



# UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

ANÁLISIS DE LOS ESTUDIOS DE PREFORMULACIÓN DE UNA FORMA  
FARMACÉUTICA LÍQUIDA A BASE DE AMOXICILINA  
TRIHIDRATADA.

MACIAS FLORES DANIEL ISAAC  
BIOQUÍMICO FARMACÉUTICO

MACHALA  
2023



# UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

ANÁLISIS DE LOS ESTUDIOS DE PREFORMULACIÓN DE UNA  
FORMA FARMACÉUTICA LÍQUIDA A BASE DE AMOXICILINA  
TRIHIDRATADA.

MACIAS FLORES DANIEL ISAAC  
BIOQUÍMICO FARMACÉUTICO

MACHALA  
2023



# UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

EXAMEN COMPLEXIVO

ANÁLISIS DE LOS ESTUDIOS DE PREFORMULACIÓN DE UNA FORMA FARMACÉUTICA LÍQUIDA A BASE DE AMOXICILINA TRIHIDRATADA.

MACIAS FLORES DANIEL ISAAC  
BIOQUÍMICO FARMACÉUTICO

GARCIA MIR VIVIANA

MACHALA, 05 DE SEPTIEMBRE DE 2023

MACHALA  
05 de septiembre de 2023

# Análisis de los estudios de preformulación de una forma farmacéutica líquida a base de amoxicilina trihidratada

*por Daniel Isaac Macias Flores*

---

**Fecha de entrega:** 18-ago-2023 10:12a.m. (UTC-0500)

**Identificador de la entrega:** 2147609440

**Nombre del archivo:** ma\_farmac\_utica\_l\_quida\_a\_base\_de\_amoxicilina\_trihidratada..docx (37.13K)

**Total de palabras:** 3407

**Total de caracteres:** 18566

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

El que suscribe, MACIAS FLORES DANIEL ISAAC, en calidad de autor del siguiente trabajo escrito titulado Análisis de los estudios de preformulación de una forma farmacéutica líquida a base de amoxicilina trihidratada., 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.

El autor 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.

El autor 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, 05 de septiembre de 2023



MACIAS FLORES DANIEL ISAAC  
0706809027

## Resumen

La preformulación se entiende como una serie de pruebas necesarias para conocer el carácter físico-químico y biofarmacéutico de un principio activo, para lo cual se estudian dichas características identificando si califica para una formulación. Por este motivo, se plantea el objetivo de analizar los estudios de preformulación sobre una forma farmacéutica líquida a base de amoxicilina trihidratada, aplicando una búsqueda bibliográfica para la identificación de los primeros pasos a seguir para el diseño de un nuevo medicamento. Mediante una búsqueda bibliográfica científica, considerando una serie de análisis sobre la amoxicilina trihidratada, tomando en cuenta características de solubilidad y de partícula; además de estudios de biodisponibilidad, compatibilidad y estabilidad. Se identificó que la amoxicilina tiene una buena solubilidad en el tracto digestivo, debido a su estabilidad a ciertas temperaturas y pH bajo lo cual la vuelve una buena opción para administrarse por vía oral. No obstante, en mezclas acuosas la estabilidad disminuye de manera considerable; a pesar de es compatible con varios excipientes como saborizantes, alcoholes, etc., los cuales no producen una alteración química o degradación de la droga; por dicho motivo se propone una formulación de polvo para solución, el cual una vez en disolución puede tomar las propiedades de una forma farmacéutica líquida. Como conclusión se obtuvo que existe una gran cantidad de estudios a realizar para una buena preformulación, además de sugerirse que la forma más estable de obtener una forma farmacéutica líquida para la droga estudiada es reconstituyéndola, de manera que se priorice su estabilidad.

**Palabras clave:** Amoxicilina, Preformulación, Principio activo, Estabilidad, Solubilidad.

## **Abstract**

The preformulation is understood as a series of tests necessary to determine the physicochemical and biopharmaceutical nature of an active principle, for which these characteristics are studied, identifying whether it qualifies for a formulation. For this reason, the objective is to analyze the preformulation studies on a liquid pharmaceutical form based on amoxicillin trihydrate, applying a bibliographic search to identify the first steps to follow for the design of a new drug. Through a scientific bibliographic search, considering a series of analyzes on amoxicillin trihydrate, taking into account solubility and particle characteristics; in addition to bioavailability, compatibility and stability studies. It was identified that amoxicillin has a good solubility in the digestive tract, due to its stability at certain temperatures and low pH, which makes it a good option to be administered orally. However, in aqueous mixtures the stability decreases considerably; despite the fact that it is compatible with several excipients such as flavorings, alcohols, etc., which do not produce a chemical alteration or degradation of the drug; For this reason, a powder formulation for solution is proposed, which once in solution can take on the properties of a liquid pharmaceutical form. As a conclusion, it was obtained that there is a large number of studies to be carried out for a good preformulation, in addition to suggesting that the most stable way to obtain a liquid pharmaceutical form for the studied drug is by reconstituting it, so that its stability is prioritized.

**Keywords:** Amoxicillin, Preformulation, Active principle, Stability, Solubility.

## Índice

Resumen.....	I
Abstract.....	II
1. Introducción.....	1
1.1. Caso práctico .....	1
1.2. Pregunta por resolver.....	1
1.3. Objetivo general.....	2
2. Desarrollo.....	2
2.1. Preformulación .....	2
2.2. Forma farmacéutica líquida .....	2
2.3. Principio activo: Amoxicilina trihidratada.....	2
2.3.1. Actividad antibacteriana .....	3
2.3.2. Propiedades organolépticas y fisicoquímicas .....	3
3. Metodología .....	3
3.1. Estudios de preformulación .....	3
3.1.1. Estudios de solubilidad.....	3
3.1.1.1. Solubilidad .....	3
3.1.1.2. pH y pKa .....	4
3.1.1.3. Coeficiente de partición (log P) .....	4
3.1.1.4. Efecto de ion común .....	4
3.1.1.5. Efecto de temperatura.....	4
3.1.2. Caracterización de partícula.....	5
3.1.2.1. Tamaño de partícula .....	5
3.1.2.2. Cristalinidad .....	5
3.1.2.3. Polimorfismo .....	5
3.1.2.4. Higroscopicidad .....	6
3.1.3. Estabilidad .....	6
3.1.3.1. Estabilidad de solución .....	6
3.1.3.2. Compatibilidad Droga-Excipiente .....	7
3.1.4. Estudios Biofarmacéuticos .....	8
3.1.4.1. Biodisponibilidad .....	8
3.1.4.2. Bioequivalencia .....	8
4. Conclusión .....	9
Anexos: .....	14

## **1. Introducción**

Los antimicrobianos son aquellas sustancias que tienen la capacidad de actuar en bacterias, virus y hongos, los efectos que pueden tener son bactericidas o bacteriostáticos. Según el tipo de antibacteriano se pueden encontrar de amplio espectro o de espectro reducido, dependiendo de las bacterias que afectan.<sup>1</sup>

La amoxicilina es uno de los antibióticos más representativos al ser de amplio espectro, con la capacidad de actuar frente a bacterias aerobias y anaerobias, esto gracias a que interrumpen la formación de la pared celular bacteriana, causando así la muerte de estos microorganismos.<sup>2</sup> En el caso de la administración de medicamentos, es importante tener en consideración la vía oral, ya que esta es de primera elección al dar un fármaco a un paciente gracias a la comodidad y seguridad que esta representa.<sup>3</sup>

Las formulaciones líquidas, son de las más utilizadas gracias a que su sistema de dispersión le permite administrarse de manera oral, tópica o venosa, ya que la droga esta dispersa en un líquido.<sup>4</sup> La principal ventaja se da al momento de medicar a un paciente, y más aún a aquellos que presentan dificultades para medicarse con fármacos sólidos.<sup>4</sup>

Por otro lado, la preformulación se refiere a una serie de pruebas que son el primer paso para desarrollar un nuevo medicamento, tomando en cuenta su vía de administración y forma farmacéutica, estos estudios se dan en una serie de investigaciones fisicoquímicas de una sustancia activa sola o en combinación con excipientes.<sup>5</sup> Estas investigaciones sirven para que los científicos elijan excipientes y principios activos con capacidad farmacéutica según sus propiedades físicas, químicas y biofarmacéuticas, lo que dará paso a una formulación de un medicamento y futuros estudios preclínicos de eficiencia y toxicidad.<sup>6</sup>

### **1.1. Caso práctico**

En un laboratorio farmacéutico se desea diseñar una forma farmacéutica líquida de un ingrediente activo de origen sintético con actividad antibacteriana reconocida. Con el objetivo de garantizar el desarrollo racional del nuevo medicamento, como paso inicial se debe realizar un estudio de preformulación, evaluando las características fisicoquímicas y biofarmacéuticas del ingrediente activo.

### **1.2. Pregunta por resolver**

Proponga un estudio de preformulación seleccionando un ingrediente activo acorde a las características anteriormente planteadas.

### **1.3. Objetivo general**

Analizar los estudios de preformulación sobre una forma farmacéutica líquida a base de amoxicilina trihidratada, aplicando una búsqueda bibliográfica para la identificación de los primeros pasos a seguir para el diseño de un nuevo medicamento.

## **2. Desarrollo**

### **2.1. Preformulación**

Una preformulación se da cuando un medicamento tiene un buen potencial farmacológico, por lo cual se deben estudiar una gran cantidad de propiedades tanto físicas como químicas, que permitan determinar la eficiencia que podría tener una futura formulación. Estos estudios pueden dar un enfoque sobre cómo realizar un medicamento y cuáles pueden ser las prioridades preferentes ante una formulación, además de determinar el rendimiento, estabilidad y compatibilidad con excipientes, lo que ayuda a determinar que un estudio de preformulación es un paso importante en la elaboración de un medicamento.<sup>7</sup>

Los parámetros que se toman en cuenta en el proceso de la preformulación son diversos, los cuales se agrupan de la siguiente manera: estudios de solubilidad, característica de partícula, análisis de estabilidad, y biofarmacéuticos que engloban la biodisponibilidad y bioequivalencia; estos grupos encierran diversos estudios, los cuales se muestran en el anexo A.<sup>8</sup>

Los ensayos presentados en el anexo A son importantes para conocer cómo va a verse afectado el ingrediente activo ante los excipientes que se desean utilizar, aunque estos se consideran inertes dentro de la formulación de un medicamento, estos pueden causar interacciones físicas y químicas que afectan la estabilidad de la droga, por lo cual es importante evaluar el principio activo y la compatibilidad que tiene con el resto de las sustancias que se utilizarán en la elaboración de un fármaco.<sup>9</sup>

### **2.2. Forma farmacéutica líquida**

Existen una gran variedad de formas farmacéuticas que se pueden utilizar en la dosificación para el tratamiento de múltiples enfermedades, entre las cuales están las líquidas, sólidas, semisólidas y gaseosas; de este grupo, las formas líquidas tienen múltiples beneficios como absorción rápida y facilitada, reduce el riesgo de irritación por el fármaco y tiene una buena dispersión.<sup>4</sup>

El principal objetivo de estas formas farmacéuticas es ser administrada en pacientes que tengan dificultad al medicarse con fármacos sólidos, como son los pediátricos y geriátricos.<sup>10</sup> Por lo cual, el estudio planteado cobra una gran relevancia, al necesitarse medicamentos acordes a los grupos de pacientes niños y adultos mayores, para optimizar su tratamiento.

### **2.3. Principio activo: Amoxicilina trihidratada**

La amoxicilina trihidratada es un medicamento ampliamente utilizado para tratar múltiples infecciones bacterianas, este es un ingrediente activo semisintético derivado de la ampicilina, el

cual es capaz de inhibir la biosíntesis de la pared celular, esto gracias a que puede unirse a las PBP (proteínas de unión a la penicilina) que se encuentran en la membrana plasmática; debido a que las PBP se encargan de alargar las hebras de peptidoglicano al interferir con su función, la amoxicilina evita que se produzca un crecimiento celular.<sup>11</sup>

Este medicamento forma parte del grupo de los  $\beta$ -lactámicos, al ser de amplio espectro puede inhibir el crecimiento de gran cantidad de bacterias, tanto gram positivas como negativas.<sup>12</sup>

Por otra parte, la amoxicilina tiene una buena solubilidad en agua, según Pubchem se tiene en cuenta que a un pH de 7.4 esta droga se solubiliza a 10.7  $\mu\text{g}/\text{mL}$  en agua.<sup>13</sup>

### **2.3.1. Actividad antibacteriana**

La actividad antibacteriana de un principio activo se basa en la inhibición del crecimiento bacteriano, los  $\beta$ -lactámicos tienen dos mecanismos principales para cumplir con su capacidad antibacteriana; ya sea provocando la pérdida de estructuras celulares o la inhibición de procesos primordiales en la biología bacteriana. Entre los tipos de mecanismos más destacados son la inhibición de la síntesis de pared celular, biosíntesis de proteínas, traducción de proteínas, transcripción del ADN y super enrollamiento de material genético.<sup>14</sup>

### **2.3.2. Propiedades organolépticas y fisicoquímicas**

La amoxicilina se puede encontrar sintetizada como un polvo de color blanco y cristalino, el cual tiene un olor ligeramente distintivo a azufre y es soluble en agua, además de poder almacenarse de manera estable según sean las recomendaciones de la casa comercial que produzca la amoxicilina.<sup>15</sup>

## **3. Metodología**

Se realizó una búsqueda bibliográfica de información referente a preformulación y amoxicilina, utilizando fuentes como Google Académico, Scielo y Pubmed, con el fin de resolver el caso práctico propuesto sobre la elaboración de una preformulación de una forma farmacéutica líquida.

### **3.1. Estudios de preformulación**

#### **3.1.1. Estudios de solubilidad**

##### **3.1.1.1. Solubilidad**

Como menciona Belsarkar et al., (2002) en su investigación, la solubilidad de un compuesto se define como la capacidad que este tiene para disolverse en un disolvente ya sea líquido como sólido o gaseoso, de manera que la combinación de ambas produzca una solución homogénea.<sup>16</sup>

La solubilidad de un compuesto químico depende de su temperatura, presión y polaridad, sin embargo, dicha característica puede modificarse mediante cambios físicos y químicos en el ingrediente medicinal, ajustando ciertos parámetros dentro de la mezcla, como el pH, dispersión sólida, o agregando excipientes o compuestos que permitan una mejor solubilidad, como en el caso de cosolventes.<sup>16</sup>

### 3.1.1.2. pH y pKa

- pH: Este punto es importante dentro de la solubilidad, pues nos permite saber si un compuesto formará una sal o no, y conocer sus propiedades fisicoquímicas. De esta manera, se puede conocer el comportamiento de estas sales al disolverse en las distintas condiciones del sistema gástrico y si las modificarán los iones comunes.<sup>17</sup>  
Según la Farmacopea Argentina el pH en que se encuentra la amoxicilina es 3.5 y 6.0,<sup>18</sup> lo cual contrasta muy bien con lo mencionado en el estudio de Felix et al., (2016) donde el pH de la amoxicilina afecta su solubilidad debido a las cargas eléctricas de las moléculas. La variedad de cargas que presenta el ingrediente activo tanto positivas como negativas provoca un aumento en las interacciones intermoleculares disminuyendo la solubilidad; sin embargo, al agregar etanol a la mezcla, reduce la actividad del agua favoreciendo a que la droga se solubilice a un pH bajo.<sup>19</sup>
- pKa: este parámetro permite determinar el estado de ionización que tendrá una sustancia a un determinado pH, como se menciona en los estudios realizados por Felix et al., (2016), el agregado de etanol a la mezcla de amoxicilina y agua favorece al aumento de los valores de pKa, aumentando la solubilidad de este principio activo a pH menores a 4.<sup>19</sup>

### 3.1.1.3. Coeficiente de partición (log P)

El estudio del coeficiente de partición es importante para conocer como el principio va a interactuar con las membranas biológicas y como podrá atravesar la pared celular, esto ayuda en la comprensión del mecanismo de acción.<sup>20</sup>

Para realizar este estudio se aplica el método de ITIES (Interfacial Two Immiscible Electrolyte Solutions), el cual se describe por Basaez et al., (2001), donde identificaron la capacidad de partición de la amoxicilina. Los datos que se recolectaron del ingrediente activo demuestran la buena transferencia de masa a pH extremos, normalmente siendo favorecida en pH de 1.5, es decir que si es ácida tiene una mejor capacidad de transferencia.<sup>20</sup>

### 3.1.1.4. Efecto de ion común

Existen parámetros que disminuyen la solubilidad de un principio activo, entre estos aparece el efecto de ion común, no obstante, este aspecto puede mejorar alterando las características fisicoquímicas del ingrediente activo ya sea modificándolos en sales o cocristales.<sup>21</sup>

La solubilidad de una sal disminuye en la presencia de iones comunes como Cl<sup>-</sup> y Na<sup>+</sup>, esto provoca que cualquier cambio en estos iones altere la solubilidad del principio activo. Estos puntos tienen relevancia dado que al estudiar un fármaco de administración oral este tendrá contacto con los iones cloruro que se encuentran en el fluido intestinal, por lo cual se recomienda elaborar sales libres de clorhidrato, para disminuir el efecto provocado por el ion común.<sup>17</sup>

### 3.1.1.5. Efecto de temperatura

Como medición del efecto de la temperatura ante un ingrediente activo o fármaco, se aplica un reactor termostático, para lo cual se utiliza una técnica explicada en el estudio de Homem et al.,

(2010), donde se aplicaron varias temperaturas de la muestra en una solución acuosa de amoxicilina; además de ajustar el pH usando  $H_2SO_4$  y NaOH, extrayendo varias alícuotas en diversos intervalos para analizarlo en cromatografía líquida.<sup>22</sup> Durante el estudio previamente mencionado, encontraron que al aumentar la temperatura la velocidad de degradación aumenta, tal como se muestra en el anexo E, donde se observa que la degradación a 22°C toma una mayor cantidad de tiempo. Sin embargo, a 35°C la degradación completa se da a 180 minutos y a 40°C, esta se completa a 120 min, lo cual se puede explicar por la ley de Arrhenius, donde se menciona que a mayor temperatura aumenta la cinética.<sup>22</sup>

### **3.1.2. Caracterización de partícula**

#### **3.1.2.1. Tamaño de partícula**

El tamaño de partícula de una sustancia se obtiene aplicando un tamizaje, al cual se le puede aplicar un agitador mecánico que permita que las partículas del polvo atraviesen mallas de diversos tamaños, que separan las partículas dependiendo de si la atraviesan o no, lo cual permite calcular la distribución y el tamaño utilizando la siguiente fórmula:<sup>23</sup>

$$\text{Tamaño de partícula} = \frac{\sum (P_f X W_f)}{\sum W_f}$$

Donde:

$W_f$  = fracción de peso.

$P_f$  = tamaño medio de la partícula de fracción.

#### **3.1.2.2. Cristalinidad**

La cristalinidad juega un papel importante al influenciar las propiedades fisicoquímicas de un producto sólido, además de determinar el tamaño, forma y distribución en una solución, este aspecto está estrechamente relacionado con el pH de la solución.<sup>24</sup>

Mediante un análisis de recristalinización se puede determinar este parámetro, el cual se detalla en el estudio de Ghassempour et al., (2007), en este trabajo encontraron que los cristales de un polvo de amoxicilina trihidratada aumentan su longitud al aumentar el pH del medio, entendiendo que en pH bajo los cristales tienen menor tamaño (ver anexo D). Las causas por las cuales se dan estas características des que existen fuerzas intermoleculares débiles, poca energía de ruptura y menor entalpía, lo que descompone las muestras en pH bajo.<sup>24</sup>

#### **3.1.2.3. Polimorfismo**

Este punto se define como la capacidad de un compuesto de adoptar varias configuraciones espaciales, dando como resultado que los compuestos que son químicamente idénticos puedan presentar diferencias físicas, químicos o fisicoquímicos, lo cual altera solubilidad, estabilidad, absorción, reactividad, etc.<sup>25</sup> Así mismo, pueden presentar alteraciones farmacotécnicas variables

que pueden ser una alternativa para mejorar biodisponibilidad de un fármaco, pudiendo modificar incluso la solubilidad de compuestos clase II y IV.<sup>26</sup>

Para hacer un estudio de polimorfismo, es adecuado aplicar un análisis térmico, para esto tiene una gran ventaja la calorimetría diferencial de barrido (DSC) y la termogravimetría (TG), ya que estos permiten diferenciar eventos térmicos; estos análisis al combinarlos con técnicas como FTIR o difracción de rayos x controladas por calor permiten una mejor interpretación de relaciones térmicas.<sup>27</sup>

En la recopilación bibliográfica dada por Sánchez G. et al., (2007), se menciona que la amoxicilina es capaz de formar un cristal polimorfo;<sup>25</sup> esto en contraste con el estudio realizado por Brittain (2005), que utilizando la medición de bandas de Davydov, encontró que la amoxicilina trihidratada tiene dos bandas diferentes una a 367 nm y 391 nm, lo cual, muestra la capacidad de este principio activo para formar un cristal.<sup>28</sup>

#### **3.1.2.4. Higroscopicidad**

La higroscopicidad se define como la capacidad de una sustancia de absorber agua de la atmósfera, aumentando su humedad, esto se da gracias a que algunos compuestos interactúan con los vapores del ambiente reteniéndola o absorbiéndola, lo que puede alterar la estabilidad de un medicamento.<sup>29</sup>

Para la medición de esta propiedad se recomienda la aplicación de la titulación de Karl Fischer, TG y cromatografía de gases; además de esto la Farmacopea Europea proporciona las clases de higroscopicidad en condiciones de almacenamiento con 80% HR y 24°C durante 24h,<sup>28</sup> dicha clasificación es la siguiente:

Clase I: No son higroscópicas al no detectar humedad debajo del 90% de HR.<sup>29</sup>

Clase II: Ligeramente higroscópico cuando el peso aumenta entre 0.2% pero menos del 2% P/P en presencia de humedad.<sup>29</sup>

Clase III: Es higroscópica, aumenta el peso a más de 2% y menos del 15% P/P.<sup>29</sup>

Clase IV: Muy higroscópica, cuando el peso aumenta más del 15% P/P.<sup>29</sup>

#### **3.1.3. Estabilidad**

##### **3.1.3.1. Estabilidad de solución**

Los estudios de estabilidad, tienen una gran importancia en la determinación de producción de agentes tóxicos dentro de la forma farmacéutica que se desea preparar, de esta manera se puede conocer la mejor manera de disminuir la degradación y mejorar las formas de almacenamiento de un medicamento; para ello se realiza una observación física notando el apelmazamiento, decoloración, licuefacción, olor y formación de gel, y posteriormente se realiza un análisis químico aplicando espectroscopia de masas, HPLC, DSC, RMN o FTIR.<sup>29</sup>

La amoxicilina es susceptible a la hidrólisis, por lo cual para mantener su estabilidad se recomienda que sea almacenada a temperaturas de entre 2 a 8 °C, sin embargo, es estable a temperaturas más altas (20-29°C), en periodos de tiempo entre 7 y 10 días, y dependerá de otros factores como el envase, exposición a la luz y los disolventes utilizados en su preparación.<sup>30</sup>

Además, se tienen datos sobre la conservación de amoxicilina reconstituida a 20°C, donde el 90% de las soluciones analizadas se mantiene estable por 7 días, mientras que a temperaturas de 27-29°C en ese mismo lapso de tiempo solo se conservaron el 79% de las muestras.<sup>30</sup>

En un estudio realizado por Vega Zambrano (2019), se encontró que la amoxicilina reconstituida puede almacenarse por un lapso de 7 días en refrigeración sin tener un cambio significativo en su composición a pesar de que el pH tiende a variar, pero siempre estando en los valores permitidos para su administración.<sup>31</sup> Lo antes mencionado se acopla muy bien a lo mencionado por Huttner et al. (2020) donde también explica que esta droga es estable por 7 días, siempre y cuando se mantenga en un pH ligeramente ácido o alcalino (pH 4 - 7).<sup>19,30</sup>

### **3.1.3.2. Compatibilidad Droga-Excipiente**

Para conocer la compatibilidad de la droga y los excipientes seleccionados se aplican estudios físicos y químicos; para los estudios físicos de compatibilidad, se deben pesar en cantidades iguales los excipientes y principio activo, en estado sólido, tener una muestra de ingrediente activo puro y otros donde se mezclen todas las sustancias y se almacenan a distintas temperaturas 30 días, para luego observar cambios en las mezclas y la muestra pura; para la prueba química se utilizan regularmente técnicas de espectrofotometría infrarroja.<sup>32</sup>

Swamivelmanickam et al., (2009) determinaron en sus estudios de compatibilidad que sustancias como los saborizantes no tienen efecto en la mezcla con la amoxicilina trihidratada, por lo que no se encontró modificaciones en la mezcla ni a 25°C/60% Hr (humedad relativa) ni a 40°C/75% Hr.<sup>8</sup> Así mismo, encontraron que la etilcelulosa y la caramelsa sódica no provocan ninguna alteración junto a la amoxicilina.<sup>9</sup>

Por otro lado, los estudios realizados por Kumar et al., (2004), demuestran en sus análisis de FT-IR (Infrarrojo Transformado de Fourier) y DSC (Calorimetría Diferencial de Barrido), donde aplicaron calor a 10°C/min de 30 a 240°C para determinar las alteraciones de la amoxicilina trihidratada, determinaron que en estado puro muestra picos endotérmicos a 298.9°C y estando en formulación muestra pico a 294.4°C (ver anexo B), lo que quiere decir que a esas temperaturas la amoxicilina trihidratada tiende a absorber energía;<sup>33</sup> esto predice que la amoxicilina trihidratada tiene una amplia compatibilidad con varios excipientes como el agua purificada y croscarmelosa sódica,<sup>33</sup> lo cual apoya a lo mencionado por Swamivelmanickam et al., en su estudio (ver anexo B y C).

### **3.1.4. Estudios Biofarmacéuticos**

#### **3.1.4.1. Biodisponibilidad**

La biodisponibilidad se refiere a la cantidad de dosis que llega a la circulación una vez administrada y la velocidad en la que se produce; esto se da por la cantidad absorbida en el epitelio digestivo, lo cual tiene que ver con la dosis total administrada, pero también se relaciona con la degradación en la luz intestinal y el primer paso hepático.<sup>34</sup>

Existe la biodisponibilidad absoluta y relativa, sin embargo, en el caso de los medicamentos que se administran por vía oral, se debe tomar en cuenta la biodisponibilidad relativa, ya que la dosis administrada no llega de manera total a la circulación.<sup>34</sup>

La biodisponibilidad de la amoxicilina se estima entre un 77 y 93% en personas sanas, pero este dato varía dependiendo del individuo, además de que puede aumentar si se combina con otros antibióticos como la ampicilina; esta gran biodisponibilidad viene dada por su solubilidad en lípidos, pero no hay datos suficientes para especificar la biodisponibilidad de este ingrediente activo en pacientes mayores o comórbidos.<sup>35</sup>

La amoxicilina tiene una absorción rápida a nivel gástrico con una concentración máxima promedio en 1 a 2 horas luego de su administración por vía oral, y no se ve afectada por alimentos ni por acidez gastrointestinal, otorgándole buena estabilidad; por otro lado, este medicamento tiene una vida media de una hora y su volumen de distribución es de 20 litros, distribuyéndose muy bien en el hígado, próstata, vesícula biliar, pulmones, músculos, hueso y líquido sinovial.<sup>35</sup>

Las características ya mencionadas, denotan una buena absorción llegando rápidamente a diferentes tejidos y fluidos del cuerpo, por lo cual este medicamento se puede clasificar según el SCB (Sistema de Clasificación Biofarmacéutico) como un medicamento clase I por poseer alta solubilidad y permeabilidad.<sup>12</sup>

#### **3.1.4.2. Bioequivalencia**

La bioequivalencia se define por La Administración de Drogas y Alimentos de Estados Unidos (FDA) como dos medicamentos que si el área bajo la curva de la concentración plasmática del principio activo y el intervalo de dosificación no es inferior a 80% ni superior al 125%, en el caso de que dos medicamentos se encuentren en estos rangos se consideraran bioequivalentes, aunque estos criterios pueden cambiar dependiendo de la normativa que se aplique para medir el parámetro y los fármacos que se estén analizando.<sup>36</sup>

#### **4. Conclusión**

Con la información recolectada en el trabajo, se pudo determinar una serie de estudios que son necesarios para la ejecución de una correcta preformulación para una forma farmacéutica líquida a base de amoxicilina trihidratada, los estudios mencionados cubren campos como la solubilidad, caracterización de partícula, estabilidad y capacidad biofarmacéutica. Según los datos obtenidos, el principio activo es compatible con muchos excipientes y tiene buena estabilidad en ciertas condiciones de pH y temperatura, pero poca estabilidad en disolución; por lo cual, es pertinente mencionar que es favorable una formulación extemporánea, la cual sea un polvo para solución, que al mezclarse con la parte líquida cumpla las funciones de una forma farmacéutica líquida al momento de su administración. Esto permite que pacientes pediátricos y geriátricos tengan una solución para consumir medicamentos que normalmente estarían en estado sólido.

## Bibliografía

- (1) Ferreira da Silva, A. E.; Rodrigues Junior, O. M. Bacterial Resistance Due to Indiscriminate Use of the Carbapenems Meropenem and Imipenem: An Integrative Review. *Research, Society and Development* **2022**, 11 (7), 1–11. <https://doi.org/10.33448/RSD-V11I7.30195>.
- (2) Cubas Jaeger, J. L.; Asmat Abanto, A. S. Amoxicilina Para Prevenir La Infección Postexodoncia de Terceros Molares Incluidos: Ensayo Clínico Aleatorizado. *Revista Española de Cirugía Oral y Maxilofacial* **2016**, 38 (4), 188–192. <https://doi.org/10.1016/J.MAXILO.2015.04.001>.
- (3) Grunbaum, J. E.; Lopez Holtmann, G.; Elesgaray, R. Determinación de Osmolalidad de Formas Farmacéuticas Líquidas Orales. *Revista de la Organización de Farmacéuticos Ibero-latinoamericanos* **2014**, 24 (2), 76–79.
- (4) Zhang, W. X.; Gao, Y. R.; Xue, R.; Nguyen, W.; Chen, W.; Wang, J. H.; Shu, Y. Liquid Formulations Based on Ionic Liquids in Biomedicine. *Materials Today Physics* **2023**, 30, 1–19. <https://doi.org/10.1016/J.MTPHYS.2022.100925>.
- (5) Wadke, D. A.; Serajuddin, A. T. M.; Jacobson, H. Preformulation Test. In *Pharmaceutical dosage forms: tablets*; Lieberman, H. A., Lachman, L., Schwartz, J. B., Eds.; MARCEL DEKKER, INC.: New Jersey, 1989; Vol. 1, pp 1–69.
- (6) Bharate, S. S.; Vishwakarma, R. A. Impact of Preformulation on Drug Development. *Expert Opin Drug Deliv* **2013**, 10 (9), 1239–1257. <https://doi.org/10.1517/17425247.2013.783563>.
- (7) Lieberman, L. The Theory and Practice of Industrial Pharmacy. In *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*; Roop, K., SP, V., Farhan J., A., Gaurav K., J., Eds.; CBS Publishers & Distributors Pvt Ltd, 2016; pp 515–516.
- (8) More, A. S. Review on Preformulation-Study of Drug. *International Journal of Science and Research* **2018**, 9 (9), 1090–1094. <https://doi.org/10.21275/SR20919232948>.
- (9) Swamivelmanickam, M.; Valliappan, K.; Reddy, P. G.; Madhukar, A.; Manavalan, R. Preformulation Studies for Amoxicillin Trihydrate and Dicloxacillin Sodium as Mouth Dissolve Tablets. *International Journal of ChemTech Research CODEN* **2009**, 1 (4), 1032–1035.
- (10) Cumbreño Barquero, S.; Pérez Higuero, F. L. Elaboración de Jarabes. *Offarm* **2004**, 23 (6), 143–145.
- (11) Matta, A. J.; Zambrano, D. C.; Martínez, Y. C.; Fernández, F. F. Mutaciones Puntuales En El Dominio Transglicosilasa Del Gen Pbp1a En Aislados de Helicobacter Pylori Resistentes a Amoxicilina. *Rev Gastroenterol Mex* **2023**, 88 (2), 100–106. <https://doi.org/10.1016/J.RGMX.2021.05.008>.

- (12) Hernández, A.; Caballero, H.; Miranda, C.; Pérez, D.; Garay, A.; Fernández, M. Calidad Farmacéutica de Tabletas de Metronidazol y Cápsulas de amoxicilina Disponibles En El Mercado Hondureño. *REVISTA CON-CIENCIA* **2020**, *8* (1), 21–28.
- (13) National Center for Biotechnology Information. *PubChem Compound Summary for CID 33613, Amoxicillin*. National Center for Biotechnology Information. <https://doi.org/10.1007/s11095-013-1232-z>.
- (14) Latorre Barragan, M. F.; Zurita Leal, A. C.; Gudiño Gomezjurado, M. E. Resistance of SS-Lactam Antibiotics in Latin American Countries. *Medwave* **2019**, *19* (10), 1–9. <https://doi.org/10.5867/MEDWAVE.2019.10.7729>.
- (15) Hrioua, A.; Loudiki, A.; Farahi, A.; Bakasse, M.; Lahrich, S.; Saqrane, S.; El Mhammedi, M. A. Recent Advances in Electrochemical Sensors for Amoxicillin Detection in Biological and Environmental Samples. *Bioelectrochemistry* **2021**, *137*, 1–50. <https://doi.org/10.1016/J.BIOELECHEM.2020.107687>.
- (16) Belsarkar, A. S.; Patil, R. N.; Parekar, P. B.; Sul, K. T.; More, A. V. A Brief Review on Solubility Enhancement Techniques with Drug and Polymer. *International Journal of Current Science Research and Review* **2022**, *05* (12), 4647–4653. <https://doi.org/10.47191/ijcsrr/V5-i12-25>.
- (17) Serajuddin, A. T. M. Salt Formation to Improve Drug Solubility. *Adv Drug Deliv Rev* **2007**, *59* (7), 603–616. <https://doi.org/10.1016/J.ADDR.2007.05.010>.
- (18) Ministerio de Salud de la Nación. *Farmacopea Argentina Volumen II, Séptima.*; Limeres, M. R., Chiale, C. A., Beltramini, H. G., Manco, K. A., Eds.; ANMAT: Buenos Aires, Argentina, 2019; Vol. II.
- (19) Felix, I. M. B.; Moreira, L. C.; Chiavone-Filho, O.; Mattedi, S. Solubility Measurements of Amoxicillin in Mixtures of Water and Ethanol from 283.15 to 298.15 K. *Fluid Phase Equilib* **2016**, *422*, 78–86. <https://doi.org/10.1016/J.FLUID.2016.02.040>.
- (20) Basaez, L.; Peric, I.; Aguirre, C.; Vanysek, P. ESTUDIO ELECTROQUIMICO DEL ANTIBIOTICO AMOXICILINA A TRAVES DE INTERFASES LIQUIDO-LIQUIDO. *Boletín de la Sociedad Chilena de Química* **2001**, *46* (2), 203–208. <https://doi.org/10.4067/S0366-16442001000200015>.
- (21) Devarapalli, R.; Indukuri, A.; Bollineni, M.; Mondal, A.; Reddy, C. M.; Chennuru, R. Investigation of Poor Solubility of a Salt-Cocrystal Hydrate: A Case Study of the Common-Ion Effect in Betrixaban, an Anticoagulant Drug. *Mol Pharm* **2021**, *18* (3), 1138–1149. [https://doi.org/10.1021/ACS.MOLPHARMACEUT.0C01045/SUPPL\\_FILE/MP0C01045\\_SI\\_003.CIF](https://doi.org/10.1021/ACS.MOLPHARMACEUT.0C01045/SUPPL_FILE/MP0C01045_SI_003.CIF).

- (22) Homem, V.; Alves, A.; Santos, L. Amoxicillin Degradation at Ppb Levels by Fenton's Oxidation Using Design of Experiments. *Science of The Total Environment* **2010**, *408* (24), 6272–6280. <https://doi.org/10.1016/J.SCITOTENV.2010.08.058>.
- (23) Chakraborty, S.; Dey, B. K.; Saha, S.; Kar, A.; Saha, B. Design and Evaluation of Floating Microspheres of Amoxicillin Trihydrate by Ionotropic Gelation Method. *Journal of Applied Pharmaceutical Research* **2014**, *2* (1), 39–47.
- (24) Ghassempour, A.; Rafati, H.; Adlnasab, L.; Bashour, Y.; Ebrahimzadeh, H.; Erfan, M. Investigation of the Solid State Properties of Amoxicillin Trihydrate and the Effect of Powder PH. *AAPS PharmSciTech* **2007**, *8* (4), 1–6. <https://doi.org/10.1208/PT0804093/METRICS>.
- (25) África, M. I.; Molina Montes, E. Polimorfismo Farmacéutico. *Offarm* **2006**, *25* (8), 94–100.
- (26) Sánchez G., E.; Jung C., H.; Yépez M., L.; Hernández Abad, V. Relevancia Del Polimorfismo En El Área Farmacéutica. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas* **2007**, *38* (2), 57–76.
- (27) Giron, D. Thermal Analysis and Calorimetric Methods in the Characterisation of Polymorphs and Solvates. *Thermochim Acta* **1995**, *248*, 1–59. [https://doi.org/10.1016/0040-6031\(94\)01953-E](https://doi.org/10.1016/0040-6031(94)01953-E).
- (28) Brittain, H. G. Solid-State Fluorescence of the Trihydrate Phases of Ampicillin and Amoxicillin. *AAPS PharmSciTech* **2005**, *6* (3), E444–E448. <https://doi.org/10.1208/PT060355/METRICS>.
- (29) Ahirwar, K.; Shukla, R. Preformulation Studies: A Versatile Tool in Formulation Design. In *Drug Formulation Design*; Shukla, R., Kuznetsov, A., Akbar, A., Eds.; IntechOpen, 2023; pp 1–28. <https://doi.org/10.5772/INTECHOPEN.110346>.
- (30) Huttner, A.; Bielicki, J.; Clements, M. N.; Frimodt-Møller, N.; Muller, A. E.; Paccaud, J. P.; Mouton, J. W. Oral Amoxicillin and Amoxicillin–Clavulanic Acid: Properties, Indications and Usage. *Clinical Microbiology and Infection* **2020**, *26* (7), 871–879. <https://doi.org/10.1016/J.CMI.2019.11.028>.
- (31) Vega Zambrano, C. D. P. Análisis Del Efecto de Las Condiciones de almacenamiento En Establecimientos de La Costa, Sierra y Selva La Calidad y Estabilidad de Polvos Para Oral de Amoxicilina 250mg5 Genéricos de 3 Laboratorios Nacionales. Tesis, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Perú, 2019.
- (32) Thangakamatchi, G. Formulation Development and in Vitro Characterization of Gastroretentive Floating Microballons of Labetalol Hydrochloride, Madras Medical College, Chennai, 2019.
- (33) Kumar, R.; Anvesh, M. S.; Khan, M. S.; Moin, A.; Gowda, D. V. Formulation and Evaluation of Two-Pulse Drug Delivery System of Amoxicillin Trihydrate. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research* **2014**, *13* (10), 1593–1600. <https://doi.org/10.4314/TJPR.V13I10.4>.

- (34) Diquet, B.; Soubrie, C. Farmacocinética y Metabolismo de Los Medicamentos. *EMC - Tratado de Medicina* **2002**, 6 (1), 1–6. [https://doi.org/10.1016/S1636-5410\(02\)70163-3](https://doi.org/10.1016/S1636-5410(02)70163-3).
- (35) Dar Odeh, N.; Abu Hammad, O.; Abdouh, I.; Eshky, R.; Althagafi, N.; Jambi, S.; Aljohani, R.; Abu Hammad, S. Prescribing Oral Amoxicillin for Orofacial Infections; Pharmacokinetic: A Review Article. *Int Arab J Antimicrob Agents* **2022**, 12 (3:1), 1–7. <https://doi.org/10.3823/868>.
- (36) Stojanova, J.; Lutz, M.; Lazcano, G.; Arancibia, M. Chilean Legislation on Bioequivalence and Biosimilarity and Current Controversies Related to Drug Interchangeability. *Medwave* **2020**, 20 (2), 1–6. <https://doi.org/10.5867/medwave.2020.01.7825>.

**Anexos:**

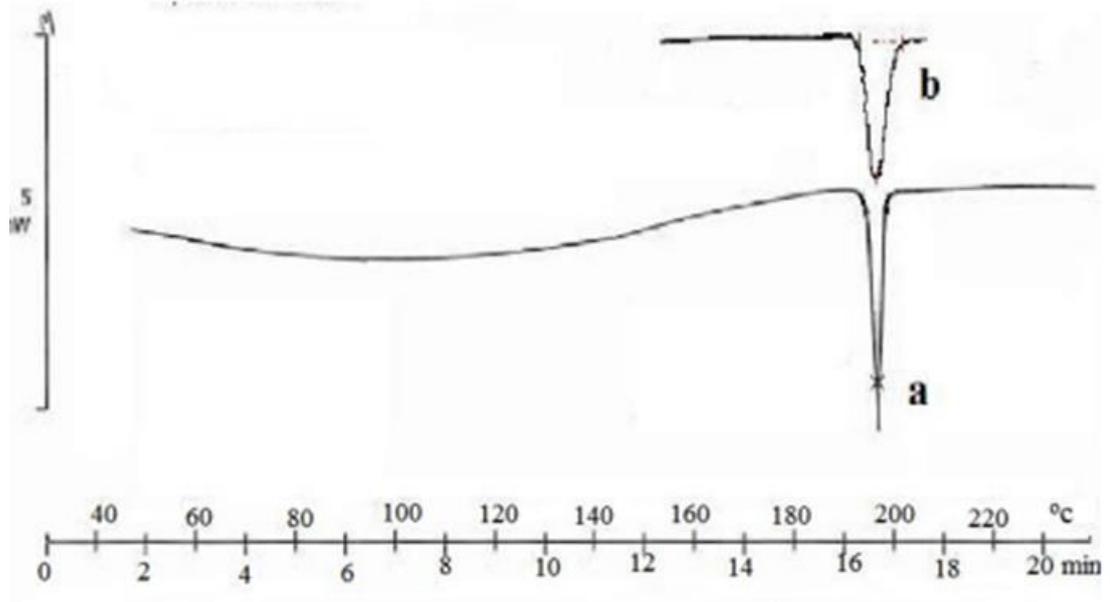
**Anexo A. Parámetros y análisis que se deben realizar en los estudios de preformulación**

<b><i>Parámetro</i></b>	<b><i>Análisis</i></b>
<b><i>Estudios de solubilidad</i></b>	Determinación de pKa
	Efecto de ion común
	Efecto de temperatura
	Solubilidad
	Coefficiente de partición (LogP)
	Disolución
<b><i>Características de partícula</i></b>	Cristalinidad
	Polimorfismo
	Higroscopicidad
	Propiedades micromeríticas: Caracterización de partícula, Densidad, Porosidad y Propiedades de flujo de polvo
<b><i>Análisis de estabilidad</i></b>	Estabilidad de solución
	Estabilidad de estado sólido
	Compatibilidad Droga-Excipientes
<b><i>Estudios Biofarmacéuticos</i></b>	Biodisponibilidad
	Bioequivalencia

Elaborado por Autor

Fuente: <sup>7</sup>

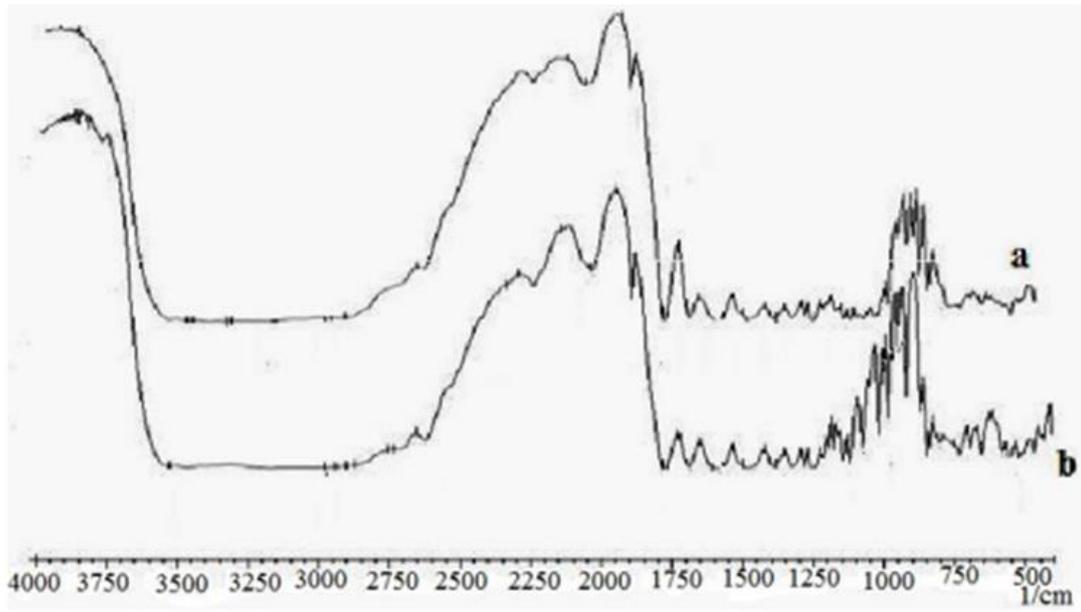
Anexo B. Termograma DSC (a) Droga pura, (b) Droga en formulación.



Tomado de: <sup>31</sup>

Fuente: <sup>31</sup>

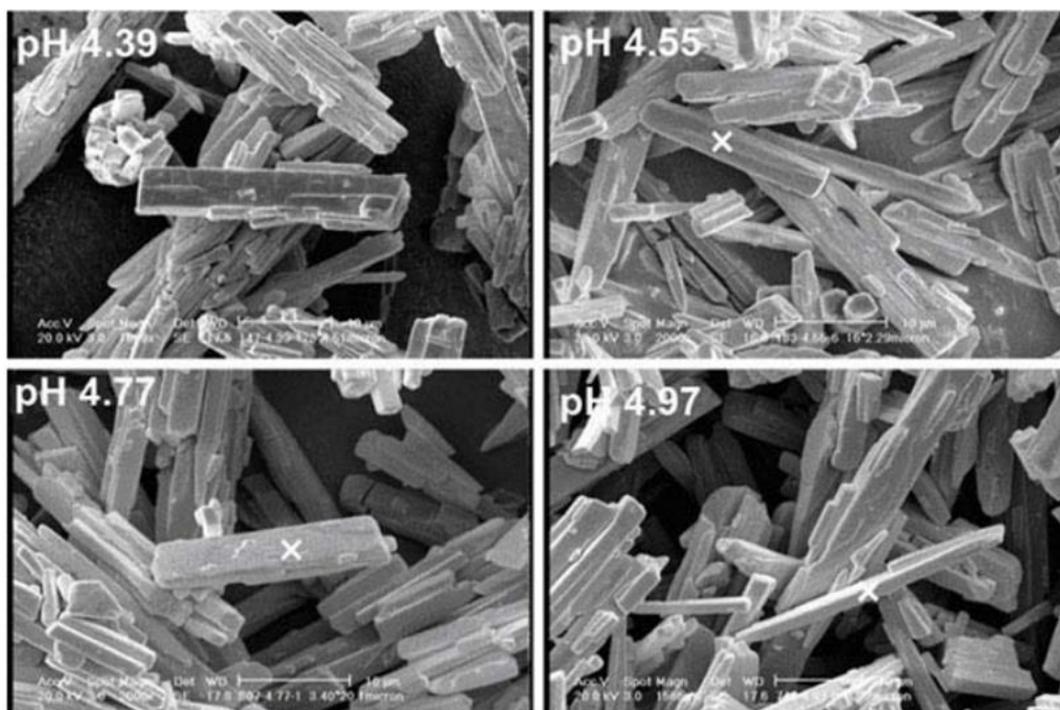
Anexo C. Espectro de FT-IT (a) Droga pura, (b) Droga en formulación.



Tomado de: <sup>31</sup>

Fuente: <sup>31</sup>

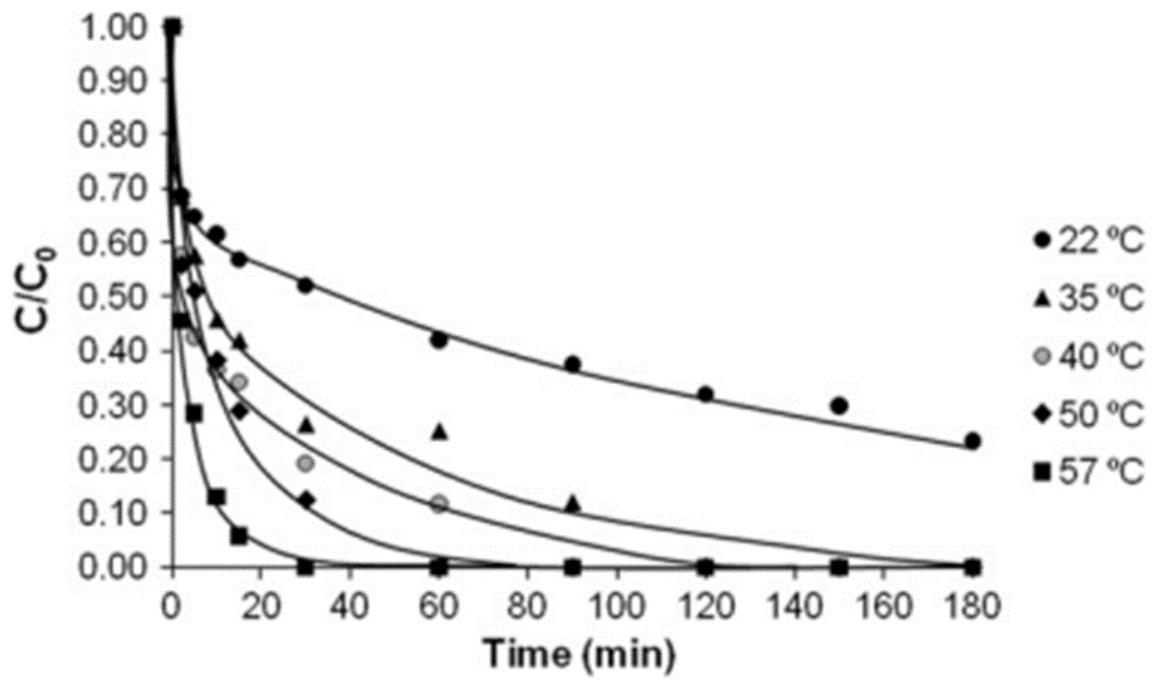
Anexo D. Microfotografía electrónica de barrido de amoxicilina trihidratada a diferente pH.



Tomado de: <sup>23</sup>

Fuente: <sup>23</sup>

Anexo E. Efecto de la temperatura en la degradación de amoxicilina (pH: 3.5  
Concentración:  $450\mu\text{g/L}^{-1}$ )



Obtenido de: <sup>21</sup>

Fuente: <sup>21</sup>