



UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

ESTUDIO COMPARATIVO DE BIOEQUIVALENCIA DE LA
AMOXICILINA GENÉRICA CON SU INNOVADOR PARA LA
DEMOSTRACIÓN DE SU EQUIVALENCIA FARMACÉUTICA.

ESPARZA MAZA DIANA ISABEL
BIOQUÍMICA FARMACÉUTICA

MACHALA
2022



UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

ESTUDIO COMPARATIVO DE BIOEQUIVALENCIA DE LA
AMOXICILINA GENÉRICA CON SU INNOVADOR PARA LA
DEMOSTRACIÓN DE SU EQUIVALENCIA FARMACÉUTICA.

ESPARZA MAZA DIANA ISABEL
BIOQUÍMICA FARMACÉUTICA

MACHALA
2022



UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

EXAMEN COMPLEXIVO

ESTUDIO COMPARATIVO DE BIOEQUIVALENCIA DE LA AMOXICILINA
GENÉRICA CON SU INNOVADOR PARA LA DEMOSTRACIÓN DE SU
EQUIVALENCIA FARMACÉUTICA.

ESPARZA MAZA DIANA ISABEL
BIOQUÍMICA FARMACÉUTICA

DUTAN TORRES FAUSTO BALDEMAR

MACHALA, 23 DE AGOSTO DE 2022

MACHALA
23 de agosto de 2022

Estudio comparativo de bioequivalencia de la amoxicilina genérica con su innovador para la demostración de su equivalencia farmacéutica.

por Diana Isabel Esparza Maza

Fecha de entrega: 16-ago-2022 09:42p.m. (UTC-0500)

Identificador de la entrega: 1883403996

Nombre del archivo: ESPARZA_MAZA_DIANA_ISABEL_PT-280322_EC_3.docx (34.46K)

Total de palabras: 3202

Total de caracteres: 18167

CLÁUSULA DE CESIÓN DE DERECHO DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO DIGITAL INSTITUCIONAL

La que suscribe, ESPARZA MAZA DIANA ISABEL, en calidad de autora del siguiente trabajo escrito titulado Estudio comparativo de bioequivalencia de la amoxicilina genérica con su innovador para la demostración de su equivalencia farmacéutica., otorga a la Universidad Técnica de Machala, de forma gratuita y no exclusiva, los derechos de reproducción, distribución y comunicación pública de la obra, que constituye un trabajo de autoría propia, sobre la cual tiene potestad para otorgar los derechos contenidos en esta licencia.

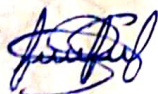
La autora declara que el contenido que se publicará es de carácter académico y se enmarca en las disposiciones definidas por la Universidad Técnica de Machala.

Se autoriza a transformar la obra, únicamente cuando sea necesario, y a realizar las adaptaciones pertinentes para permitir su preservación, distribución y publicación en el Repositorio Digital Institucional de la Universidad Técnica de Machala.

La autora como garante de la autoría de la obra y en relación a la misma, declara que la universidad se encuentra libre de todo tipo de responsabilidad sobre el contenido de la obra y que asume la responsabilidad frente a cualquier reclamo o demanda por parte de terceros de manera exclusiva.

Aceptando esta licencia, se cede a la Universidad Técnica de Machala el derecho exclusivo de archivar, reproducir, convertir, comunicar y/o distribuir la obra mundialmente en formato electrónico y digital a través de su Repositorio Digital Institucional, siempre y cuando no se lo haga para obtener beneficio económico.

Machala, 23 de agosto de 2022



ESPARZA MAZA DIANA ISABEL
1150757712

RESUMEN

La Bioequivalencia es un estudio muy importante para demostrar que los medicamentos genéricos en comparación con los medicamentos de referencia son equivalentes farmacéuticamente, por ende, son equivalentes terapéuticos.

El siguiente trabajo investigativo tiene como objetivo determinar la bioequivalencia de la amoxicilina genérica en comparación con su innovador para demostrar su equivalencia farmacéutica, la metodología empleada fue la revisión bibliográfica, donde se analizaron artículos científicos de revistas de bases de datos como Scielo, Redalyc, PUBMED, entre otras, de las cuales, se obtuvo información sobre estudios de bioequivalencia de amoxicilina tanto *in vivo* como *in vitro*.

Como resultados tenemos que, en los diferentes estudios revisados, demostraron que los ensayos *in vitro* mediante el análisis de los perfiles de disolución de amoxicilina, la mayoría si eran bioequivalentes con el innovador, debido a que el valor tanto del factor de diferencia (f1) como del factor de similitud (f2) se encontraban dentro del rango permitido que es de 0 - 15 y de 50 - 100 respectivamente. Por otro lado, en los ensayos *in vivo*, no todos los fármacos evaluados lograron cumplir con los parámetros farmacéuticos comparados con el de referencia, no siendo intercambiables entre sí.

Concluyendo que la mayoría de los medicamentos de amoxicilina genéricos que se comercializan, si cumplen con los estudios de bioequivalencia *in vitro* e *in vivo*, es decir, si son semejantes terapéuticamente e intercambiables con el fármaco de referencia, garantizando de esta manera su seguridad y eficacia.

Palabras clave: amoxicilina, bioequivalencia, medicamento genérico, medicamento innovador, equivalencia farmacéutica.

ABSTRACT

Bioequivalence is a very important study to demonstrate that generic drugs compared to reference drugs are pharmaceutically equivalent, therefore, they are therapeutic equivalents.

The main objective of this research work is to determine the bioequivalence of generic amoxicillin compared to its innovator to demonstrate its therapeutic equivalence, the methodology used was the bibliographic review, where scientific articles from database journals such as Scielo, Redalyc were analyzed. , PUBMED, among others, from which information was obtained on bioequivalence studies of amoxicillin both in vivo and in vitro.

As a result, we have that, in the different studies reviewed, they showed that the in vitro assays through the dissolution profiles of amoxicillin, the majority if they were bioequivalent with the innovator, because the value of the factor of both the difference factor (f_1) and the factor of similarity (f_2) were within the allowed range, which is 0 - 15 and 50 - 100, respectively. On the other hand, in the in vivo trials, not all the drugs evaluated met the pharmacokinetic parameters compared to the reference drug, and they were not interchangeable with each other.

Finally, it is concluded that most of the generic amoxicillin drugs that are marketed comply with the in vitro and in vivo bioequivalence studies, that is, if they are therapeutic equivalents and interchangeable with the reference one, thus guaranteeing their safety and effectiveness.

Keywords: amoxicillin, bioequivalence, generic drug, innovative drug, pharmaceutical equivalence.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	7
1.1. Pregunta a resolver	8
1.2. Objetivo General	8
2. DESARROLLO	8
2.1. Bioequivalencia	8
2.2. Perfiles de disolución	8
2.3. Factor de diferencia f1	9
2.4. Factor de similitud f2	9
2.5. Farmacocinética	9
2.6. Parámetros farmacocinéticos	9
2.7. Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB)	10
2.8. Medicamentos antibacterianos	10
2.8.1. Oxacilina	10
2.8.2. Vancomicina	10
2.8.3. Amoxicilina clavulanato	10
2.8.4. Amoxicilina	11
2.8.5. Amikacina	11
2.9. Análisis de los artículos científicos	12
2.10. Tablas de los resultados	14
3. CONCLUSIÓN	16
4. BIBLIOGRAFÍA	17

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1.	Clasificación Biofarmacéutica de antibacterianos	14
Tabla 2.	Factor de diferencia (f1) y factor de similitud (f2)	15
Tabla 3.	Valores de los Parámetros Farmacocinéticos de los fármacos analizados	16

1. INTRODUCCIÓN

Los antibacterianos son componentes químicos, usados para diagnosticar, prevenir y tratar infecciones causadas por bacterias. Actúan destruyendo la estructura de las bacterias impidiendo de esta manera su crecimiento y multiplicación.¹

Por otro lado, el medicamento innovador o de referencia es el primero en comercializarse en el mercado y cuenta con todos los ensayos clínicos que demuestren su eficacia y seguridad del principio activo. Una vez que caduque su patente, otros laboratorios pueden fabricar el mismo fármaco con las mismas características del original, obteniéndose así los medicamentos genéricos.²

Un medicamento genérico es definido por la Organización Mundial de la Salud (OMS), como un equivalente o una alternativa farmacéutica, pudiendo ser o no un equivalente terapéutico. Una vez que ha caducado la patente de un fármaco innovador, los fármacos genéricos ya pueden salir a circulación, por tal motivo, los medicamentos genéricos deben presentar resultados terapéuticos similares al innovador, es decir, deben ser intercambiables a través de estudios de bioequivalencia.³

Los estudios de bioequivalencia sirven para mostrar la equivalencia farmacéutica, y con ello, su equivalencia terapéutica, entre los medicamentos genéricos frente a los innovadores, estos estudios de bioequivalencia se realizan mediante ensayos *in vitro*, donde se analizan los perfiles de disolución de los fármacos, o ensayos *in vivo* teniendo en cuenta parámetros farmacocinéticos como el área bajo la curva, la concentración máxima, y tiempo máximo de concentración en pacientes voluntarios sanos y pacientes en estudios clínicos post-comercialización.⁴

En el Ecuador, el uso de los medicamentos genéricos ha aumentado progresivamente ya que tienen mayor accesibilidad por su bajo costo en relación con el medicamento de marca, incrementado la producción de estos medicamentos en el país alrededor de un 20%, siendo usados como primera opción para tratar las enfermedades. Con respecto a los antibióticos es muy importante realizar la comparación de la bioequivalencia de los medicamentos genéricos frente a los innovadores para demostrar su intercambiabilidad terapéutica.^{5, 6}

En el presente trabajo investigativo se plantea como caso práctico, que los medicamentos genéricos son muy utilizados por su bajo costo, estos medicamentos son elaborados una vez que caduque la patente de los innovadores y para ser

comercializados requieren de estudios de bioequivalencia para demostrar que sean iguales a los medicamentos innovadores. Acorde a la Food and Drug Administration (FDA), la bioequivalencia es la carencia de diferencias significativas de biodisponibilidad en la que el principio activo se dispone en el lugar de acción del fármaco, cuando se administra la misma dosis y en condiciones semejantes.⁷

1.1. Pregunta a resolver

¿Cuál es la eficacia de antibacterianos genéricos (oxacilina, vancomicina, amoxicilina clavulanato, amoxicilina y amikacina) en comparación con medicamentos innovadores a partir de estudios de bioequivalencia *in vivo* e *in vitro*? Establecer un análisis comparativo.

1.2. Objetivo General

Determinar la bioequivalencia de la amoxicilina genérica comparada con su innovador mediante la revisión bibliográfica de artículos científicos, para la demostración de su equivalencia farmacéutica.

2. DESARROLLO

2.1. Bioequivalencia

La bioequivalencia se refiere a estudios que comparan la biodisponibilidad de un medicamento genérico entre un medicamento innovador. Dos medicamentos se consideran bioequivalentes si estos son equivalentes farmacéuticamente, además sus biodisponibilidades basadas en parámetros farmacéuticos como la concentración máxima, tiempo máximo y el área bajo la curva, después de administrar la misma dosis y en las mismas condiciones, son semejantes entre sí, esperando los mismos efectos terapéuticos.⁴

2.2. Perfiles de disolución

Es un parámetro que analiza la cantidad de fármaco liberado en diferentes tiempos durante todo el proceso, al final se obtiene una curva que representa la manera en que ocurre la disolución. Para cotejar los perfiles de disolución se calcula el factor de diferencia y de similitud. Las condiciones del ensayo se realizan en diferentes medios

de disolución, según lo describa la farmacopea para cada fármaco y a varios pH como 1,2 también 4,5 y 6,8.⁸

2.3. Factor de diferencia f1

El factor de diferencia mide la diferencia porcentual entre las curvas de varios tiempos de disolución, calculando el error entre estas curvas, su rango permitido es de 0-15, de esta manera indica que no hay diferencia entre los dos medicamentos.⁹

2.4. Factor de similitud f2

Este factor compara y determina la semejanza entre dos perfiles de disolución, es decir del fármaco de prueba y de referencia, emplea porcentajes temporales disueltos de los medicamentos y el rango permitido es de 50-100.⁸

2.5. Farmacocinética

La farmacocinética es una disciplina de la farmacología dedicada al estudio de los procesos que el fármaco sufre una vez que entra al organismo y su relación con la respuesta farmacológica. Comprende los siguientes procesos de: absorción, distribución, metabolismo y excreción. Todos estos se llevan a cabo de forma simultánea, a lo largo del tiempo en el que el fármaco ingresa en el organismo, pero con diferente intensidad.¹⁰

2.6. Parámetros farmacocinéticos

Para determinar la cantidad y velocidad con que se absorbe el fármaco se analizan tres parámetros farmacocinéticos:

- **ABC:** es el área bajo la curva, se usa para determinar la dosis de fármaco que llega a circulación general.
- **C_{max}:** es la concentración máxima que alcanza el fármaco en sangre después de su administración.
- **T_{max}:** Tiempo máximo, es el tiempo que alcanza el fármaco la concentración máxima en sangre.¹¹

2.7. Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB)

Clasifica a los fármacos de acuerdo a su solubilidad y permeabilidad, siendo formas farmacéuticas sólidas orales con liberación inmediata. El SCB divide a los medicamentos en cuatro clases, las cuales son:³

- Clase 1: altamente solubles y altamente permeables
- Clase 2: menos solubles y altamente permeables
- Clase 3: altamente solubles y menos permeables
- Clase 4: menos solubles y menos permeables

2.8. Medicamentos antibacterianos

2.8.1. Oxacilina

La Oxacilina es un antibacteriano betalactámico pertenece a la familia de las penicilinas, es muy utilizado para tratar diversas infecciones que son provocadas por bacterias como los *Staphylococcus* productores de β -lactamasa. Su mecanismo de acción está condicionado de la capacidad que tiene para ligarse a las proteínas en la membrana citoplasmática de las bacterias que unen a penicilinas, está indicada para el tratar la neumonía estafilocócica, septicemia, enfermedades de la piel entre otras. Su administración es por vía intramuscular o intravenosa.^{7,12}

2.8.2. Vancomicina

Es un fármaco glucopéptido utilizado ampliamente para tratar infecciones graves de los tejidos blandos, además, es el medicamento de preferencia para la terapia de enfermedades provocadas por *Staphylococcus aureus* Meticilino Resistente. Su acción es interrumpir el desarrollo de la pared bacteriana de las bacterias susceptibles.⁷

2.8.3. Amoxicilina / ácido clavulánico

La amoxicilina es un antibiótico semisintético, que causa la muerte de bacterias gram positivas y gram negativas. El clavulanato es producido mediante la fermentación del *Streptomyces clavuligerus*, presenta una estructura betalactámica y tiene actividad inhibitoria de enzimas betalactamasas que se encuentran en bacterias resistentes a la penicilina.¹³

Aunque el fármaco β -lactámico clavulanato se combina con la amoxicilina, no es tan eficaz por sí mismo como antibiótico. Su objetivo es mejorar la resistencia a la

amoxicilina en bacterias que liberan β -lactamasa y por ende, tiene la capacidad de mejorar la eficacia de la amoxicilina.⁶

La amoxicilina/ácido clavulánico presenta una alta eficacia, bajo costo y menor toxicidad por lo que es recomendada para tratar procesos infecciosos tanto pulmonares, cutáneas, de oído y del tracto urinario.⁷

2.8.4. Amoxicilina

La amoxicilina es un fármaco perteneciente al grupo de los betalactámicos, es empleado para combatir infecciones del aparato urinario, neumonía, otitis media, sinusitis e infecciones orales.⁶

Es análogo de la ampicilina por su acción bactericida contra microorganismos susceptibles durante el proceso de multiplicación activa. Actúa inhibiendo la biosíntesis de mucopéptidos de las paredes celulares bacterianas.¹⁴

La amoxicilina se encuentra en la clase I del (SCB), por lo que presenta bioexención de estudios *in vivo* y es importante realizar los ensayos de bioequivalencia *in vitro*, mediante análisis de los perfiles de disolución.¹⁵

La diferencia entre la amoxicilina sola y la combinación con el clavulanato es que, al usar la amoxicilina clavulanato se obtiene un amplio espectro contra los microorganismos y al inhibir las betalactamasas que se han vuelto resistentes a la amoxicilina sola, hay mayor seguridad de que el paciente se recupere totalmente, aunque, esto dependerá del criterio del facultativo de acuerdo con la clínica del paciente.⁶

Las presentaciones o formas farmacéuticas más usuales de la amoxicilina son en cápsulas de 500 mg, tabletas de 1000 mg y suspensión oral de 250 mg/5mL, además, de las combinaciones en tabletas, jarabes y polvos para reconstituir líquidos parenterales con sulbactam y ácido clavulánico.

2.8.5. Amikacina

La amikacina es un fármaco derivado de la kanamicina, es un aminoglucósido que bloquea la biosíntesis de las proteínas de la subunidad 30s de las bacterias. La estructura de este medicamento otorga una firmeza ante las enzimas de las bacterias gram negativas, siendo el medicamento de preferencia para combatir diferentes enfermedades nosocomiales.⁷

2.9. Análisis de los artículos científicos y manuscritos publicados

En un estudio elaborado por Del Tacca y colaboradores, en el año 2009, evaluaron en 24 voluntarios sanos de ambos sexos, dos formulaciones genéricas de amoxicilina para establecer si las dos formulaciones cumplen con los criterios de bioequivalencia con el medicamento de marca. Se midieron AUC, C_{max} y T_{max} , obteniendo un valor de C_{max} por debajo del rango permitido en una formulación, para AUC y T_{max} , no presentaron diferencias significativas, con estos resultados determinaron que una de las dos formulaciones de amoxicilina genérica no es bioequivalente al de marca respecto a la C_{max} .¹⁶

Cohen Hugo y colaboradores en el año 2011, realizaron un estudio comparativo de Bioequivalencia *in vivo* entre dos formulaciones de amoxicilina/ácido clavulánico de 875/125 mg frente al producto de referencia "Augmentin" administrados en 12 voluntarios sanos. Para esto se evaluaron los parámetros farmacocinéticos como C_{max} , AUC₀₋₆ y AUC_{0-∞}. Al comparar los valores obtenidos éstos se encuentran en el rango establecido de 0.80-1.25, llegando a la conclusión de que la formulación genérica es bioequivalente con la de referencia.¹⁷

Un estudio realizado por Daza María, en el año del 2013, determinó la biodisponibilidad y bioequivalencia *in vitro* de amoxicilina cápsulas de 500mg comercializadas en Bolivia. Para este estudio se eligieron cuatro productos y se realizó el control de calidad cumpliendo con los requerimientos de calidad que se especifican en la Farmacopea USP 26. Para el estudio de bioequivalencia *in vitro*, se escogieron los productos (A2, B1, C1 y D1), obteniéndose como resultado que tanto el factor de diferencia como el de similitud están dentro de los parámetros permitidos, como conclusión los productos seleccionados son bioequivalentes e intercambiables entre sí.¹⁵

En el año 2017, en la ciudad de Ajman se realizó un estudio por parte de Al-tabakha., y colaboradores, evaluaron los parámetros de calidad fisicoquímicos y bioequivalencia *in vitro* de diferentes fabricantes de tabletas de trihidrato de amoxicilina (5 productos), para lo cual, se evaluó parámetros como variación de peso, friabilidad, resistencia al aplastamiento y contenido químico, cuyos valores obtenidos cumplen con lo establecido en la Farmacopea, además, se calcularon los valores de f1 y f2 de dos productos genéricos, cuyos resultados no están dentro del rango permitido, concluyendo que ambos productos no son bioequivalentes.⁶

En el año 2017, en la ciudad Pune – India se llevó a cabo un estudio por parte de Pathak y colaboradores, determinaron la bioequivalencia de cápsulas de amoxicilina genérica en 12 personas voluntarias sanas, con el fin de compararlas con las de marca. Para ello, se evaluaron parámetros farmacocinéticos como $(AUC)_{0-t}$, $AUC_{0-\infty}$, C_{max} y T_{max} , donde el valor de C_{max} se encontró dentro de los criterios de bioequivalencia, el AUC estuvo por debajo del valor permitido y con respecto al T_{max} del genérico fue significativamente menor al de marca, llegando a concluir que la amoxicilina genérica no es bioequivalente a la de referencia o marca.¹⁸

En el estudio realizado por Abad V y Quispe G, en el año 2018, en la ciudad de Lima, emplearon tres medicamentos genéricos de amoxicilina de 500 mg para evaluar su intercambiabilidad frente al medicamento “Amoxil” mediante estudios *in vitro*, de tal forma que, se realizó la prueba de disolución en diferentes medios (1,2; 4,5; 6,8), para determinar su bioequivalencia se calculó el factor de similitud f_2 , dando como resultado, de los tres medicamentos multifuentes sólo dos, se encontraron en el rango de 50-100, por este motivo, concluyeron que un medicamento no es bioequivalente con el innovador.¹⁹

En una investigación realizada por Grande M., y colaboradores en el año 2019, en Lima – Perú, evaluaron si las tabletas de amoxicilina son equivalentes terapéuticamente mediante ensayos *in vitro*, para así conocer si son intercambiables con el producto innovador o de marca. Para determinar los perfiles de disolución se empleó el método de espectrofotometría ultravioleta visible y se calculó el valor del factor de similitud f_2 , donde obtuvieron como resultado que solo dos productos fueron bioequivalentes, concluyendo que algunos medicamentos de amoxicilina no cumplen con la equivalencia terapéutica, por ende, no son intercambiables con el producto de referencia.²⁰

En un estudio realizado por Atencio, D; y colaboradores en el 2021, evaluaron la equivalencia terapéutica de la amoxicilina trihidrato de 500mg cápsulas que se expenden en Panamá, mediante perfiles de disolución. Para establecer los perfiles de disolución emplearon pH de 1,2; 4,5 y 6,8, además, se calculó el f_2 , donde se obtuvo como resultado que de los cinco productos de amoxicilina analizados sólo un producto presentó ensayos de disolución semejantes al medicamento de referencia en los tres medios, llegando a la conclusión que es el único medicamento intercambiable con el de referencia.²¹

Lázaro Rolando y colaboradores realizaron un estudio en el año 2021, donde evaluaron la calidad de las cápsulas de amoxicilina de 500mg genéricas en comparación con el de referencia, de modo que, realizaron los siguientes ensayos como: peso promedio, desintegración, valoración, uniformidad, ensayo de disolución y pruebas de disolución *in vitro*. Los resultados obtenidos fueron que en los tres medios ensayados los perfiles de disolución fueron semejantes y los valores de f1 y f2 se encuentran dentro del rango establecido. Concluyendo que las cápsulas de amoxicilina genéricas son equivalentes a la de marca.²²

2.10. Tablas de los resultados

Luego de realizar el análisis de manuscritos y artículos científicos, sobre estudios de bioequivalencia *in vitro* e *in vivo* de la amoxicilina, se exponen los resultados en las siguientes tablas.

Tabla 1. Clasificación Biofarmacéutica de antibacterianos

Medicamento	Clasificación	Forma farmacéutica y presentación
Oxacilina	NA	Polvo para solución inyectable 1g Cápsulas de 250mg y 500mg ²³
Vancomicina	NA	Polvo para solución inyectable I.V. 500mg ²⁴
Amoxicilina	Clase I	Cápsulas 500mg ²⁵
Amoxicilina/Clavulanato	Clase I	Comprimidos recubiertos 500/125 mg ²⁶
Amikacina	NA	Solución inyectable y para perfusión EFG 500mg/2mL ²⁷

Como se muestra en la tabla 1, los medicamentos oxacilina, vancomicina y amikacina no presentan clasificación biofarmacéutica, debido a que generalmente su forma farmacéutica es líquida parenteral o polvo para reconstituir, según el SCB los medicamentos se pueden clasificar si estos son formulaciones sólidas orales de liberación inmediata, por ende, a estos medicamentos no se les puede realizar estudios de bioequivalencia para demostrar su intercambiabilidad.

Tabla 2. Factor de diferencia (f1) y factor de similitud (f2)

Autor	Fármaco	Producto	Factor de diferencia (f1)	Factor de similitud (f2)	Resultado
Daza María, 2013 ¹⁵	Amoxicilina 500mg cápsulas	A	8,28	57,88	Bioequivalente
		B	9,03	57,88	Bioequivalente
		C	1,26	82,21	Bioequivalente
		D	1,72	83,74	Bioequivalente
Al-tabakha y colaboradores, 2017 ⁶	Trihidrato de amoxicilina + clavulanato de potasio 875/125mg comprimidos	T1	16,5	44,5	No bioequivalente
		T4	25,4	34,6	No bioequivalente
Abad V y Quispe G, 2018 ¹⁹	Amoxicilina 500mg cápsulas	A	-	*	Bioequivalente
		B	-	pH 4,5=42,23	No bioequivalente
		C	-	pH 4,5=56,15	Bioequivalente
Grande M y colaboradores, 2019 ²⁰	Amoxicilina 500mg cápsulas	A	-	pH 4,5= 48,9 pH 6,8= 54,7	No bioequivalente
		B	-	pH 4,5= 50,8 pH 6,8= 50,5	Equivalente
		C	-	pH 4,5= 52,4 pH 6,8= 52,3	Equivalente
		D	-	pH 4,5= 45,4 pH 6,8= 66,7	No bioequivalente
Atencio D; y colaboradores, 2021 ²¹	Amoxicilina Trihidrato 500mg cápsulas	P002	-	pH 4,5= 78,1 pH 6,8= 68,7	Bioequivalente
Lázaro y colaboradores, 2021 ²²	Amoxicilina 500mg cápsulas	A	pH 1,2= 3,62 pH 4,5= 4,79 pH 6,8= 4,16	pH 1,2=69,22 pH 4,5=70,39 pH 6,8=71,74	Bioequivalente
		B	pH 1,2= 3,09 pH 4,5= 5,06 pH 6,8= 4,25	pH 1,2=73,80 pH 4,5=68,77 pH 6,8=66,18	Bioequivalente

Nota: * no se calculó porque se disolvió en menos de 15 min.

Tabla 3. Parámetros Farmacocinéticos

Autor	Fármaco	Producto	Parámetros Farmacocinéticos			
			AUC _{0-t}	AUC _{0-∞}	C _{max}	T _{max}
Del Tacca y colaboradores, 2009 ¹⁶	Amoxicilina 1000 mg tabletas	Referencia	54,9 ± 29,6 h×mg/L	-	16,1 ± 8,8 mg/L	2,04 ± 0,99h
		Genérico A	50,2 ± 24,9 h×mg/L	-	14,1 ± 6,8 mg/L	2,08 ± 0,83h
		Genérico B	51,9 ± 25,4 h×mg/L	-	15,7 ± 8,9 mg/L	1,96 ± 0,90h
Cohen Hugo y colaboradores, 2011 ¹⁷	Amoxicilina/Ácido clavulánico 875/125mg	Referencia	1391135,91± 714494,91 µg/mL/h	1391160,27± 633946,84 µg/mL/h	10111,80 ± 4588,30 µg/mL	-
		Genérico	1270953,97± 1733542,30 µg/mL/h	1270971,12 ± 488046,50 µg/mL/h	9861,68 ± 3.728,62 µg/mL	-
Pathak y colaboradores, 2017 ¹⁸	Amoxicilina 500mg cápsulas	Referencia	23,85 ±0,76 h×mg/L	24,22 ±0,71 h×mg/L	10,14 ± 0,64 (mg/L)	1,57h
		Prueba	18,77 ±0,55 h×mg/L	19,03 ±0,41 h×mg/L	9,67 ± 0,35 (mg/L)	1,64h

3. CONCLUSIÓN

En el presente trabajo investigativo, se determinó la bioequivalencia *in vitro* e *in vivo* de amoxicilina, acorde con los resultados obtenidos en los diferentes artículos analizados, la mayoría de los medicamentos cumplen con el rango establecido para el valor de f1 y f2 siendo bioequivalentes con el innovador, aunado a ello, en los estudios *in vivo* se evaluaron parámetros farmacocinéticos entre el medicamento de amoxicilina de prueba y de referencia, dos de los cuatro fármacos obtuvieron resultados similares, demostrando que son bioequivalentes. Se puede concluir que algunos medicamentos de amoxicilina que se expenden si cumplen con los estudios de bioequivalencia *in vitro* e *in vivo*, es decir, son equivalentes farmacéuticos, por lo tanto, son equivalentes terapéuticos garantizando de esta manera su seguridad y eficacia.

4. BIBLIOGRAFÍA

- (1) Moreno Perez, P.; Ramírez Durán, N.; Karam Calderon, M.; Castillo Sanchez, Y. Comparación de La Efectividad de Antibióticos Genéricos de Penicilina G Benzatinica in Vitro Contra Dos Cepas de Staphylococcus Aureus. *Rev. Mex. Ciencias Farm.* **2017**, *48* (2), 83–88.
- (2) Segura Campos, L. A. Medicamentos Genéricos: Su Importancia Económica En Los Sistemas Públicos de Salud y La Necesidad de Estudios in Vitro Para Establecer Su Bioequivalencia. *Rev. Pensam. Actual* **2017**, *17* (28), 108. <https://doi.org/10.15517/pa.v17i28.29549>.
- (3) Miranda Pérez de Alejo, C.; Fernández Cervera, M.; Reyes Naranjo, M.; Cabrera Pérez, M. Aplicación Del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica Al Cuadro Básico de Medicamentos de Cuba: ¿bioequivalencia in Vivo o Disolución in Vitro? *Rev. OFIL ILAPHAR* **2020**, *54830* (4), 1–10.
- (4) Perez Chauca, E.; Gomes Ferraz, H. Intercambiabilidad de Medicamentos En El Perú: Panorama Actual y Perspectivas Futuras. *Rev. Peru. Med. Exp. Salud Publica* **2021**, *38* (2), 337–344. <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2021.382.7322>.
- (5) Arevalo Cucalon, N. Estudio de Bioequivalencia de Los Medicamentos Antihipertensivos Multifuentes Comparados Con El Medicamento Innovador Para La Demostración de Su Equivalencia Terapéutica. (*Bachelor's thesis, Machala Univ. Técnica Machala*). **2021**, 1–117.
- (6) Al-Tabakha, M. M.; Fafelelbom, K. M. S.; Eddin Obaid, D. E.; Sayed, S. Quality Attributes and in Vitro Bioequivalence of Different Brands of Amoxicillin Trihydrate Tablets. *Rev. Pharm.* **2017**, *9* (2), 1–11. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics9020018>.
- (7) Lopez, J. C.; Romero Cruz, A.; Jimenez, N. Comparación de La Eficacia Por Bioequivalencia in Vitro e in Vivo Entre Antibacterianos Genéricos e Innovadores: Una Revisión de La Literatura. *Rev. Salut. Sci. Spiritus* **2018**, *4* (2), 44–50.
- (8) Rodriguez Saavedra, L.; Cruz Aranda, L.; Cruz Julca, C.; Alva Plasencia, P. Calidad Biofarmacéutica e Intercambiabilidad de Medicamentos. *Rev. Ars Pharm.* **2021**, *62* (3), 315–327. <https://doi.org/10.30827/ars.v62i3.15917>.
- (9) Redondo Florez, L. Estudios de Equivalencia in Vitro En Formulaciones Genéricas. *Fac. Farm. Univ. Complut.* **2015**, 20.
- (10) Arellano Palma, I. de J. El Viaje de Los Fármacos Por El Cuerpo Humano. *Cienciorama* **2017**, 1–12.

- (11) Martínez Vargas, A.; Salas Arruz, M.; Zavaleta Boza, C. Bioequivalencia de Medicamentos in Vivo e in Vitro (Bioexención). *Rev. Diagnóstico* **2016**, *55* (1).
- (12) Borges, L.; López, M.; Marínez, V.; García, C.; Fernández, A.; Cárdenas, M. Evaluación de Los Métodos Analíticos Para El Control de Calidad de Ampicilina y Oxacilina. *Rev. Cuba. Farm.* **2019**, *52* (1), 1–21.
- (13) Pathak, P.; Dawane, J. In Vitro Comparison of Generic and Branded Preparations of Amoxicillin with Potassium Clavulanate. *J. Clin. Diagnostic Res.* **2016**, *10* (9), FC07–FC09. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2016/20009.8466>.
- (14) Hassouna, M.; Mohamed, M. Development and Validation of RP-HPLC Method for Determination of Amoxicillin Residues and Application to NICOMAC Coating Machine. *J. Anal. Pharm. Res.* **2018**, *7* (5), 586–594. <https://doi.org/10.15406/japlr.2018.07.00287>.
- (15) Daza Calderon, M. L. Biodisponibilidad y Bioequivalencia in Vitro En Cápsulas de Amoxicilina de 500 Mg Comercializados En Bolivia. *Rev. Con-Ciencia* **2013**, *1*, 93–104.
- (16) Del Tacca, M.; Pasqualetti, G.; Di Paolo, A.; Viridis, A.; Massimetti, G.; Gori, G.; Versari, D.; Taddei, S.; Blandizzi, C. Lack of Pharmacokinetic Bioequivalence between Generic and Branded Amoxicillin Formulations. A Post-Marketing Clinical Study on Healthy Volunteers. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **2009**, *68* (1), 34–42. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2009.03399.x>.
- (17) Cohen, H.; González Yibirín, M. Estudio comparativo sobre la Bioequivalencia de Amoxicilina-Clavulánico 875/125mg de Laboratorios Leti S.A.V., administrados en dosis única frente a Amoxicilina - Clavulánico 875/125 Mg de Laboratorios Glaxo Smith Kline (Augmentin®), en una población de voluntarios sanos. *Arch. Venez. Farmacol. y Ter.* **2011**, *30* (2).
- (18) Pathak, P.; Pandit, V.; Dhande, P. Bioequivalence of Generic and Branded Amoxicillin Capsules in Healthy Human Volunteers. *Indian J. Pharmacol.* **2017**, *49* (5), 344–347. https://doi.org/10.4103/ijp.IJP_793_16.
- (19) Abad Maldonado, V.; Quispe Hilario, G. Intercambiabilidad de Tres Medicamentos de Amoxicilina 500 Mg Cápsulas de Origen Multifuente, Comercializadas En La Ciudad de Lima, 2018. *Tesis Progr. Lima Univ. Nac. Mayor San Marcos, Fac. Farm. y Bioquímica, Esc. Prof. Farm. y Bioquímica; 2018.* **2018**.
- (20) Grande Ortiz, M.; Taipe Cadenillas, S.; Villodas Saldaña, C.; Rodríguez Calzado, J.; Moreno Exebio, L. Equivalencia Terapéutica Evaluada Mediante Estudios in Vitro de Amoxicilina, Doxicilina y Fluconazol en Lima, Peru. *Rev. Peru. Med. Exp.*

- (21) Atencio, D.; Liao, D.; Turner, V.; Ducreaux, A.; Atencio, S.; De Noriega, Y. Evaluación de La Equivalencia Terapéutica de Cinco Productos de Amoxicilina Trihidrato de Venta En Panamá, a Través de Perfiles de Disolución. *Rev. Sci.* **2021**, *25* (1), 7–26.
- (22) Cabrera, L.; Fernández, M.; Mira, K.; Pérez, D.; Cabrera, M.; Fernández, A.; Cárdenas, M. Influencia Del Formato de Presentación de Las Cápsulas de Amoxicilina 500 Mg En Su Calidad. *Rev. CENIC Ciencias Químicas* **2021**, *52* (2), 205–218.
- (23) Ministerio de Salud Pública de Cuba. Resumen de Las Características Del Producto: Oxacilina-250. *CECMED* 2016, *7* (1), 37-72.
- (24) Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha Técnica Vancomicina NORMON 500 mg Polvo Para Concentrado Para Solución Para Perfusión EFG. *Cima-aemps* **2016**, *15* (2), 1–23.
- (25) Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha Técnica Amoxicilina CINFA 500 mg Cápsulas Duras. *Cima-aemps* **2016**, *15* (2), 1–23.
- (26) Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha Técnica Amoxicilina/Ácido Clavulánico. *Cima-aemps* **2019**, 9–25.
- (27) Agencia Española de Medicamentos y Productos sanitarios. Ficha Técnica Amikacina. *Cima-aemps* **2002**, No. 2 ml, 1–15.