

Influencia del formato de presentación de las cápsulas de amoxicilina 500 mg en su calidad

Influence of alternative presentation formats of amoxicillin 500 mg capsules on its quality

Lázaro Rolando Cabrera Artola^a, Mirna Fernández Cervera^{b, *}, Karina Mira Díaz^c, Dania Pérez Ricardo^d, Miguel Ángel Cabrera Pérez^e, Alfredo Fernández Martínez^f, Marlen Cárdenas Peña^g

^a**Conceptualización. Curación de datos. Análisis formal. Investigación. Metodología. Administración del proyecto. Recursos. Software. Validación.** (0000-0002-3003-4581). Empresa Farmacéutica 8 de Marzo. Unidad Empresarial de Base (UEB) Penicilánicos Orales. Unidad de Ciencia y Técnica. Carretera Monumental Km 22 ½, Cotorro, La Habana, Cuba. lazarofarmac@gmail.com

^{b,*} **Conceptualización. Metodología. Administración del proyecto. Supervisión. Validación.** (0000-0001-6537-3367). Universidad de La Habana. Instituto de Farmacia y Alimentos (IFAL). Departamento de Farmacia Calle 222 No. 2317 e/ 23 y 21, La Lisa, La Habana, Cuba. mirnafc@ifal.uh.cu

^c **Curación de datos. Análisis formal. Investigación. Recursos** (0000-0002-4291-9926). Empresa Farmacéutica 8 de Marzo. Unidad Empresarial de Base (UEB) Penicilánicos Orales. Laboratorio de Inspección y Ensayo. Carretera Monumental Km 22 ½, Cotorro, La Habana, Cuba. karinamiradiaz@gmail.com

^d**Análisis formal. Metodología. Software.** (0000-0002-2391-5313). Universidad de La Habana. Departamento de Farmacia. Instituto de Farmacia y Alimentos (IFAL), Calle 222 No. 2317 e/ 23 y 21, La Lisa, La Habana, Cuba. yosue@ifal.uh.cu

^e**Conceptualización. Metodología. Administración del proyecto. Software. Supervisión. Validación.** (0000-0001-5897-2230). Centro de Bioactivos Químicos. Universidad Central "Marta Abreu" de Las Villas. Carretera a Camajuani Km 51/2, Santa Clara, Villa Clara, Cuba. macabrera@uclv.edu.cu

^f**Curación de datos. Investigación. Metodología. Administración del proyecto. Recursos. Supervisión.** (0000-0002-7830-9775). Empresa Farmacéutica 8 de Marzo. Unidad Empresarial de Base (UEB) Penicilánicos Orales Unidad de Ciencia y Técnica (UCT). Carretera Monumental Km 22 ½, Cotorro, La Habana, Cuba. Email: farmalfredo@gmail.com

^g **Adquisición de fondos. Administración del proyecto. Recursos.** (0000-0003-0228-1435). Empresa Farmacéutica 8 de Marzo. Unidad Empresarial de Base (UEB) Penicilánicos Orales. Unidad de Ciencia y Técnica (UCT). Carretera Monumental Km 22 ½, Cotorro, La Habana, Cuba. marlen@8marzo.biocubafarma.cu

Recibido: 23 de febrero de 2021;

Aceptado: 17 de agosto de 2021;

RESUMEN

La amoxicilina se considera un medicamento esencial y de uso frecuente en el Cuadro Básico de Medicamentos de Cuba. Se presenta en cápsulas duras de gelatina en formato verde-blanco con una dosis de 500 mg. El presente trabajo tuvo como objetivo evaluar la influencia de formatos alternativos de presentación de las cápsulas de amoxicilina 500 mg en su calidad. Se elaboraron lotes industriales de cápsulas de amoxicilina empleando tres formatos de presentación: verde, rojo y escarlata. Los ensayos realizados fueron: descripción, peso promedio, desintegración, valoración, uniformidad de unidades de dosificación, ensayo de disolución y perfiles de disolución. Simultáneamente se verificó el desempeño del método espectrofotométrico para la cuantificación del analito en tres medios de disolución. Para evaluar la cinética de liberación del fármaco se aplicaron diferentes modelos matemáticos, determinando la eficiencia de la disolución, tiempo medio de disolución y área bajo la curva. Se analizó el comportamiento de la disolución en condiciones de estabilidad de vida útil. De acuerdo a la evaluación tecnológica y química realizada se cumplieron las especificaciones de calidad establecidas, independientemente del formato de presentación de las cápsulas empleado. Se demostró que el método espectrofotométrico cumplió con los criterios establecidos para la finalidad prevista. La liberación del fármaco en cada uno de los lotes se ajustó al modelo de Weibull. El formato de cápsula empleado no interfiere en el comportamiento de la disolución, durante 24 meses, en condiciones de vida estante. Los lotes industriales de las cápsulas de amoxicilina en los formatos alternativos de presentación, cumplieron con las especificaciones establecidas, así como la disolución durante 24 meses, sin riesgos para la calidad del producto terminado

Palabra claves: amoxicilina trihidrato, control de calidad, disolución, formatos alternativos de cápsulas.

ABSTRACT

Amoxicillin is considered an essential medicine and of frequent use in the Cuban Basic Table of Medicines. It is presented in hard gelatin capsules in a green-white format with a 500 mg dose. The objective of the present work was to evaluate the influence of alternative presentation formats of amoxicillin 500 mg capsules on its quality. Industrial batches of amoxicillin capsules were made using three presentation formats: green, red and scarlet. The tests carried out were: description, average weight, disintegration, evaluation, uniformity of dosage units, dissolution test and dissolution profiles. Simultaneously, the performance of the spectrophotometric method for the quantification of the analyte in three dissolution media was verified. To evaluate the drug release kinetics, different mathematical models were applied, determining the dissolution efficiency, mean dissolution time and area under the curve. The behavior of the dissolution was analyzed under conditions of shelf life stability. According to the technological and chemical evaluation carried out, the established quality specifications were met, regardless of the capsule presentation format used. The spectrophotometric method was shown to meet the established criteria for the intended purpose. The release of the drug in each of the batches was adjusted to the Weibull model. The capsule format used does not interfere with the dissolution behavior, for 24 months, under shelf life conditions. The industrial batches of amoxicillin capsules in the alternative presentation formats, complied with the established specifications, as well as the dissolution for 24 months, without risks to the quality of the finished product.

Keywords: amoxicillin trihydrate, alternative presentation format of capsules, dissolution, quality control

INTRODUCCION

La amoxicilina es una amino-penicilina de acción bactericida de espectro antibacteriano similar a la ampicilina. Se ha reportado que es más activa que la ampicilina contra algunos *Streptococcus*, *Proteus mirabilis*, *Serratia marcescens* y *Salmonella*. El mecanismo de acción de la amoxicilina frente a gérmenes sensibles es por interferencia en la biosíntesis de los mucopéptidos que constituyen la pared bacteriana (Thambavita *et al.*, 2017).

Las formas sólidas que contienen amoxicilina trihidratada (250 y 500 mg) aparecen en la 19 Lista de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (Thambavita *et al.*, 2017). Se considera un medicamento de uso frecuente y un medicamento esencial en el Cuadro Básico de Medicamentos de Cuba (CBM Cuba, 2019). Se presenta en cápsulas duras de gelatina en formato verde-blanco con una dosis de 500 mg. La entidad productora de este medicamento en el país es la Unidad Empresarial de Base (UEB) Penicilánicos Orales perteneciente a la Empresa Farmacéutica 8 de Marzo.

Los productos que contienen amoxicilina en dosis de 250 a 875 mg se clasifican como clase I del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB) (Lindengerg, Kopp & Dressman., 2004, Takagi *et al.*, 2006; Thambavita *et al.*, 2017; Miranda-Pérez, Fernández-Cervera, Reyes-Naranjo & Cabrera-Pérez, 2020), mientras que con una dosis de 1000 mg se clasifica como clase II. Considerando la variabilidad en los datos de solubilidad y permeabilidad, según la dosis, la OMS y otros autores lo clasifican como clase III (Kasim *et al.*, 2004; Benet, Broccatelli & Oprea, 2011; Pham-The *et al.*, 2013).

En la farmacopea USP 40 (2017) se establecen dos pruebas de disolución para el control de calidad de la amoxicilina con diferentes condiciones, siendo de obligatorio cumplimiento el uso de una prueba u otra para evaluar el desempeño de la formulación: Prueba I: Aparato II (paleta); velocidad 75 rpm; con no menos del 85,0 % de la cantidad declarada de amoxicilina disuelta en 60 min; Prueba II: Aparato I (cesta); velocidad 100 rpm; y no menos del 85,0 % de la cantidad declarada de amoxicilina disuelta en 90 min.

Diversos estudios encaminados a demostrar la equivalencia e intercambiabilidad terapéutica de formulaciones comerciales de amoxicilina han descrito la utilización del aparato de disolución II a 75 rpm (Atencio *et al.*, 2015; Grande-Ortiz, Taipe-Cadenillas, Villodas-Saldaña, Rodríguez-Calzado & Moreno-Exebio, 2019) y el aparato de disolución I a 100 rpm (Ponce d'León & Jaramillo 2004; Daza, 2013; Hernández *et al.*, 2020). Los resultados descritos sobre los perfiles de disolución y el comportamiento de diferentes formulaciones orales de liberación inmediata de amoxicilina, son variables, y no en todos los casos cumplen lo establecido en la regulatoria para bioexonerar a compuestos clase I ó III del SCB (Ponce d'León & Jaramillo, 2004; Löbenberg *et al.*, 2012; Daza, 2013; Kassaye, 2013; Atencio *et al.*, 2015; Grande-Ortiz, Taipe-Cadenillas, Villodas-Saldaña, Rodríguez-Calzado & Moreno-Exebio, 2019; Hernández *et al.*, 2020).

En los almacenes de la entidad productora nacional hay existencia de gran cantidad de cápsulas. Sin embargo, no ha sido posible la contratación de cápsulas en formato verde-blanco, por la inestabilidad de los suministros de los proveedores. Debido a la existencia de otros colores de cápsulas, rojo y escarlata, se consideró comercializar la Amoxicilina 500 mg con esos formatos alternativos.

Con este propósito, en el presente trabajo, se determinaron las propiedades tecnológicas establecidas, así como también los controles químicos de las cápsulas de amoxicilina de 500 mg, en los tres formatos de presentación. Además, se evaluó el comportamiento de la disolución *in vitro*, recién elaboradas y durante el estudio de estabilidad de vida de estante, así como la comparación de los perfiles de disolución en los medios de pH 1,2, 4,5 y 6,8, previa demostración del desempeño del método para la cuantificación del fármaco en los medios de disolución.

MATERIALES Y MÉTODOS

Materias primas y reactivos químicos

Material de referencia primario (MRP) amoxicilina trihidrato estándar USP (Farmacopea de los Estados Unidos, por sus siglas en inglés), potencia 966 ug/mg base anhidra, Lote LOK 359 (Alemania). Materia prima amoxicilina trihidrato, Lote 5011604126081 (Sinopharma, China), almidón sodio glicolato (Explotab) (JRR Pharma, India), estearato de magnesio (Nitika, India), lactosa monohidratada (Meggle, Alemania). El resto de los reactivos y soluciones fueron de calidad analítica (Merck, Alemania).

Elaboración de la formulación de cápsulas de amoxicilina 500 mg

Se elaboraron nueve lotes industriales de cápsulas de amoxicilina 500 mg, cada uno de 300,0 kg, tres para cada formato de cápsulas. Las cápsulas empleadas fueron de formato cero elongado (0E) de color verde-blanco (Lote F1709000825), rojo-blanco (Lote F1706000859) y escarlata-blanco (lote F1709000827), todas suministradas por Farmacapsulas – Colombia. El proceso de dosificación se realizó en una máquina dosificadora de polvos industriales en cápsulas de formato 0E (Bosch GK 2000, Alemania).

Controles tecnológicos y químicos a los polvos y producto terminado

Densidad aparente de vertido (DAV) y de asentamiento (DAA): Se utilizó el método de los cilindros o probetas (PT-TD-200, Pharma Test AG, Alemania) empleando 100,0 g de la muestra en cada réplica (USP 40, 2017).

Velocidad de flujo: El ensayo se realizó según el método básico utilizando un flujómetro de polvos (PHARMATEST PTG S4, Alemania) (USP 40, 2017).

Índice de compresibilidad o de Carr (IC) y el de Hausner (IH): Se calcularon a partir de los valores de las densidades aparentes por vertido y de asentamiento (USP 40, 2017).

Características organolépticas: Se tomaron cinco cápsulas y se les retiró el contenido expandiéndolo sobre un papel de filtro para realizar una observación detallada, evaluando su aspecto, olor, color, brillantez, presencia de partículas extrañas y cambio en su olor característico.

Peso promedio: Se pesaron en balanza analítica (Sartorius, Alemania, error 0,001 mg) de manera individual 10 cápsulas de cada lote, seleccionadas aleatoriamente, a las que previamente se les retiró el polvo de la superficie sin quebrarlas, y se calculó el valor promedio, la desviación estándar y el coeficiente de variación (CV) de las cápsulas llenas, vacías y el polvo contenido en las cápsulas. El procedimiento fue realizado tres veces.

Desintegración: Se utilizó el desintegrador ERWEKA, modelo D 6350 (Alemania) utilizando seis cápsulas de cada lote seleccionadas aleatoriamente.

Valoración: Se empleó un método cromatográfico y las especificaciones respecto a la cantidad de principio activo fueron de 90,0 % a 120,0 % (USP 40, 2017).

Fase móvil: Compuesta por acetonitrilo (Merck, Alemania) y diluyente (1:24). El diluyente contenía fosfato monobásico de potasio (Merck, Alemania) en agua, ajustado con una solución de hidróxido de potasio al 45,0 % (p/p) a un pH de $5,0 \pm 0,1$.

Solución estándar: Se pesaron exactamente 30,0 mg de amoxicilina trihidratada transfiriéndolos a un volumétrico de 50 mL. Con ayuda del agitador magnético (RETOMED, Cuba) se disolvió en el diluyente, completando volumen con igual disolvente.

Solución de la muestra: Se extrajo el contenido de 10 cápsulas y se pesó una cantidad de mezcla de polvo equivalente a 60,0 mg de amoxicilina trihidrato, y se transfirió a un volumétrico de 100 mL. Se adicionó una parte del diluyente y se agitó con un agitador magnético asegurando la disolución completa y se enrazó.

Sistema cromatográfico: Se utilizó un cromatógrafo (Knauer, Alemania) con detector UV 230 nm, columna 4,0 mm x 25 cm, relleno L1 de 10 μm (RP-C18) (EUROSPHER II, Alemania), velocidad de flujo de 1,5 mL/min y volumen de inyección de 10 μL .

Uniformidad de unidades de dosificación (UUD): Siguiendo los criterios establecidos (USP 40, 2017) se aplicó el método de variación de peso. Se utilizó la solución patrón de amoxicilina trihidrato preparada según lo descrito para la solución de referencia en la valoración.

Disolución *in vitro*: El ensayo fue realizado en un disolutor Sotax (Alemania) empleando el aparato de disolución I a 100 rpm (min^{-1}), el medio de disolución fue agua destilada, temperatura de $37 \pm 0,5$ °C y tiempo de ensayo 90 min.

La determinación del contenido de amoxicilina trihidrato disuelto se realizó por espectrofotometría UV. Se determinaron las absorbancias de las muestras y el estándar empleando un espectrofotómetro UV-VIS Analytik Jena (Alemania), en celdas de 1 cm, a una longitud de onda de 272 nm, empleando como blanco agua destilada. Se aceptaron valores no menores de 80,0 % (Q) de la cantidad declarada de amoxicilina (USP 40, 2017).

Desempeño del método espectrofotométrico para la cuantificación de amoxicilina en los medios de disolución

Previo al estudio de disolución, se comprobó el desempeño del método analítico para la cuantificación de amoxicilina en los tres medios de disolución (pH= 1,2, 4,5 y 6,8) (Anexo 1-CECMED, 2013).

Especificidad: Se llevó a cabo empleando placebos, según el procedimiento descrito para el ensayo de disolución. Como criterio de aceptación el método debe estar libre de la interferencia de los excipientes.

Linealidad: Se preparó una curva de calibración en un intervalo de concentración entre 50,0 y 150,0 % de la cantidad teórica declarada, analizando cinco concentraciones diferentes (50,0; 80,0; 100,0; 120,0; y 150,0 %). Se construyeron las curvas de calibración de área vs concentración ($\mu\text{g}/\text{mL}$). Como criterios se consideraron: coeficiente de correlación $r \geq 0,990$; coeficiente de determinación $r^2 \geq 0,98$; coeficiente de variación del factor respuesta $\text{CV}(\text{fr}) \leq 5,0$ %, $\text{fr} \approx b$; ecuación de la recta $y = bx + a$ (a es el intercepto, b es la pendiente, x es la concentración, y es la respuesta).

Precisión: Se estudió la repetibilidad del ensayo de disolución empleando muestras de 10 unidades. Los análisis los realizó el mismo analista, el mismo día y en el mismo equipo. Como criterio se estableció que el CV debe ser menor o igual al 3,0 %.

Para la precisión intermedia participaron dos analistas, en dos días diferentes, realizando análisis por triplicado de muestras de cápsulas de amoxicilina, aplicando el método descrito en la repetibilidad del método. Se determinó el % de recobrado, la desviación estándar y los CV totales en cada caso.

Exactitud: Se hicieron seis determinaciones del placebo cargado con la materia prima de amoxicilina. Se pesó el polvo equivalente a 69,30 mg (100,0 %) de concentración de trabajo declarada en la linealidad del sistema. Se incluyó la determinación del recobrado medio (\bar{R}) y CV total. Se realizó la prueba G de Cochran, para determinar si el factor concentración tuvo alguna influencia en los resultados, y la prueba t de Student para demostrar que no existían diferencias significativas entre el valor medio de recobro obtenido y el 100,0 %

Análisis estadístico de los perfiles de disolución *in vitro*

Los perfiles de disolución fueron realizados utilizando las condiciones de disolución de las cápsulas de amoxicilina descritas anteriormente en los diferentes medios de disolución (pH= 1,2, 4,5 y 6,8). Se tomaron 10 mL de muestra de cada uno de los vasos en el intervalo de tiempo de 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 50 y 70 minutos. Luego de cada toma se repusieron 10 mL de medio de disolución para así mantener las mismas condiciones. Este proceso se repitió dos veces para cada lote, obteniendo un total de 12 muestras por lote. El análisis de todas las muestras se realizó con el método espectrofotométrico descrito anteriormente.

Para comparar los perfiles de disolución se utilizó el programa DD-Solver® excel. Se efectuó la descripción de los perfiles de disolución *in vitro* que incluyó el cálculo de la eficiencia de la disolución (ED), tiempo medio de disolución (TMD) y el área bajo la curva (ABC). El método modelo dependiente se empleó para evaluar la cinética de disolución del fármaco mediante la aplicación de los modelos matemáticos: de orden cero, primer orden, segundo orden, Higuchi, Hixson-Crowell y Weibull. Se consideró el valor del coeficiente de determinación (r^2) para determinar el mejor ajuste de los datos experimentales.

Ensayo de disolución *in vitro* en el estudio de estabilidad de vida de estante

Las muestras de cada lote se obtuvieron aleatoriamente y se almacenaron a $30 \pm 2^\circ\text{C}$ de temperatura y humedad relativa $70 \pm 5 \%$, condiciones para la estabilidad de vida de estante. Los perfiles de disolución fueron realizados con doce unidades de cada lote de estudio, con una frecuencia de análisis de 3, 6, 9, 12, 18 y 24 meses. El ensayo se realizó empleando el aparato de cestas a 100 rpm, tiempo de 90 min y agua destilada como medio de disolución.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La descripción de las cápsulas en los tres formatos, mostró similitud, observándose un taco ligeramente amarillo. Se estableció como condición de almacenamiento el embalaje original, para proteger a las cápsulas de la humedad, y mantenerlas a temperaturas inferiores a los 30°C . Según los resultados de los ensayos tecnológicos (**Tabla 1**), los parámetros de densidad aparente de vertido, asentamiento y velocidad

de flujo cumplen con los límites de aceptación prefijados, no así para el índice de compresibilidad e índice de Haussner que predicen un comportamiento desfavorable para la fluidez.

Tabla 1. Propiedades tecnológicas de la formulación de amoxicilina 500 mg.

Propiedad	AMXCAP V-B			AMXCAP E-B			AMXCAP R-B			
	L- 1	L- 2	L- 3	L- 1	L- 2	L- 3	L- 1	L- 2	L- 3	
Densidad aparente de vertido (g/cm ³)	0,69	0,68	0,68	0,68	0,67	0,69	0,68	0,68	0,69	
Densidad aparente de asentamiento (g/cm ³)	0,91	0,92	0,92	0,92	0,92	0,91	0,93	0,92	0,91	
Velocidad de flujo (g/cm ² ·s)	16,0	14,0	15,0	15,0	15,0	16,0	15,0	14,0	15,0	
Apertura de las mallas (mm)										
	1,000	0,1	0,2	0,0	0,0	0,3	0,1	0,0	0,2	0,1
	0,850	1,9	1,7	1,8	1,5	1,6	1,2	1,8	1,6	1,2
Distribución del tamaño de las partículas	0,710	20,9	23,8	21,5	20,1	19,0	19,9	20,1	20,2	20,3
	0,500	41,6	44,6	45,0	44,9	44,2	43,9	43,0	42,9	42,7
	0,425	22,0	18,8	20,3	16,7	18,2	18,2	18,0	19,9	18,7
	0,355	6,2	6,2	3,9	7,9	6,1	7,2	6,2	5,5	5,0
	0,250	4,5	4,5	5,9	6,1	7,9	6,6	8,1	7,2	9,1
	0,125	2,7	2,8	2,7	3,0	2,5	2,8	2,7	2,6	2,8
	0,063	0,1	0,1	0,2	0,1	0,2	0,0	0,1	0,1	0,1
	Colector	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Índice de compresibilidad (%)	24,2	26,1	26,1	26,1	27,2	24,2	26,8	26,1	24,2	
Índice de Haussner	1,32	1,35	1,35	1,35	1,37	1,32	1,37	1,35	1,32	
	716,7	709,	710,	703,	708,	711,	715,	715,	709,	
Peso promedio (mg/CV %)	/	2/	9/1,	0/1,	3/1,	0/1,	9/1,	9/1,	4/1,	
	0,90	1,23	90	67	47	97	00	24	80	
Desintegración (min)	2,29	2,30	2,41	2,38	2,40	2,28	2,29	2,40	2,43	

AMXCAP V-B: cápsulas de amoxicilina verde – blanco, AMXCAP R-B: cápsulas de amoxicilina rojo – blanco, AMXCAP E-B: cápsulas de amoxicilina escarlata – blanco

Con respecto a la distribución del tamaño de las partículas, los porcentajes mayores están entre 0,355 y 0,850 mm, con un 90,0 % de partículas retenidas, presentando características de polvo moderadamente grueso a polvo grueso. El tiempo promedio de desintegración de las cápsulas en agua destilada cumple con el límite establecido (menor de 15 min).

El peso promedio de los tres formatos de cápsulas está dentro de los límites de control de proceso, con similitud entre los resultados, obteniéndose coeficientes de variación menores del 2,0 %. El peso promedio de las cápsulas vacías se mantuvo en 109,5 mg, muy similar al promedio de las cápsulas declaradas por el fabricante. El peso de la masa de polvo obtenido estuvo dentro del intervalo de masa de polvo declarado para garantizar una dosis de 500 mg (masa de polvo mínima 582 mg y masa de polvo máxima 618 mg). En general, todos los lotes cumplieron con el 5,0 % de diferencia de

porcentaje tolerado o límite establecido del peso de las unidades de dosificación equivalente a un \pm de 31,30 mg (USP 40, 2017).

Los resultados del contenido de amoxicilina (**Tabla 2**) cumplen con el criterio de aceptación referido a la valoración (90,0-120,0 %). Considerando los resultados de peso promedio, así como los de valoración, podría plantearse que el proceso de elaboración de los lotes estudiados fue adecuado, en relación a la uniformidad de dosis del fármaco contenido en cada unidad dosificada, sin influencia del formato de cápsula empleado.

Tabla 2. Valoración y uniformidad de las unidades de dosificación (UUD)

Muestra	Valoración (%)	UUD por variación de peso				
		% min	% máx	CV (%)	VA	
AMXCA P V-B	Lote 1	107,44	107,44	110,98	0,90	2,23
	Lote 2	111,16	103,00	111,47	2,26	4,90
	Lote 3	109,84	103,25	110,85	2,52	4,54
AMXCA P R-B	Lote 1	111,55	109,23	112,83	1,00	2,69
	Lote 2	111,05	108,28	112,57	1,24	3,32
	Lote 3	110,43	107,43	112,87	1,80	4,75
AMXCA P E-B	Lote 1	107,43	104,22	110,82	1,85	4,77
	Lote 2	108,22	105,74	110,20	1,55	4,00
	Lote 3	108,26	104,82	110,47	2,06	4,94
Límite	90 – 120 %	(VA) = $L \leq 15$ 90 – 120 %, CV ≤ 5 %				

AMXCAP V-B: cápsulas de amoxicilina verde – blanco, AMXCAP R-B: cápsulas de amoxicilina rojo – blanco, AMXCAP E-B: cápsulas de amoxicilina escarlata – blanco, % mínimo y % máximo: contenidos estimados individuales por lotes

El control de uniformidad de dosis se realizó mediante el método de uniformidad de peso, ya que la dosis de amoxicilina es mayor a 50 mg, siendo la cantidad de amoxicilina superior al 50,0 % del peso de la unidad de la cápsula (USP 40, 2017). Los resultados muestran que se garantiza la uniformidad por variación de peso, ya que cada unidad de dosificación, así como los porcentajes mínimos y máximos de los contenidos estimados individuales en cada lote, tienen un contenido de amoxicilina dentro de los valores comprendidos en las especificaciones de calidad, y el VA es ≤ 15 en todos los casos. De igual manera, los coeficientes de variación estuvieron por debajo del límite establecido ($\leq 5,0$ %) (USP 40, 2017).

Los lotes de cápsulas de amoxicilina, en los tres formatos evaluados, cumplen con el ensayo de disolución *in vitro* (**Tabla 3**), existiendo similitud en los resultados al término de los 90 min de ensayo, cumpliendo la especificación de no menos del 85,0 % de la cantidad declarada de amoxicilina disuelta en 90 min (USP 40, 2017). Los resultados del control de calidad realizado a los lotes industriales muestran que no hay influencia del formato de cápsula empleado en los atributos evaluados.

Tabla 3. Porcentaje de amoxicilina disuelto a los 90 min (n = 6)

Lote	Número de cápsula						X (%)	CV (%)	Q _{80%} +5 S ₁	
	1	2	3	4	5	6				
AMX	1	96,82	101,8	97,00	95,43	96,43	94,39	96,98	2,63	Cumple
CAP	2	90,36	92,00	98,10	98,15	96,90	97,76	95,54	3,61	Cumple
V-B	3	98,09	98,16	100,6	98,78	102,2	102,0	99,97	1,56	Cumple
AMX	1	98,14	96,31	95,50	97,33	90,31	91,83	94,90	3,30	Cumple
CAP	2	100,2	100,9	97,16	103,5	104,2	100,6	101,0	2,50	Cumple
E-B	3	92,70	97,57	96,47	101,9	103,7	101,7	99,00	4,18	Cumple
AMX	1	92,64	93,69	92,98	93,59	97,42	101,8	95,35	3,77	Cumple
CAP	2	85,69	89,78	94,08	95,37	93,68	91,76	91,73	3,86	Cumple
R-B	3	100,1	99,66	96,85	96,98	92,83	89,46	95,98	4,28	Cumple

AMXCAP V-B: cápsulas de amoxicilina verde – blanco, AMXCAP R-B: cápsulas de amoxicilina rojo – blanco, AMXCAP E-B: cápsulas de amoxicilina escarlata – blanco, X: promedio

El conjunto de los resultados obtenidos (**Tabla 4**), a partir del cumplimiento satisfactorio de los criterios de aceptación para la especificidad, linealidad, exactitud y precisión del método espectrofotométrico evaluado, permite afirmar que el método es válido en el intervalo de 66,66 a 199,99 mg/mL (50,0 a 150,0 %) de amoxicilina, en los tres medios de disolución (pH 1,2, 4,5 y 6,8) (Anexo 1-CECMED, 2013).

Tabla 4. Resumen del procesamiento estadístico de la validación del método espectrofotométrico en los tres medios de disolución

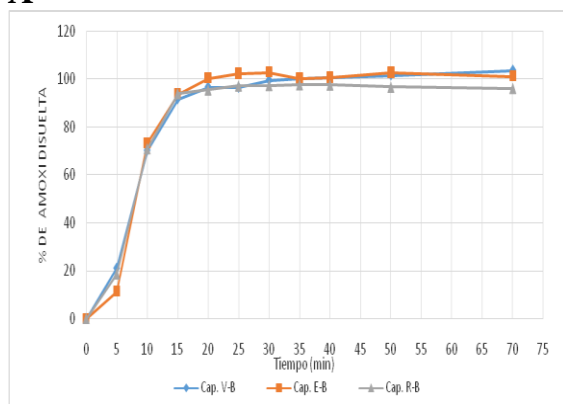
Parámetro	Medio pH 1,2	Medio pH 4,5	Medio pH 6,8	Criterio de aceptación
r	0,99966	0,99969	0,99865	$r \geq 0,99$
r ²	0,9993	0,99938	0,99731	$r^2 \geq 0,98$
t _{tab} (3,182)	t _{exp} = 136,26	t _{exp} = 59,56	t _{exp} = 133,85	t _{exp} > t _{tab} $\alpha=0,05; \rho= n-2 = 3$
Linealidad del intercepto	Significación t _{exp} = 2,021	Significación t _{exp} = 2,056	Significación t _{exp} = -2,009	t _{exp} < t _{tab} $\alpha=0,05; n=13, p > 0,05$
Linealidad de la pendiente	Significación t _{exp} = 66,83	Significación t _{exp} = 69,51	Significación t _{exp} = 31,249	t _{exp} > t _{tab} $\alpha=0,05; n=13, p \leq 0,05$
CV _f (%)	2,22	2,96	2,04	CV _f ≤ 5 %
Recobrado medio (%)	99,34	101,55	101,28	97,0–103,0 %
CV (%)	0,92	1,12	0,61	≤ 3,0 %
Exactitud Prueba Student	t _{exp} = 0,2400	t _{exp} = 0,4528	t _{exp} = 0,6889	t _{exp} < t _{tab} (α = 0,05, n = 2, ρ = n-1 = 5) = 2,571
Exactitud Prueba Cochran	G _{exp} = 0,3422	G _{exp} = 0,6570	G _{exp} = 0,2870	G _{exp} < G _{tab} (α = 0,05, k = 3, n = 18) = 0,7071 v (p-1) = 5

Repetibilidad	CV (%)	0,39	0,33	0,10	≤ 3,0 %
Precisión intermedia	Analista 1	$t_{exp} = 2,4309$	$t_{exp} = 0,3921$	$t_{exp} = 1,2352$	$\alpha = 0,05$ $t_{exp} < t_{tab}$ $t_{tab} = 4,303$
	Analista 2	$t_{exp} = 0,6813$	$t_{exp} = 3,6674$	$t_{exp} = 0,9083$	
	Día 1	$t_{exp} = 1,1875$	$t_{exp} = 0,2576$	$t_{exp} = 0,5555$	
	Día 2	$t_{exp} = 0,9307$	$t_{exp} = 0,5284$	$t_{exp} = 2,5555$	
Especificidad	Placebo AMXCAP E-B	1,53	1,23	1,34	Interferencia ≤ 2,0 %
	Placebo AMXCAP V-B	1,60	1,19	1,40	
	Placebo AMXCAP R-B	1,55	1,22	1,43	

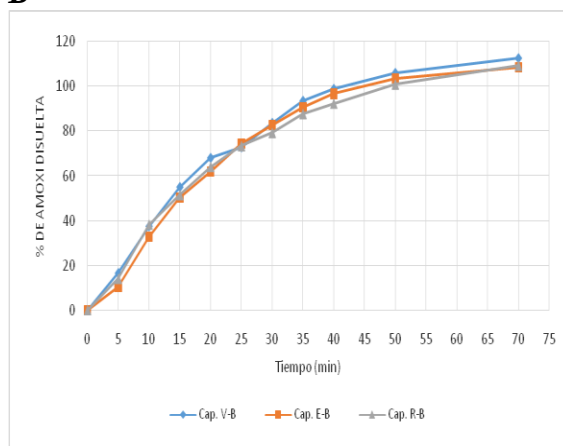
AMXCAP V-B: cápsulas de amoxicilina verde – blanco, AMXCAP R-B: cápsulas de amoxicilina rojo – blanco, AMXCAP E-B: cápsulas de amoxicilina escarlata – blanco

Existen similitudes en los resultados de la disolución al término de los 70 min de ensayo (**Fig. 1**), para los tres formatos de cápsulas empleados, cumpliendo satisfactoriamente el ensayo (no menos del 85,0 % de la cantidad declarada debe disolverse para el nivel de ensayo S_1) (USP 40, 2017).

A



B



C

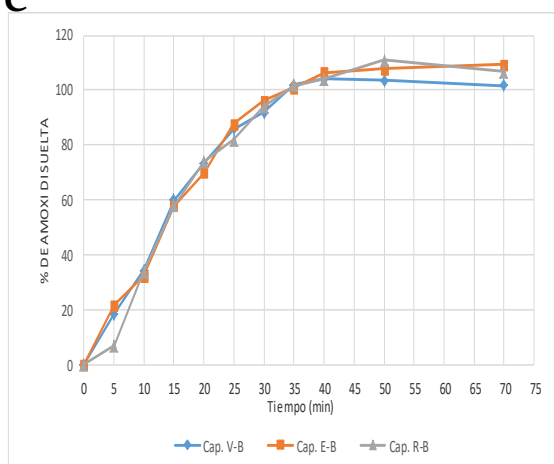


Fig. 1. Perfil de disolución de cápsulas de amoxicilina utilizando aparato 1 a velocidad de 100 rpm en medio de disolución pH 1,2 (A), pH 4,5 (B) y pH 6,8 (C). AMXCAP V-B: cápsulas de amoxicilina verde – blanco, AMXCAP R-B: cápsulas de amoxicilina rojo – blanco, AMXCAP E-B: cápsulas de amoxicilina escarlata – blanco.

En medio HCL pH 1,2 se favorece un mayor porcentaje de IFA disuelto. Independientemente del formato de cápsula, la formulación se clasifica como de muy rápida disolución (> 85,0 % en 15 min). En medio acetato pH 4,5, en los tres formatos de cápsula, la formulación se comporta de lenta disolución, alcanzando el 85,0 % disuelto a los 35 min. Estos resultados son lógicos considerando que en este pH la solubilidad acuosa de amoxicilina exhibe su mínimo valor (3,55 mg/mL a pH 4,5 y 37 °C) (Thambavita *et al.*, 2017). En medio fosfato pH 6,8 el incremento del pH favorece un mayor porcentaje de IFA disuelto, respecto al medio de pH 4,5. Los tres formatos de cápsulas se comportan como de rápida disolución logrando el 85,0 % disuelto a los 30 min.

En pH 1,2 los productos ensayados cumplieron el criterio de muy rápida disolución, no así en los restantes medios, por lo que no se pueden comportar como de muy rápida disolución. Dado que el criterio de rápida disolución solo se cumplió para los tres formatos de cápsulas en pH 1,2 y pH 6,8, pero no en pH 4,5, la formulación tampoco puede considerarse de disolución rápida.

Con el propósito de aportar evidencia sobre el comportamiento de este producto cuyo fármaco es Clase I en el SCB, fue necesaria la comparación de los perfiles de disolución de las cápsulas en sus tres formatos de presentación. La comparación se realizó entre las cápsulas con los formatos rojo y escarlata, respecto al verde, seleccionadas como referencia, ya que es el producto registrado.

La aplicación del método de modelo independiente incluyó el cálculo de la eficiencia de la disolución (ED) y del tiempo medio de disolución (TMD). La ED permite la comparación de varias formulaciones simultáneamente y puede ser teóricamente relacionada con la curva de concentración plasmática vs. tiempo, mientras que el TMD se calculó con el fin de caracterizar la velocidad de disolución del fármaco. En formas farmacéuticas de liberación inmediata, este parámetro indica el tiempo promedio requerido para la disolución del fármaco.

De acuerdo con los valores de r^2 (Tabla 5), la liberación del fármaco en los productos evaluados, en los tres medios, se ajusta al modelo de Weibull. Los valores de α (tiempo en el cual alcanza el 63,2 % de la disolución o parámetro de velocidad) y β (parámetro de forma), se corresponden con el comportamiento de rápida disolución en pH 1,2 y pH 6,8, respecto a los obtenidos para pH 4,5.

Tabla 5. Análisis de los perfiles de disolución aplicando modelo dependiente e independiente

Parámetro	Medio pH 1,2			Medio pH 4,5			Medio pH 6,8		
	VB	EB	RB	VB	EB	RB	VB	EB	RB
α	130,35 7	1364, 62	302,2 18	21,413	26,25 8	33,22 3	72,544	67,144	111,05 1
β	2,177	3,236	2,597	0,981	1,078	1,100	1,504	1,431	1,605
Fmax	99,842	100,7 97	96,98 1	119,90 3	112,5 99	112,7 7	104,53 8	110,74 1	108,34 0

Tabla 5. (Continued).

Parámetro	Medio pH 1,2			Medio pH 4,5			Medio pH 6,8		
	VB	EB	RB	VB	EB	RB	VB	EB	RB
r^2	0,9921	0,99 34	0,999 3	0,9983	0,999 6	0,995 9	0,9936	0,9914	0,9926
r	0,9961	0,99 67	0,999 6	0,9965	0,999 1	0,998 0	0,9969	0,9960	0,9966
ABC	103,272	103, 854	100,1 26	93,242	89,69 2	88,77 3	94,654	97,336	96,002
TMD (h)	0,1700	0,13 97	0,126 1	0,3382	0,339 3	0,352 0	0,236	0,279	0,265
ED	0,885	0,89 0	0,858	0,799	0,769	0,761	0,812	0,835	0,823
f1	-	3,62 5	3,094	-	4,798	5,066	-	4,168	4,256
f2	-	69,2 28	73,80 1	-	70,39 8	68,77 6	-	71,748	66,182

AMXCAP V-B: cápsulas de amoxicilina verde – blanco, AMXCAP R-B: cápsulas de amoxicilina rojo – blanco, AMXCAP E-B: cápsulas de amoxicilina escarlata – blanco, ABC: área bajo la curva, TMD: tiempo medio de disolución, ED: eficiencia de disolución

En medio ácido la eficiencia de disolución fue mayor (entre 85 y 89 %). De igual forma, en medio fosfato 6,8 fue superior respecto al de pH 4,5. De manera general, el comportamiento fue similar entre los tres formatos de cápsulas, en cada uno de los medios. Estos resultados se corresponden con el criterio de rápida disolución para los tres formatos de cápsulas en pH 1,2 y pH 6,8, pero no en pH 4,5, ya comentado con anterioridad.

El TMD indica el tiempo medio de residencia del IFA en estado sólido para disolverse en el medio de disolución. Basado en esto a menor tiempo para que el IFA se disuelva más rápido estará disponible para ser absorbido. Los valores del tiempo medio de disolución disminuyeron en el siguiente orden: TMD pH_{1,2} < TMD pH_{6,8} < TMD pH_{4,5}.

Dos perfiles de disolución se consideran similares si los valores de f_1 están entre 0 y 15 y si los valores de f_2 están entre 50 y 100. Teniendo en cuenta lo anterior y de acuerdo con los valores de f_1 y f_2 (**Tabla 5**), las cápsulas de amoxicilina en los formatos alternativos presentan un comportamiento similar al producto de referencia (verde-blanco).

Los resultados del ensayo de disolución de los lotes en condiciones de vida estante (**Tabla 6**), muestran que los tres formatos de cápsulas estudiados tuvieron resultados satisfactorios, y cumplieron con el parámetro de calidad evaluado durante los 24 meses de estudio.

Tabla 6. Comportamiento del ensayo de disolución durante 24 meses a $30 \pm 2^\circ\text{C}$ y humedad relativa de $70 \pm 5\%$

Tiempo (mes)	% disuelto AMXCAP V-B Lote 1						% disuelto AMXCAP V-B Lote 2						% disuelto AMXCAP V-B Lote 3					
	85	91	92	94	86	88	99	97	86	96	92	88	105	102	95	87	101	102
3	98	98	104	97	97	98	98	100	91	94	100	102	101	97	104	106	100	105
6	86	86	98	92	92	99	94	95	90	89	93	92	86	95	89	95	96	97
9	93	95	90	99	98	96	102	94	96	98	103	103	94	114	112	110	103	98
12	102	98	100	104	100	102	107	106	96	101	105	102	107	104	98	97	105	100
18	100	99	103	107	109	104	107	105	108	108	101	102	106	99	97	109	104	105
24	AMXCAP E-B Lote 1						AMXCAP E-B LotE 2						AMXCAP E-B Lote 3					
3	94	92	92	97	93	91	88	93	90	98	97	96	90	98	97	105	94	97
6	94	104	107	105	102	103	95	94	99	100	96	91	93	91	95	95	92	96
9	87	100	105	102	103	104	102	108	110	100	101	103	103	107	110	100	101	103
12	93	97	92	87	89	91	91	95	97	87	86	95	91	95	97	98	88	86
18	98	98	92	89	93	94	93	92	91	93	90	90	97	92	96	95	90	89
24	95	97	99	88	92	94	91	96	89	97	88	89	92	96	98	93	95	96
	AMXCAP R-B Lote 1						AMXCAP R-B Lote 2						AMXCAP R-B Lote 3					
3	87	96	97	90	86	87	93	91	89	95	97	87	96	95	96	92	96	93
6	95	94	99	100	96	91	104	106	99	100	96	89	96	97	95	93	95	95
9	98	100	103	101	97	104	96	99	104	100	105	101	96	99	104	101	105	102
12	95	100	99	97	97	99	96	99	101	98	100	102	99	96	97	100	99	98
18	90	100	89	92	93	87	100	97	98	99	101	94	99	102	96	98	100	95
24	95	98	99	99	94	96	95	89	91	92	94	96	95	88	97	94	90	92

AMXCAP V-B: cápsulas de amoxicilina verde – blanco, AMXCAP R-B: cápsulas de amoxicilina rojo – blanco, AMXCAP E-B: cápsulas de amoxicilina escarlata – blanco

CONCLUSIONES

El control de calidad de los lotes industriales evidenció que el formato de cápsula empleado no interfiere en el comportamiento de la formulación, demostrando la reproducibilidad del proceso productivo en las condiciones evaluadas. El cumplimiento satisfactorio de los criterios de aceptación para la especificidad, linealidad, exactitud y precisión del método espectrofotométrico, demostraron su validez para la cuantificación de la amoxicilina en los tres medios de disolución. Las cápsulas de amoxicilina en los formatos alternativos presentan un comportamiento similar al producto de referencia (verde-blanco), según los porcentajes de fármaco disuelto. Los lotes industriales cumplieron satisfactoriamente el ensayo de disolución durante 24 meses, a 30 ± 2 °C y humedad relativa de 70 ± 5 %, sin interferencia del formato de cápsula empleado.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Anexo 1: Buenas Prácticas para Laboratorios de Control de Medicamentos. Validación de métodos analíticos. Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED). Ministerio de Salud Pública, Cuba. 2013, 3-25.
- Atencio, D.; Liao, D.; Turner, V.; Ducreaux, A.; Chávez, M.; Suárez, O.; Atencio, S.; De Noriega, Y. (2015). Evaluación de la equivalencia terapéutica de cinco productos de amoxicilina trihidrato de venta en Panamá, a través de perfiles de disolución. *Scientia (Panamá)*, 25(1), pp. 7-26.
- Autores, C. de. Cuadro Básico de Medicamentos; Médicas, C. N. de I. de C., Ed.; Editorial de Ciencias Médicas: La Habana, Cuba. 2019.
- Benet, L.Z.; Broccatelli, F.; Oprea, T.I. (2011). BDDCS Applied to Over 900 Drugs. *AAPS J*, 13, pp. 519–547.
- Daza Calderón, M.L. (2013). Biodisponibilidad y bioequivalencia in vitro en cápsulas de amoxicilina de 500 mg comercializadas en Bolivia. *Revista CON-CIENCIA*, 1(1), pp. 93-104.
- Grande-Ortiz, M.; Taipe-Cadenillas, S.; Villodas-Saldaña, C.; Rodríguez-Calzado, J.; Moreno-Exebio, L. (2019). Equivalencia terapéutica evaluada mediante estudios in vitro de medicamentos multifuentes: estudio de los casos de amoxicilina, doxicilina y fluconazol en Lima, Perú. *Rev Perú Med Exp Salud Pública*, 36(1), pp. 74-80.
- Hernández, A.E.; Miranda, C.F.; Garay, A.M.; Caballero, H.R.; Pérez, D.; Fernández, M. (2020). Calidad farmacéutica de tabletas de metronidazol y cápsulas de amoxicilina disponibles en el mercado hondureño. *Revista CON-CIENCIA*, 8(1), pp. 21-28.
- Kasim, N.A.; Whitehouse, M.; Ramachandran, C.; Bermejo Sanz, M.; Lennernas, H.; Hussain, A. S.; Junginger, H.E.; Stavchansky, S.A.; Midha, K.K.; Shah, V.P.; Amidon, G.; Bermejo, M.; Lennerna, H. (2004). Molecular Properties of WHO Essential Drugs and Provisional Biopharmaceutical Classification. *Mol Pharm*, 1, pp. 85–96.
- Kassaye, L.; Genete, G. (2013). Evaluación y comparación de perfiles de disolución in vitro para diferentes marcas de cápsulas de amoxicilina. *African Health Sciences*, 13(2), pp. 369-75.
- Lindenberg, M.; Kopp, S.; Dressman, J.B. (2004). Classification of orally administered drugs on the World Health Organization Model list of Essential Medicines

- according to the biopharmaceutics classification system. *Eur J Pharm Biopharm*, 58(2), pp. 265-278.
- Löbenberg, R.; Chacra, N.B.; Stippler, E.S.; Shah, V.P.; DeStefano, A.J.; Hauck, W.W.; William, R. L.. (2012). Toward Global Standards for Comparator Pharmaceutical Products: Case Studies of Amoxicillin, Metronidazole, and Zidovudine in the Americas. *The AAPS Journal*, 14(3), pp. 462–472.
- Miranda-Pérez de Alejo, C.; Fernández-Cervera, M.; Reyes-Naranjo, M.I.; Cabrera-Pérez, M.A. (2020). Aplicación del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica al Cuadro Básico de Medicamentos de Cuba: ¿Bioequivalencia in vivo o disolución in vitro?. *Rev. OFIL•ILAPHAR*, 30(4), pp. 291-300.
- Pham-The, H.; Garrigues, T.; Bermejo, M.; Gonzalez-Alvarez, I.; Monteagudo, M.C.; Cabrera-Perez, M.A. (2013). Provisional Classification and in Silico Study of Biopharmaceutical System Based on Caco-2 Cell Permeability and Dose Number. *Mol Pharm*, 10, pp. 2445–2461.
- Ponce D □ León, L.F.; Jaramillo, A.M. (2004). Estudio de bioequivalencia in vitro de cuatro productos de amoxicilina del mercado colombiano. *Rev Col Cienc Quím Farm*, 33(1), pp. 70-76.
- Takagi, T.; Ramachandran, C.; Bermejo, M.; Yamashita, S.; Yu, L.X.; Amidon, G.L. (2006). A Provisional Biopharmaceutical Classification of the Top 200 Oral Drug Pro-ducts in the United States, Great Britain, Spain, and Japan. *Mol Pharm*, 3(6), pp. 631-643.
- Thambavita, D.; Galappatthy, P.; Mannapperuma, U.; Jayakody, R.L.; Cristofolletti, R.; Abrahamsson, B.; Groot, D.W.; Langguth, P.; Mehta, M.; Parr, A.; Polli, J.E.; Shah, V.P.; Dressman, J. (2017). Biowaiver Monograph for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms: Amoxicillin Trihydrate. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 106(10), pp. 2930-2945.
- United States Pharmacopeia 40 Ed. (USP 40). United States Pharmacopoeia. US Pharmacopoeia Convention, Inc. Washington DC. 2017, 3542.