002; 21 (1): 88-92.
15. Kassaye L, Genete G. Evaluation and comparison of profiles in-vitro dissolution for different brands of capsules of amoxicillin. Health Sciences Africa. 2013; 13 (2): 369-375.
16. Martínez de Haase A. Determinación de la intercambiabilidad terapéutica de medicamentos genéricos esenciales a través de los ensayos de disolución. Guatemala: FODECYT; 2009. Proyecto de FODECYT: 32-2007.
17. Löbenberg R, Chacra NB, Stippler ES, et al. Hacia Estándares Globales para el Comparador Productos Farmacéuticos: Estudios de casos de amoxicilina, metronidazol y zidovudina en las Américas. La AAPS Journal . 2012; 14 (3): 462-472.
18. Yu Y, Teerenstra , Neef C, Burger D, Maliepaard M. Investigation into the interchangeability of generic formulations using immunosuppressants and a broad selection of medicines. Eur J Clin Pharmacol. 2015; 71: 979–990.
19. Gasser U, Fischer A, Timmermans J, Arnet I. Pharmaceutical quality of seven generic Levodopa/Benserazide products compared with original MadoparW/ProlopaW. BMC Pharmacology and Toxicology. 2013;1(24). 1-6.



20. Taylor P, W, Arnet I, Fischer A, Simpson I, N, Pharmaceutical Quality of Nine Generic Orlistat Products Compared with Xenical®. *Obes Facts* 2010;3:231-237
21. Blandizzia C, Viscomib G, Marzoc A, Scarpignato C. Is generic rifaximin still a poorly absorbed antibiotic? A comparison of branded and generic formulations in healthy volunteers. *Pharmacological Research*. 2014; 85: 39–44.
22. Ameri M, Nayuni N, Kumar K, Perrett D, Tucker A, Johnston A. The differences between the branded and generic medicines using solid dosage forms: In-vitro dissolution testing. *Pharma Sciences*. 2012; 2: 1–8.
23. Costa F, Sousa J, Pais A, Formosinho S. Comparison of dissolution profiles of Ibuprofen pellets. *Journal of Controlled Release*. 2003; 89: 199–212.
24. Adegbolagun O, Olalade O, Osumah S. Comparative evaluation of the biopharmaceutical and chemical equivalence of some commercially available brands of ciprofloxacin hydrochloride tablets. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. 2007; 6(3):737–45.
25. Johnston A, Holt DW. Substandard drugs: a potential crisis for public health. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2014; 78 (2): 218-243.
26. Kelesidis T, Kelesidis I, Rafailidis PI, Falagas ME. Counterfeit or substandard antimicrobial drugs: a review of the scientific evidence. 2007; 60: 214- 236.
27. Centro de prensa: productos SSFFC [Página de Internet]. Organización Mundial de la Salud; [Actualizado 01/2016; consultado 03/2016]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs275/es/>
28. Moore JW, Flanner HH. Mathematical comparison of dissolution profiles. *Pharmaceutical technology*. 1996; 20 (6):64-74.
29. Costa P, Sousa JM. Modeling and comparison of dissolution profiles. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2001; 13: 123–133.
30. Aguilar A, Caamaño M, Martín FR, Montejo MC. *Biofarmacia y farmacocinética*. Elsevier. España; 2008.



31. Secretaría de Salud. Comisión permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) 11 ed. México; 2014.
32. Ghayas S, Sheraz M, Anjum F, Tasawer M. Factors influencing the dissolution testing of drugs. 2013; 1(1): 1-11.
33. Villafuerte L. Los excipientes y su funcionalidad en productos farmacéuticos sólidos. Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas. 2011; 42 (1): 18-36.
34. Manzano OA, Morales MT. formas farmacéuticas sólidas: cápsulas de gelatina dura parte II. [Monografía en internet]. México: Grupo Gylsa; 2015 [Marzo 2016] Disponible en: <http://www.innovacion.gob.sv/inventa/attachments/article/356/Cápsulas%20duras.pdf>
35. Lozada N. Desarrollo y validación de un método de cuantificación de tacrolimus, cápsulas de 5 mg, por cromatografía de líquidos de alta resolución aplicado a perfiles de disolución. [Tesis]. Mexico: UNAM. Facultad de Estudios Superiores Zaragoza; 2013.
36. Preet S, Rao R, Nanda S. AMOXICILLIN: A BROAD SPECTRUM ANTIBIOTIC. International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. 20011; 3: 30-37.
37. Lozano D, Larrondo H, Herrera ML, Rivero E, Zamora R, Araújo LJ. Penicilinas. Acta Médica. 1998; 8(1):28-39.
38. Zapun A, Contreras C, Vernet T. Penicillin-binding proteins and β -lactam resistance. FEMS Microbiol Rev. 2008; 32: 361-85.
39. Lacy C, Armstrong L, Goldman M y Lance L. Manual de Prescripción Médica. Recurso académico para profesionales de la salud. México: Lexicomp. 2011.
40. Medscape. Disponible en: <http://reference.medscape.com/drug-interactionchecker> [Actualizado 2015: Consultado 01-Sept-2015].
41. Tsuji A, Nakashima E, Hamano S, Yamana T. Physicochemical Properties of Amphoteric β -Lactam Antibiotics I: Stability, Solubility, and Dissolution Behavior of Amino Penicillins as a Function of pH. 1978; 67 (8): 1059-1068.



42. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. Hoja de datos de seguridad SRef-FEUM de Amoxicilina. Fecha de elaboración. México: Marzo 2013.
43. Instituto Mexicano del Seguro Social. Cuadro básico de Medicamentos. [Internet]. México: IMSS; 2015 [Actualización Marzo 2016: Abril 2016]. <http://www.imss.gob.mx/sites/all/statics/pdf/cuadros-basicos/CBM.pdf>
44. Jung Cook H. Uso racional de antibióticos en México. Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas. 2010; 41(2): 5-6.
45. Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los Terceros Autorizados que realicen las pruebas de intercambiabilidad. Requisitos para realizar los estudios de biocomparabilidad. Requisitos a que deben sujetarse los Terceros Autorizados, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias que realicen las pruebas de biocomparabilidad, Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-2013. Diario Oficial de la Federación, 20 de septiembre de 2013.
46. Montejo M. Estudio de estabilidad al estado sólido del clavulanato potásico y su combinación con amoxicilina trihidrato [tesis doctoral]. Madrid: Universidad Complutense de Madrid, Facultad de Farmacia; 2003.



11. ANEXOS

11.1 Anexo 1. Resumen de los resultados del control de calidad.

ANALISIS	LIMITES	RESULTADO	
Variación de peso		Referencia Lote 043GQ239B	592.7200 mg
		Referencia Lote 043LQ255B	581.0600 mg
		Genérico A Lote Q025071	581.6400 mg
		Genérico A Lote Q075423	577.9550 mg
		Genérico B Lote 15240261	592.1050 mg
		Genérico B Lote 15240427	594.8550 mg
		Genérico C Lote 142016	598.7200 mg
		Genérico C Lote 142039	598.2400 mg
Valoración	Contienen no menos del 90% y no más del 120% de lo declarado en el marbete.	Referencia Lote 043GQ239B	105.8315 %
		Referencia Lote 043LQ255B	98.6887 %
		Genérico A Lote Q025071	98.1227 %
		Genérico A Lote Q075423	98.6408 %
		Genérico B Lote 15240261	103.7673 %
		Genérico B Lote 15240427	99.8611 %
		Genérico C Lote 142016	100.4051 %
		Genérico C Lote 142039	100.9172 %
Uniformidad de dosis	Contienen no menos del 90% y no más del 120% de lo declarado en el marbete.	CONFORME	
		Referencia Lote 043GQ239B	105.0601%
		Referencia Lote 043LQ255B	99.5243%
		Genérico A Lote Q025071	97.6571%
		Genérico A Lote Q075423	98.3942%
		Genérico B Lote 15240261	104.0048%
		Genérico B Lote 15240427	100.4965%
		Genérico C Lote 142016	100.4151%
Ensayo de identidad	La mancha principal obtenida en el cromatograma con la preparación de la muestra debe corresponder en tamaño, color y Rf con la mancha obtenida en el cromatograma con la preparación de referencia.	CONFORME	
		Valores de rf	
		Estándar	0.6383
		Referencia 043GQ239B	0.6383
		Referencia 043LQ255B	0.5957
		Estándar	0.8077
		Genérico Q025071	0.7885
		Genérico Q075423	0.7692
Estándar	0.7400		
Genérico 15240261	0.7200		
Genérico 15240427	0.7200		
Estándar	0.7200		



		Genérico 142016	0.8200
		Genérico 142039	0.8000
		CONFORME	
Desintegración	La desintegración completa se define como la condición en la que sólo quedan sobre la malla del aparato, fragmentos insolubles de gelatina de la cápsula o bien una masa suave sin núcleo palpable.	Referencia Lote 043GQ239B	03:21 min
		Referencia Lote 043LQ255B	02:49 min
		Genérico A Lote Q025071	03:35 min
		Genérico A Lote Q075423	03:35 min
		Genérico B Lote 15240261	03:12 min
		Genérico B Lote 15240427	03:12 min
		Genérico C Lote 142016	05:00 min
		Genérico C Lote 142039	05:00 min
			CONFORME



11.2 Anexo 2. Resumen de los resultados del estudio de disolución.

ANALISIS	LIMITES	RESULTADO
Porcentaje disuelto a los 60 minutos	Q= 80% de fármaco disuelto a los 60 minutos.	Referencia Lote 043GQ239B 83.6711
		Referencia Lote 043LQ255B 76.0470
		Genérico A Lote Q025071 80.2848
		Genérico A Lote Q075423 73.1489
		Genérico B Lote 15240261 83.6430
		Genérico B Lote 15240427 79.2673
		Genérico C Lote 142016 73.8795
		Genérico C Lote 142039 70.5285
Tiempo medio de disolución	Referencia Lote 043GQ239B Referencia Lote 043LQ255B Genérico A Lote Q025071 Genérico A Lote Q075423 Genérico B Lote 15240261 Genérico B Lote 15240427 Genérico C Lote 142016 Genérico C Lote 142039	9.88 min
		12.11 min
		10.89 min
		13.02 min
		9.20 min
		12.65 min
		14.32 min
		19.85 min
Eficiencia de la disolución	Referencia Lote 043GQ239B Referencia Lote 043LQ255B Genérico A Lote Q025071 Genérico A Lote Q075423 Genérico B Lote 15240261 Genérico B Lote 15240427 Genérico C Lote 142016 Genérico C Lote 142039	73.01 %
		64.38 %
		68.91 %
		61.12 %
		73.85 %
		66.43 %
		59.66 %
		52.53 %