



Bioequivalencia Farmacéutica in vitro de Amoxicilinas cápsulas de 500 mg

In vitro Pharmaceutical Bioequivalence of Amoxicillin 500 mg capsules

Kimberly V. Morán Jarquín¹, Laura C. Escoto¹, Meyling A. Palma Centeno¹, Keyla J. Medrano López^{*1}, Fania V. Valladares Silva^{*1}, C. Antonio Peralta^{*1}, Saura L. Mendoza Marín^{*1}, Yader B. Salgado Mercado^{*1,2}, Tania M. Díaz Pérez^{*1}.

¹ Departamento Farmacia Industrial, Facultad de Ciencias Químicas.

² Laboratorio de Control de Calidad de Medicamentos

Recibido: 09-08-2021

Aceptado: 27-09-2021

Resumen

Para establecer la intercambiabilidad de los medicamentos, principalmente de los genéricos, es necesario demostrar la equivalencia de estos con respecto al medicamento de referencia (Talevi, Quiroga, & Ruiz, 2016). Entre las principales pruebas que se realizan, están las de biodisponibilidad, bioequivalencia y la comparación de perfiles de disolución. Estas pruebas permiten garantizar la seguridad del intercambio entre medicamentos durante la práctica clínica.

La Amoxicilina, antibiótico de amplio espectro muy utilizado en nuestro país para el tratamiento de diversas patologías infecciosas se encuentra en la Clase I dentro del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB) (OPS, 2011), por lo cual, su equivalencia se puede demostrar a través de estudios in vitro. En este estudio se realizó la comparación de los perfiles de disolución de tres medicamentos de Amoxicilina cápsulas 500 mg comercializados en Nicaragua, con el objetivo de demostrar si son intercambiables. La metodología utilizada en el estudio es la descrita en la Guía de la FDA para comparación de perfiles de disolución; se utilizaron tres medios de disolución a pH 1.2, 4.5 y 6.8 y se calculó f_2 para determinar la intercambiabilidad. A pH 1.2, todos los productos alcanzaron en el primer tiempo de muestreo, un porcentaje disuelto mayor al 85%, en el medio de disolución pH 4.5, tanto el medicamento C como el de referencia, no lo alcanzaron.

En cambio, a pH 6.8, solamente el medicamento B logró más del 85% del principio activo disuelto en los primeros diez minutos de la prueba. A pH 4.5 y 6.8 se determinó que el medicamento C no es similar al de referencia ya que f_2 es 29.9 y 46.3, respectivamente. Por tanto, de los tres medicamentos de prueba, el C no es intercambiable, cabe destacar que los medicamentos A y B, son nacionales.

Palabras claves: Disolución de medicamentos, amoxicilina cápsulas, perfiles de disolución, Intercambiabilidad, Calidad de los medicamentos.

ABSTRACT

To establish the interchangeability of drugs, mainly generics, it is necessary to demonstrate their equivalence with respect to the reference drug (Talevi, Quiroga, & Ruiz, 2016). Among the main tests that are carried out are those of bioavailability, bioequivalence and the comparison of dissolution profiles. These tests make it possible to guarantee the safety of the exchange between drugs during clinical practice.

Amoxicillin, a broad-spectrum antibiotic widely used in our country for the treatment of various infectious pathologies, is in Class I within the Biopharmaceutical Classification System (SCB) (PAHO, 2011), therefore, its equivalence can be demonstrated through through in vitro studies. In this study, the dissolution profiles of three Amoxicillin 500 mg capsules marketed in Nicaragua were compared, with the aim of demonstrating whether they are interchangeable. The methodology used in the study is that described in the FDA Guide for Comparison of Dissolution Profiles; Three dissolution media were used at pH 1.2, 4.5 and 6.8 and f_2 was calculated to determine exchangeability. At pH 1.2, all the products reached in the first sampling time, a dissolved percentage greater than 85%, in the pH 4.5 dissolution medium, both drug C and the reference did not reach it.

In contrast, at pH 6.8, only drug B achieved more than 85% of the active principle dissolved in the first ten minutes of the test. At pH 4.5 and 6.8 it was determined that drug C is not similar to the reference one since f_2 is 29.9 and 46.3, respectively. Therefore, of the three test drugs, C is not interchangeable, it should be noted that drugs A and B are national.

Keywords: Dissolution of drugs, amoxicillin capsules, dissolution profiles, Interchangeability, Quality of drugs.



Introducción

La aparición de productos genéricos en el mercado ha permitido aumentar la disponibilidad y accesibilidad de la población a los medicamentos, principalmente a los medicamentos esenciales.

En el ámbito de la salud pública y del desarrollo humano, el acceso a los medicamentos esenciales ha sido considerado como una prioridad a nivel mundial y es un componente fundamental de tres de los Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS). La estrategia de los medicamentos esenciales constituye uno de los instrumentos más valiosos para lograr altos niveles de impacto sanitario, social y optimizar el gasto farmacéutico. Es por ello que en la actualidad la mayor parte de países ha implementado el Concepto de Medicamentos Esenciales en sus sistemas de salud (OPS/OMS, 2007).

Sin embargo, el aumento de la oferta de productos disponibles en el mercado de medicamentos ha generado una práctica cotidiana durante la dispensación: el intercambio entre productos similares e innovadores, o de productos similares entre sí.

Este intercambio, ha generado gran controversia debido a que para garantizar completamente la seguridad del intercambio entre medicamentos durante la prescripción se debería demostrar que los mismos son equivalentes terapéuticos. Para establecer la intercambiabilidad de los medicamentos genéricos es necesario realizar de manera científica, pruebas que demuestren que estos son equivalentes con respecto al medicamento de referencia dentro de un intervalo definido. Entre las principales pruebas, están las de biodisponibilidad, bioequivalencia y la comparación de perfiles de disolución.

Por tal razón, con el fin de dar respuesta a la problemática planteada, con este proyecto se pretende demostrar la equivalencia in vitro de tres productos de Amoxicilina en cápsulas de 500 mg comercializadas en Nicaragua.

Diseño metodológico, materiales y métodos.

Selección de la muestra

Se seleccionaron cuatro productos de amoxicilina trihidrato cápsulas de 500mg en diferentes farmacias legalmente establecidas en la ciudad de León, de los cuales uno corresponde al medicamento de referencia y tres a medicamento de prueba, los que se identificaron para el estudio con las letras A, B y C. El medicamento de referencia al igual que los de prueba, A y C, se comercializan como genéricos y el medicamento B con nombre comercial.

Verificación de la calidad de parámetros fisicoquímicos

Se realizó verificación de los parámetros fisicoquímicos a los cuatro medicamentos Amoxicilina trihidrato 500mg en estudio para verificar su calidad. Los ensayos se realizaron siguiendo las metodologías analíticas descritas en la Farmacopea USP 40/NF 35 y pruebas establecidas en el Reglamento Técnico Centroamericano (RTCA 11.03.47.07).

Descripción del objeto de estudio

Cápsulas de Amoxicilina trihidrato 500 mg comercializadas en las farmacias privadas del municipio de León, Nicaragua.

Los productos incluidos en este estudio se seleccionaron de acuerdo a los siguientes criterios:

- Cápsula de 500 mg de Amoxicilina trihidrato de tres laboratorios (medicamento de prueba).
- Cápsula de 500 mg de Amoxicilina trihidrato (medicamento de referencia).
- Cápsulas de Amoxicilina con registro sanitario emitido por la autoridad reguladora nacional.
- Medicamento de prueba como el de referencia deben ser de un mismo lote y estar dentro de su periodo de uso.

Sitio experimental

El estudio se realizó en las instalaciones del laboratorio de Control de Calidad de Medicamentos (LCCM) de la UNAN-León.

Equipos y Materiales

Disolutor: Marca: VARIAN, modelo: VK 7000

Espectrofotómetro UV-Vis: Marca: VARIAN, modelo: Cary 50

Balanza Analítica: Marca: A&D. Modelo: HM-120. Capacidad: Max 120g y Min 0.0001g. Desviación: 0.1 mg. Condición Ambiental Operacional: Temperatura 5 a 40 OC. % Humedad relativa ≤ 85%.

Ultrasonic Cleaner: Marca: Branson. Modelo B3-R.

Matraces volumétricos:

Rango de medición: 100 mL y 25 mL ± 0.05, Marca: KIMAX; clase A.

Probetas: Probetas de vidrio de 900 mL

Erlenmeyer de 50 mL, Marca: KIMAX; clase A

Pipetas volumétricas de 10 mL,

Embudos de vidrio

Filtro de membrana: Tipo WHATMAN 41, diámetro de 110 mm.

Destilador de agua: Destilador de agua potable. Marca: BEAR A 1104

Métodos y Técnicas.

Condiciones de la prueba de Perfiles de Disolución:

Se realizaron los perfiles de disolución según lo establecido en la Guía para la Industria: Pruebas de disolución de formas de dosificación oral sólidas de liberación inmediata, de la FDA, en tres medios de disolución a pH 1.2, 4.5 y 6.8: Ácido clorhídrico 0,1 N; pH 1.2; Solución amortiguadora de Acetato, pH 4.5; Solución amortiguadora de fosfato, pH 6.8.

Volumen: 900 ml, desgasificado al vacío.

Aparato: 2 (Paleta); 75 rpm

Tiempo de la prueba: 70 min

Tiempo de muestreos: Intervalos de 10 minutos, sin reposición del volumen extraído del medio de disolución.

Temperatura: 37± 0.5

Técnica: Espectrofotometría UV-VIS

Longitud de onda analítica: 272 nm

Blanco: Medio de disolución

Evaluación de los perfiles de disolución

Tabla de resultados del perfil de disolución, del medicamento de referencia y del medicamento de prueba, que incluya los porcentajes disueltos a cada tiempo de muestreo en cada unidad de dosificación, así como los porcentajes disueltos promedio y los coeficientes de variación. Gráfica de los porcentajes disueltos promedio del medicamento de referencia y del medicamento de prueba.

Cálculo del factor de similitud, f_2

La evaluación del factor de similitud se realizó siguiendo los criterios de la normativa de referencia:

- En los medios de disolución en los que tanto el medicamento de prueba como el medicamento de referencia se disuelve en más del 85% en 15 minutos o menos, no es necesario emplear el f_2 y por lo tanto no es necesario caracterizar la curva ascendente. En esta situación los productos se clasifican como de muy rápida disolución.

- Si el CV% del porcentaje disuelto es menor o igual que el 20% para el primer tiempo de muestreo y menor o igual que el 10% para los tiempos subsecuentes, se comparan los perfiles de disolución calculando el f_2 .

- Calcular el valor de f_2 en cada uno de los medios de disolución, comparar los valores promedio desde el primer tiempo de muestreo hasta máximo un tiempo de muestreo después de que el medicamento de referencia ha alcanzado el 85% del fármaco disuelto con un mínimo de 3 puntos, si el valor de f_2 es mayor o igual a 50, en el medio o en los 3 medios de disolución, según aplique los perfiles de disolución son similares. Se consideran equivalentes con el factor de similitud: entre 50 y 100.

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

Resultados y discusión

Al verificar la calidad de las cápsulas de Amoxicilina 500 mg mediante las pruebas fisicoquímicas siguientes:

En relación a la prueba de desintegración, los cuatros medicamentos se desintegraron en un tiempo menor de cinco minutos. Según la especificación para esta prueba, los medicamentos de liberación inmediata, deberán desintegrarse en un tiempo menor de 30 minutos.

Los cuatros medicamentos evaluados cumplieron con la especificación, 90.0% - 120.0%, para la prueba de valoración de la cantidad declarada de amoxicilina en las unidades de dosificación

Tabla 1

Resultados de la prueba de Valoración de Amoxicilina

% de	Medicamento			
	Referencia	A	B	C
amoxicilina	101.8 %	95.4%	100.1%	101.2%

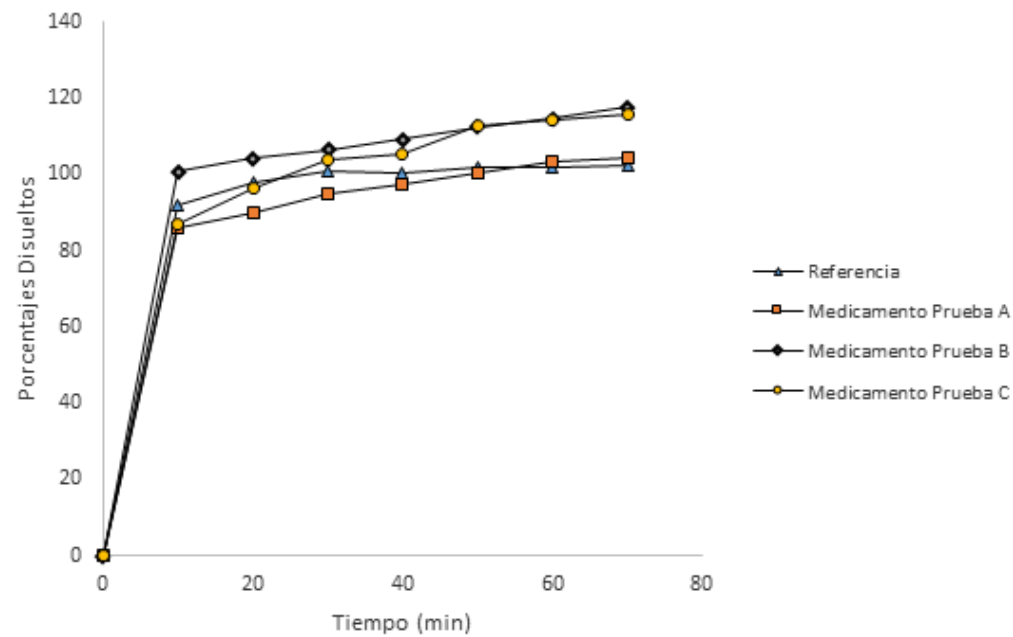
Tabla 2

Perfiles de disolución a pH 1.2

Tiempo	Referencia	A	B	C
10	91.7	85.7	100.8	86.8
20	97.7	90.1	104.3	96.4
30	100.8	94.7	106.6	103.7
40	100.2	97.6	109.3	105.3
50	101.7	100.2	112.4	112.6
60	101.9	103.4	114.6	114.1
70	102.5	104.6	117.7	115.9

En el primer tiempo de muestreo, en el medio de disolución a pH 1.2, todos los medicamentos presentaron un porcentaje disuelto mayor de 85%, por tanto, no es necesario calcular el factor de similitud (f_2), ya que estos se clasifican de muy rápida disolución, de acuerdo a la clasificación biofarmacéutica (Clase I) de la amoxicilina, muy soluble.

Gráfico 1 Perfiles de disolución a pH 1.2 de los medicamentos de Referencia, A; B y C



En cuanto a la eficiencia de la disolución, todos los medicamentos son similares, ya que presentaron un porcentaje de eficiencia mayor de 80 (EF %).

Tabla 3 Cálculo de eficiencia de disolución (EF%) para los medicamentos de Referencia y de Pruebas A,B,C a pH 1.2

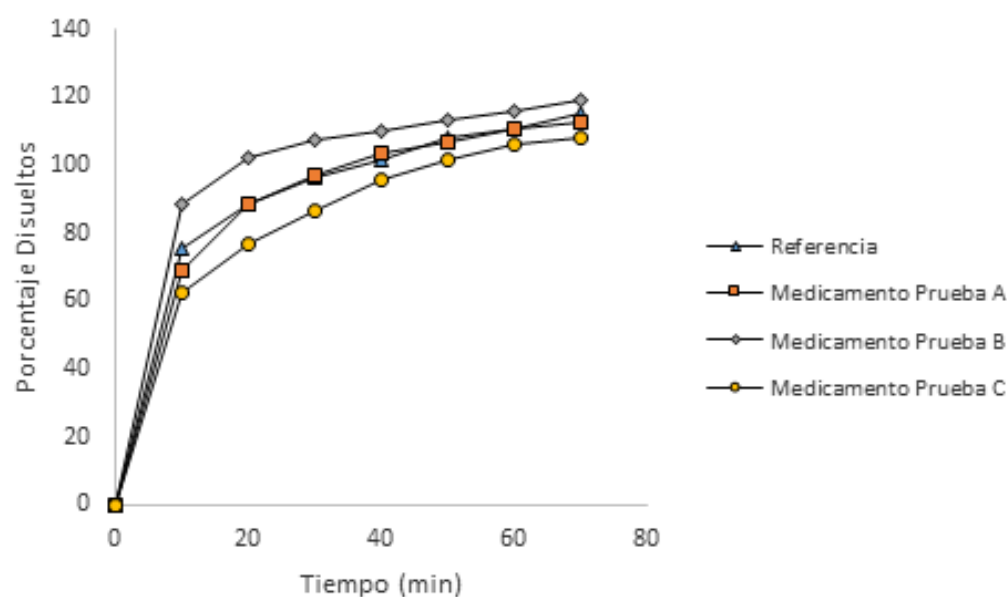
Área Trapecio Referencia	Área Trapecio A	Área Trapecio B	Área Trapecio C	AUC ₀ T	Area Total (Q100*T)	EF (%)
458.6	428.7	503.8	434.0	6452.0	7171.6	89.96 R
947.0	879.4	1025.3	916.0	6240.6	7321.4	85.24 A
992.2	924.1	1054.4	1000.7	7067.3	8236.9	85.80 B
1004.9	961.4	1079.3	1045.0	6768.3	8115.4	83.41 C
1009.8	988.8	1108.4	1089.3			
1018.0	1018.0	1134.9	1133.3			
1021.6	1040.1	1161.3	1150.0			

Tabla 4 Perfiles de disolución a pH 4.5

Tiempo	Referencia	A	B	C
10	75.0	88.2	87.7	49.2
20	86.2	94.5	97.9	64.5
30	94.6	99.1	102.4	77.0
40	102.0	102.4	107.7	81.9
50	107.5	105.1	109.7	88.6
60	111.5	107.9	113.8	95.0
70	116.7	110.4	116.6	100.1

Los medicamentos A y B, alcanzaron más del 85 % de principio activo disuelto en el primer tiempo de muestreo, por lo que se exceptúan del cálculo de f₂, considerándose ambos medicamentos de muy rápida disolución.

Gráfico 2 Perfiles de disolución a pH 4.5 del medicamento de Referencia, A, B y C



En cuanto a la eficiencia de la disolución a pH 4.5, los medicamentos A y B son similares, ya que presentaron un porcentaje de eficiencia mayor de 80 (EF %), en cambio el medicamento C, es el que reporta el menor porcentaje de eficiencia.

Tabla 5 Cálculo de eficiencia de disolución (EF%) para los medicamentos de Referencia y de Pruebas A,B,C a pH 4.5

Área Trapecio Referencia	Área Trapecio A	Área Trapecio B	Área Trapecio C	AUC ₀ T	Area Total (Q100*T)	EF (%)
375.0	441.1	438.7	245.9	6352.5	8168.4	77.77
806.2	913.7	928.3	568.3	6524.7	7729.0	84.42
904.3	968.0	1001.5	707.6	6775.6	8161.4	83.02
983.1	1007.4	1050.3	794.6	5061.6	7009.2	72.21
1047.7	1037.8	1086.9	852.2			
1095.2	1065.3	1117.7	917.6			
1140.9	1091.6	1152.1	975.4			

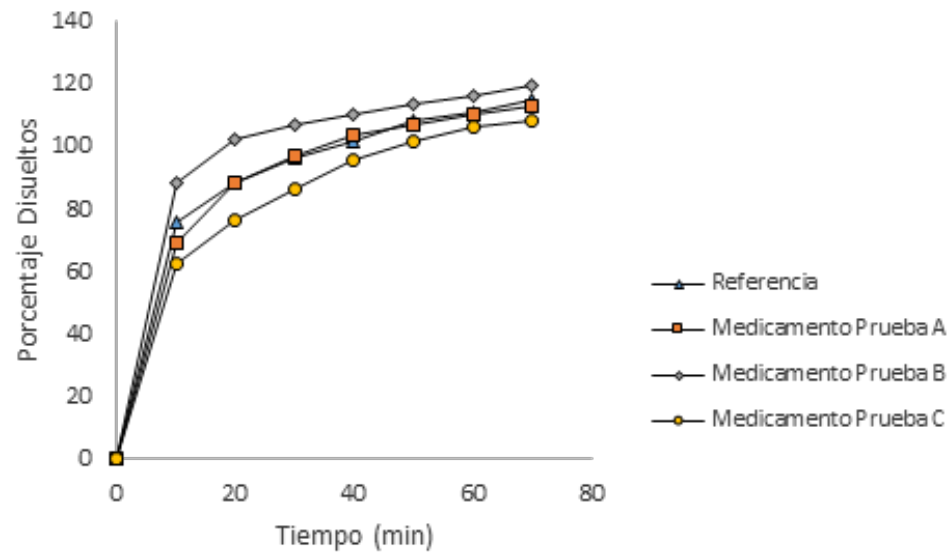
En los 3 medios de disolución ensayados la muestra número 3 reporta a los primeros 10 minutos más del 85 % de principio activo disuelto por esta razón no es necesario calcular el factor de similitud (f_2), pues se clasifica de muy rápida de disolución.

Tabla 6 Perfiles de disolución a pH 6.8

Tiempo	Referencia	A	B	C
10	75.7	69.2	88.3	62.3
20	88.5	88.6	102.0	76.5
30	96.4	97.0	107.2	86.7
40	101.9	103.8	110.0	95.6
50	108.3	106.8	113.5	101.5
60	110.9	110.4	116.2	106.5
70	115.2	112.8	119.4	108.5

En el medio de disolución pH 6.8, se encontró que únicamente el medicamento B, alcanzó más del 85% disuelto a en los primeros diez minutos, por lo cual, se exceptúa del cálculo de f_2 .

Gráfico 3 Perfiles de disolución a pH 6.8 del medicamento de Referencia, A, B y C



En cuanto a la eficiencia de la disolución a pH 6.8, el medicamento B presentó un porcentaje de eficiencia en la disolución mayor que los demás, superior al 80 %.

Tabla 7 Cálculo de eficiencia de disolución (EF%) para los medicamentos de Referencia y de Pruebas A,B,C a pH 6.8

Área Trapecio Referencia	Área Trapecio A	Área Trapecio B	Área Trapecio C	AUCoT	Área Total	EF (%)
378.4	345.8	441.5	311.4	6393.6	8065.3	79.3
820.8	789.0	951.5	694.1	6321.8	7895.3	80.1
924.6	928.1	1045.9	816.1	6968.5	8355.7	83.4
991.8	1003.9	1086.1	911.2	5832.4	7591.8	76.8
1051.4	1052.8	1117.5	985.1			
1096.1	1086.0	1148.3	1039.8			
1130.4	1116.2	1177.8	1074.8			

Tabla 8 Resultados de perfiles de disolución a pH 4.5 para cálculo de f_2

Tiempo (minutos)	% de principio activo disuelto	
	Referencia	C
10	75.0	49.2
20	86.2	64.5
30	94.6	77.1

El factor de similitud calculado es de 32.9, menor a la especificación ($f_2 \geq 50$), lo cual indica que no hay similitud entre el medicamento de prueba C y el de referencia.

Tabla 9 Resultados de perfiles de disolución a pH 6.8 para cálculo de f_2

Tiempo (minutos)	% de principio activo disuelto		
	Referencia	A	C
10	75.7	69.2	62.3
20	88.5	88.6	76.5
30	96.4	97.0	86.7

Al comparar el medicamento A con el de referencia se obtuvo un f_2 calculado de 70.4. En cambio, al comparar el medicamento C con el de referencia, el factor de similitud calculado es de 46.3, y de acuerdo a la especificación ($f_2 \geq 50$), se podría afirmar que el medicamento A es similar al de referencia en el medio de disolución pH de 6.8 y no así, el medicamento C.



Conclusiones

1. El medicamento de prueba B, es el que presenta mayor porcentaje de eficiencia en los tres medios de disolución, lo que indica mejor comportamiento biofarmacéutico.
2. Los medicamentos nacionales A y B, demostraron ser intercambiables, no así el medicamento C.

Referencias bibliográficas

1. Naciones Unidas (2018). La Agenda 2030 y los Objetivos de Desarrollo Sostenible: una oportunidad para América Latina y el Caribe [archivo PDF]. Recuperado de https://repositorio.cepal.org/bitstream/handle/11362/40155/24/S1801141_es.pdf.
2. Organización Panamericana de la Salud (OPS) (2007). Los Medicamentos Esenciales en la Región de las Américas: logros, dificultades y retos [archivo PDF]. Recuperado de <http://www.paho.org/spanish/ad/ths/ev/DocTecnico-Meds%20Esencs%20en%20laRegi%C3%B3n-2007.pdf>
3. Organización Panamericana de la Salud (OPS) (2011). Marco para la ejecución de los Requisitos de Equivalencia para los productos farmacéuticos. Recuperado de <https://apps.who.int/medicinedocs/documents/s22162es/s22162es.pdf>
4. LEY No. 721 Venta Social de Medicamentos. La Gaceta Diario Oficial de la República de Nicaragua, 14 de julio del 2010.
5. Talevi, A., Quiroga, P., Ruíz, M. (2016). Procesos Biofarmacéuticos: Su relación con el diseño de formas farmacéuticas y el éxito de la farmacoterapia. Editorial de la Universidad de la Plata.
6. Rockville. US. United States Pharmacopeial Convention, I. (2017). USP 40. Farmacopea de los Estados Unidos de América. NF 35. Formulario nacional. United States Pharmacopeial Convention. Rockville.
7. Talevi, A., Quiroga, P., Ruíz, M. (2014). Procesos Biofarmacéuticos: Su relación con el diseño de formas farmacéuticas y el éxito de la farmacoterapia. Editorial de la Universidad de la Plata.

