



## Calidad farmacéutica de tabletas de metronidazol y cápsulas de amoxicilina disponibles en el mercado hondureño

*Pharmaceutical quality of tablets of metronidazole and capsules of amoxicillin available in the Honduran market*

**HERNÁNDEZ, ANAHÍ<sup>1</sup>**

**CABALLERO, HÉCTOR<sup>4</sup>**

**MIRANDA, CARLOS<sup>2</sup>**

**PÉREZ, DANIA<sup>5</sup>**

**GARAY, ANA<sup>3</sup>**

**FERNÁNDEZ, MIRNA<sup>6\*</sup>**

FECHA DE RECEPCIÓN: 15 JULIO 2020

FECHA DE ACEPTACIÓN: 12 AGOSTO DE 2020

### RESUMEN

**Introducción:** El metronidazol, antiparasitario y antimicrobiano, y la amoxicilina, aminopenicilina de amplio espectro, son medicamentos de amplio uso.

**Objetivos:** Determinar la calidad farmacéutica de formulaciones de administración oral disponibles en el mercado hondureño, en la ciudad de Tegucigalpa.

**Métodos:** Se analizaron productos de cinco marcas de comprimidos de metronidazol 500 mg y cápsulas de amoxicilina 500 mg, respectivamente, todas ellas dentro de su período de validez de uso. Se evaluaron las propiedades tecnológicas y químicas de las tabletas y cápsulas, tales como peso promedio, dureza, valoración, uniformidad de conte-

### ABSTRACT

**Introduction:** Metronidazole, an antiparasitic and antimicrobial, and amoxicillin, a broad-spectrum aminopenicillin, are widely used drugs.

**Aims:** to determine the pharmaceutical quality of oral administration formulations available in the Honduran market, in the city of Tegucigalpa.

**Methods:** Products from five brand of metronidazole tablets (500 mg) and amoxicillin capsules (500 mg) were analyzed, respectively, all of them within their period of validity of use. For this, the technological, chemical and chemical properties of the tablets and capsules were evaluated, such as average weight, hardness, evaluation of active principle, uniformity of content, dissolution test, dissolution profile, area under curve and dissolution

1. FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA. CIUDAD UNIVERSITARIA, TEGUCIGALPA  
EDIFICIO I-1. UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE HONDURAS, HONDURAS. EMAIL: JELIZABETH27@YAHOO.COM, CÓDIGO ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1112-8563>

2. FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA. CIUDAD UNIVERSITARIA, TEGUCIGALPA  
EDIFICIO I-1. UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE HONDURAS, HONDURAS. EMAIL: CARLOS.MIRANDA717@GMAIL.COM, CÓDIGO ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1948-0879>

3. FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA. CIUDAD UNIVERSITARIA, TEGUCIGALPA  
EDIFICIO I-1. UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE HONDURAS, HONDURAS. EMAIL: ANAMABEL\_91@HOTMAIL.COM, CÓDIGO ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2333-8800>

4. FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA. CIUDAD UNIVERSITARIA, TEGUCIGALPA  
EDIFICIO I-1. UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE HONDURAS, HONDURAS. EMAIL: HRUBENCC@YAHOO.COM, CÓDIGO ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6146-2231>

5. INSTITUTO DE FARMACIA Y ALIMENTOS (IFAL), DEPARTAMENTO DE FARMACIA. UNIVERSIDAD DE LA HABANA, CUBA. CALLE 222 # 2317 E/ 23 Y 31. LA HABANA CUBA. EMAIL: YOSUE@IFAL.UH.CU  
CÓDIGO ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2391-5313>

6. INSTITUTO DE FARMACIA Y ALIMENTOS (IFAL), DEPARTAMENTO DE FARMACIA. UNIVERSIDAD DE LA HABANA, CUBA. CALLE 222 # 2317 E/ 23 Y 31. LA HABANA CUBA. EMAIL: MIRNAFC@IFAL.UH.CU  
CÓDIGO ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6537-3367>  
AUTOR RESPONSABLE: DR. C. MIRNA FERNÁNDEZ CERVERA. PROFESORA TITULAR  
DPTO. FARMACIA, INSTITUTO DE FARMACIA Y ALIMENTOS (IFAL). UNIVERSIDAD DE LA HABANA  
CALLE 23 NO. 21425 E/ 214 Y 222, LA HABANA, CUBA. TELÉFONOS: 7271-4075, 7271-9534  
\* EMAIL: MIRNAFC@IFAL.UH.CU; MIRNAFC@GMAIL.COM

nido, ensayo de disolución, perfil de disolución, área bajo la curva y eficiencia de la disolución.

**Resultados:** No todas las especialidades medicinales contenían la información sobre las condiciones de almacenamiento, respecto a la temperatura, luz y humedad, declarados en los rótulos y prospectos. De acuerdo a la evaluación tecnológica y química, todos los productos evaluados cumplieron con las especificaciones de la farmacopea. Sin embargo, existen diferencias estadísticamente significativas entre los productos según las pruebas de disolución in vitro. La liberación del metronidazol se ajustó al modelo de Hixson-Crowell, mientras que la de amoxicilina, en dos formulaciones se ajustó al modelo de Higuchi, y en el resto al modelo de Hixson-Crowell.

**Conclusiones:** Se sugiere la necesidad de una mayor vigilancia a los medicamentos que se comercializan en el país con el fin de verificar el cumplimiento de los estándares de calidad.

#### **PALABRAS CLAVE**

calidad farmacéutica, metronidazol, amoxicilina, disolución in vitro

efficiency.

**Results:** Not all medicinal specialties contained information on storage conditions, regarding temperature, light and humidity, stated on the labels and leaflets. According to the technological and chemical evaluation, all the evaluated products satisfied the specifications of the pharmacopeia. However, there are statistically significant differences between the products according to in vitro dissolution tests. The release of metronidazole was adjusted to the Hixson-Crowell model, while that of amoxicillin, in two formulations was adjusted to the Higuchi model, and in the rest to the Hixson-Crowell model.

**Conclusions:** The need for greater surveillance of the drugs that are marketed in the country is suggested, in order to verify compliance with quality standards.

#### **KEY WORDS**

pharmaceutical quality, metronidazole, multisource, in vitro dissolution

## **INTRODUCCIÓN**

Los estudios de calidad biofarmacéutica de los medicamentos tienen por objetivo proteger al paciente de la ineficacia de una forma farmacéutica, asegurando un correcto nivel de calidad, por lo tanto deberán ser realizados de acuerdo a normas previamente establecidas, y utilizando criterios de aceptación muy bien acordados y definidos. Habitualmente se siguen criterios definidos por la organización Mundial de la Salud (OMS), por las farmacopeas internacionales y por las autoridades regulatorias de medicamentos.

Productos distintos, conteniendo un mismo principio activo, en igual dosis y forma farmacéutica, deben cumplir con los estándares de calidad exigidos por las farmacopeas internacionales como: identidad, valoración del contenido, uniformidad de unidades de dosificación, ensayo y perfil de disolución, así como también la misma información sobre las condiciones de almacenamiento para garantizar una óptima conservación (World Health Organization, 2015).

Sin embargo, diferencias en los excipientes y en el proceso de elaboración, pueden ocasionar diferencias en el comportamiento in vivo las que podrán observarse en el ensayo de disolución y/o en el proceso de absor-



ción (European Medicine Agency, 2010).

El metronidazol (MTZ) se absorbe en forma casi completa y rápida cuando se administra por vía oral, con un tiempo de máxima concentración plasmática de 1-2 h, siendo las concentraciones plasmáticas alcanzadas proporcionales a las dosis. Los alimentos retrasan su absorción, determinando un retardo en alcanzar la concentración máxima, pero no disminuyen el total absorbido (Volonté *et al.*, 2008; Flórez *et al.*, 2014).

El MTZ ha sido clasificado como Clase I, es decir es un Ingrediente Farmacéutico Activo (IFA) con alta solubilidad y alta permeabilidad, según el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB) (Volonté *et al.*, 2008; Miranda-Pérez *et al.*, 2020).

La amoxicilina (Amox) forma parte del grupo de los  $\beta$  – lactámicos. Es una aminopenicilina semisintética de espectro ampliado congénere de la ampicilina. Su acción bactericida se basa en su propiedad para impedir la síntesis de la pared bacteriana. Es activa contra gérmenes Gram positivos y negativos. Es rápidamente absorbida después de la administración oral, difundiendo rápidamente a la mayoría de los tejidos y fluidos del cuerpo con la excepción del cerebro y el fluido espinal (excepto cuando estos últimos están inflamados) y se clasifica también como Clase I, según el SCB (Lindenberg *et al.*, 2004; Thambavita *et al.*, 2017; Miranda-Pérez *et al.*, 2020).

La necesidad de verificar la calidad de productos farmacéuticos disponibles en el mercado hondureño, deriva del hecho que los mismos se venden sin contar con estas pruebas, ya que no es un requisito legal para comercializar el producto (Garay *et al.*, 2018). Tanto el MTZ como la Amox están incluidos en el cuadro básico de la Secretaría de Salud y del Instituto Hondureño de Seguridad Social) (Bermúdez-Madrid *et al.*, 2011).

El presente trabajo tiene como objetivo comprobar la calidad farmacéutica de cinco productos de metronidazol (tabletas 500 mg) y cinco productos de amoxicilina trihidrato (cápsulas 500 mg), del mercado hondureño.

Conflicto de Intereses: No existen

## MATERIALES Y MÉTODOS

---

### Reactivos y muestras

Patrones secundarios de metronidazol (potencia 99,7 %) y amoxicilina trihidrato (potencia 101,53 %) donados por un laboratorio nacional de especialidades farmacéuticas, ácido clorhídrico concentrado (J.T.Baker, México) y agua destilada obtenida mediante un sistema Milli-Q (Millipore, Bedford, MA, EE.UU.).

Se escogieron productos disponibles en el mercado. Todos se encontraban dentro de su periodo de validez en el momento del estudio (ver Tablas 1 y 2). Estos fueron comercializados en diversos establecimientos farmacéuticos autorizados para la distribución y comercialización de medicamentos en la ciudad de Tegucigalpa.

### Evaluación de rótulos y prospectos

Se realizó un estudio comparativo de la información presente en rótulos (envase primario y secundario) y prospectos, de cada una de las distintas especialidades. También se verificó la integridad del envase/empaque (envases o empaques primarios vacíos, rotos o mal sellados, con etiquetas húmedas, rasgadas o manchadas), concordancia entre la información del envase y del empaque (Volonté et al., 2008).

El análisis de la información brindada en el etiquetado del empaque primario y secundario, de todos los productos, se realizó según los requerimientos mínimos para el etiquetado de las formas farmacéuticas tabletas del Reglamento Técnico Centroamericano (Reglamento Centroamericano RTCA 11.01.02:04, 2011). La observación visual de los comprimidos y cápsulas permitió evaluar las características organolépticas (descripción, partículas extrañas, color, olor) de los mismos, así como la integridad de las muestras (Volonté et al., 2008).

### Ensayos tecnológicos

**Peso promedio:** Se pesó de forma individual en una balanza analítica (Explorer Pro-OHAUS, EE.UU.) 20 unidades de cada producto en estudio.

**Dureza:** La determinación de la dureza fue realizada a diez comprimidos, de cada producto, utilizando un durómetro VanKel (EE.UU.).

**Friabilidad:** El procedimiento se realizó por triplicado según lo establecido (USP 35, 2012), empleando un friabilómetro Erweka TAD (Alemania).

### Ensayos químicos

**Contenido de principio activo:** Para establecer si los productos cumplían o no dicho requisito, se llevó a cabo la valoración de cada muestra por triplicado ( $n = 3$ ), frente a una disolución patrón del IFA en cada caso.

Se midieron las absorbancias de la muestra y de la disolución de referencia, utilizando como blanco para MTZ, HCl 0,10 M (pH 1,2) (Volonté et al., 2008) y para Amox, agua destilada (USP 35, 2012).

Las especificaciones, respecto a la cantidad de principio activo que debía



estar presente en las especialidades analizadas, fueron de 90,0 % a 110,0 % de la cantidad indicada en la etiqueta para el metronidazol (Volonté et al., 2008; USP 35, 2012) y de 90,0 % a 120,0 para la amoxicilina (Ponce y Jaramillo, 2004; USP 35, 2012; Daza, 2013; Atencio et al., 2015). Se emplearon celdas de 1 cm, a una longitud de onda de 277,5 nm para el MTZ y de 272 nm para la Amox), empleando un espectrofotómetro UV-VIS SHIMADZU (Japón).

**Uniformidad de unidades de dosificación:** Se realizó el control de la uniformidad de las unidades de dosificación, mediante el método de uniformidad de contenido. Las absorbancias de las soluciones muestras y la solución estándar a una concentración conocida (MTZ 0,01 mg/mL, Amox 0,11 mg/mL), fueron determinadas en celdas de 1 cm, a la longitud de onda de máxima absorbancia (MTZ 277,5 nm, Amox 272 nm), usando como blanco para MTZ, HCl 0,10 M (pH 1,2) y para Amox, agua destilada. Se consideraron adecuadas cantidades de fármaco entre 85,0 y 115,0 % del valor declarado, y un coeficiente de variación (CV) menor o igual al 6,0 % (USP 35, 2012).

**Ensayo de disolución in vitro:** El ensayo fue realizado en un disolutor Vankel (EE.UU.) empleando el aparato cesta a 100 rpm ( $\text{min}^{-1}$ ), temperatura a  $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$  y tiempos de muestreo para el perfil de disolución: 5, 15, 30, 45 y 60 minutos (Ponce y Jaramillo, 2004; Volonté et al., 2008; USP 35, 2012). Se realizaron los estudios con doce unidades de cada uno. Para la cuantificación de ambos IFAs en los medios de disolución, se trabajó en el rango de concentración de 6 a 24  $\mu\text{g}/\text{mL}$  (MTZ) y 0,1 a 0,3  $\text{mg}/\text{mL}$  (Amox).

**Preparación de las muestras y solución de referencia:** Se pesaron doce tabletas de MTZ de forma individual y se colocaron en los vasos del disolutor. Para cada uno de los tiempos del perfil de disolución antes mencionado se extrajo una muestra de 10 mL de cada vaso, y se colocaron en vasos de precipitado enumerados. Se pipetearon 0,5 mL en frascos volumétricos de 25 mL, se enrasaron con medio de disolución para la posterior mezcla. Estas operaciones se repitieron para todos los tiempos. Para la solución de referencia se pesaron 55 mg de MTZ, material de referencia químico de trabajo y fueron transferidos a un frasco volumétrico de 50 mL empleando como disolvente el medio de disolución (HCl 0,1 N). Se colocaron en ultrasonido por 5 min para su total disolución y se enrasó con medio de disolución y posterior mezclado. Se pipetearon 0,5 mL de la solución resultante a un frasco volumétrico de 50 mL y se enrasó con medio de disolución.

**Preparación de las muestras y solución de referencia:** Se utilizaron doce cápsulas de forma individual y se colocaron las primeras seis en cada uno de los seis vasos del disolutor, repitiendo el mismo procedimiento para las siguientes seis unidades. Para cada uno de los tiempos del perfil de disolución se extrajo una muestra de 10 mL de cada vaso añadidas en vasos de preci-

pitados. Se pipetearon 5 mL en volumétricos de 25 mL, se enrasaron con medio de disolución para la posterior mezcla, repitiendo el procedimiento para todos los tiempos. Para la solución de referencia se pesaron 11 mg de amoxicilina trihidrato, material de referencia químico de trabajo, y fueron transferidos a un frasco volumétrico de 100 mL empleando como disolvente agua destilada. Se enrasó con medio de disolución y se mezcló.

La variable independiente fue el tiempo mientras que la variable dependiente o respuesta fue el porcentaje disuelto de IFA, obtenido del promedio de las doce unidades de cada producto.

Análisis estadístico de los perfiles de disolución in vitro: El método de modelo independiente permitió comparar los perfiles de disolución de los productos estudiados, tomando los valores de IFAs disueltos de cada producto, para el intervalo de tiempo establecido. Para ello se efectuó la descripción de los perfiles de disolución in vitro que incluyó el cálculo de la eficiencia de la disolución y el área bajo la curva (Aguilar et al., 2008).

La eficiencia de la disolución (ED) se determinó a partir de los valores obtenidos en el área bajo la curva (ABC) de los perfiles de disolución hasta los 30 minutos, calculada por el método de los trapecios, y se expresó como porcentaje del área total del rectángulo definido por el 100,0 % de disolución a los 15, 30 y 60 minutos, respectivamente (Aguilar et al., 2008; Mayet et al., 2008).

El método modelo dependiente se empleó para evaluar la cinética de liberación del fármaco mediante la aplicación de los modelos matemáticos: de orden cero, primer orden, segundo orden, Higuchi y Hixson-Crowell. Se consideró el valor del coeficiente de determinación ( $r^2$ ) para determinar el mejor ajuste de los datos experimentales. Las diferencias entre los parámetros se determinaron mediante análisis de varianza (ANOVA) y prueba de Duncan post hoc, valores de  $p < 0,05$  se consideraron significativos. Se empleó el programa PASW Statistics (SPSS Inc. versión 18).

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

---

### Evaluación de rótulos, prospectos y descripción de los comprimidos y cápsulas

El estudio de la información contenida en rótulos y prospectos se realizó en base a las recomendaciones de la OMS, considerando las instrucciones de uso y las especificaciones de conservación incluida en los envases (UNI-MED Unidad de Medicamentos y Tecnología en Salud, Organización Mun-



dial de la Salud, Normas de Buenas Prácticas de Manufactura, 1997).

Partiendo del concepto que la indicación correcta para el MTZ debería ser “conservar entre 15-30 °C, protegido de la luz y la humedad” (Volonté et al., 2008), los resultados del análisis para los comprimidos demuestran, en primer lugar, que si bien todos recomiendan proteger de la temperatura, en el producto MTZ-A no se especifica el rango de temperatura para su conservación. Los productos MTZ-B, D y E, al igual que el de referencia, especifican no más de 30 °C, mientras que el MTZ-C es el único que establece el rango de temperatura entre 25 – 30 °C. Por otro lado, si se tiene en cuenta que el principal factor de inestabilidad del MTZ es la luz (Volonté et al., 2008; USP 35, 2012; Clarke’s Analysis of Drugs and Poisons, 2011), no todos los productos lo indican, tal es el caso de MTZ-C, D y E. En el de referencia la indicación aparece solo en el prospecto, mientras que en MTZ-B aparece en la caja y en el prospecto. Resulta llamativo que los productos MTZ-A, C, D y E no den ningún tipo de información sobre la conservación respecto a la humedad, ni en la caja ni en el prospecto. El de referencia tampoco poseía esta información en la caja, indicando sólo en el prospecto la manera de conservación. Luego de este análisis se concluye que el de referencia y MTZ-B, son similares en cuanto a la información brindada, respecto a la temperatura, luz y humedad.

Para el caso de los productos de amoxicilina si bien todos recomiendan proteger de la temperatura, los productos Amox-A, B y D, al igual que el de referencia, especifican no más de 30 °C, mientras que el Amox-C es el único que establece el rango de temperatura entre 15 – 30 °C. En el caso del Amox-E recomienda conservar a temperaturas inferiores de 30 °C. En cuanto a la influencia de la luz, solo un producto tiene esta indicación, tal es el caso del Amox-A. En el de referencia la indicación no aparece ni en la caja ni tampoco en el prospecto, así como tampoco en Amox-B, C, D y E.

Los productos Amox-A y D no dan ningún tipo de información sobre la conservación respecto a la humedad, ni en la caja ni en el prospecto. Mientras que el de referencia, Amox-C y E solo mencionan conservar en lugares secos. En el de referencia la indicación aparece tanto en la caja como en el prospecto. En Amox-C y E solo en la caja. En el caso de Amox-B la indicación de proteger de la humedad aparece únicamente en el prospecto. Se concluye, por tanto, que ninguno es similar en cuanto a la información brindada respecto a la temperatura, luz y humedad, con respecto al de referencia. Además, se detectaron cambios en la apariencia de los polvos contenidos en las cápsulas de algunos de los productos estudiados.

En cuanto al etiquetado se evaluaron según los requerimientos mínimos expresados en el Reglamento Técnico Centroamericano sobre el etiquetado de productos farmacéuticos para uso humano (Reglamento Centroamericana-

no RTCA 11.01.02:04, 2011). El mismo no debe desaparecer bajo condiciones de manipulación normales y debe ser fácilmente legible a simple vista. De acuerdo a este requerimiento, todos los productos estudiados lo cumplieron.

### Ensayos tecnológicos

La evaluación de las pruebas tecnológicas realizadas en las muestras bajo estudio permitió identificar diferencias entre los pesos promedios.

Para los comprimidos de MTZ los valores obtenidos oscilaron entre 645 y 833 mg (Tabla 1) y entre 693 y 742 mg para las cápsulas de amoxicilina (Tabla 2), con variabilidades justificadas por los resultados de las desviaciones estándares (DS), con respecto al valor promedio de esta propiedad. Se destaca el producto Amox-E por la mayor DS. No obstante, cumplieron con el 5,0 % de diferencia de porcentaje tolerado o límite establecido con el peso de las unidades de dosificación equivalente a un  $\pm$  de 31,30 mg por límite establecido (USP 35, 2012).

**Tabla 1. Evaluación tecnológica y química de los comprimidos de metronidazol**

Vencimiento (mes/año)	R	A	B	C	D	E
	01/2018	01/18	02/20	02/19	05/18	02/19
<b>Control tecnológico de los comprimidos de MTZ</b>						
Peso (mg) / DE	781,20 /0,006	810,91 /0,010	832,91 /0,003	706,68 /0,024	715,45 /0,004	645,60 /0,010
Dureza (kp) / DE	7,10 / 0,12	14,14 / 1,74	14,41 / 0,56	14,09 / 0,79	13,19 / 0,87	23,50 / 1,01
Friabilidad (%)	0,10	0,12	0,12	0,21	0,11	0,12
Límite	$\pm$ 5 % del peso medio, friabilidad: $\leq$ 1 %					
<b>Valoración de MTZ (%) n=3</b>						
Media (%) / DE	102,59 / 0,36	102,68 / 0,27	100,44 / 0,41	103,13 / 0,16	100,71 / 0,31	100,08 / 0,31
CV (%)	0,35	0,26	0,40	0,15	0,30	0,31
Límite	90 - 110 %					
<b>Uniformidad de contenido de los comprimidos de MTZ (%) n=10</b>						
Media (%) / DE	102,45 / 0,80	102,76 / 1,55	100,40 / 0,44	103,17 / 3,83	100,77 / 0,69	99,55 / 1,40
CV (%)	0,78	1,51	0,44	3,71	0,67	1,41



VA (L1)	2,87	4,99	-0,04	10,87	0,95	1,41
Límite	90 – 110 %, CV ≤ 6 %, VA ≤ 15					
<b>% disuelto a los 60 minutos n= 6</b>						
% disuelto / DE	103,98 / 0,87	104,77 / 1,18	102,07 / 1,29	102,27 / 2,73	113,29 / 8,00	105,13 / 1,53
CV (%)	0,84	1,13	1,26	2,67	7,06	1,45
Límite	No menos del (Q) 85 + 5 % en 60 min					

Formulaciones de metronidazol (500 mg): MTZ-A, B, C, D y E, Producto de referencia (R)

Desviación estándar (DE), Valores de aceptación (VA), Coeficiente de variación (CV)

**Tabla 2. Evaluación tecnológica y química de las cápsulas de amoxicilina**

Vencimiento (mes/año)	R	A	B	C	D	E
	09/19	03/19	12/18	06/19	03/20	03/20
<b>Control tecnológico de las cápsulas de amoxicilina</b>						
Peso cápsulas llenas (mg) / DE	R 698,2 / 8,43	A 711,0 / 6,95	B 709,0 / 8,69	C 742,6 / 11,03	D 698,5 / 7,49	E 693,0 / 20,63
Límite	± 5 % del peso medio					
<b>Valoración de amoxicilina (%) n=3</b>						
Media (%) / DE	96,51 / 0,33	112,75 / 1,36	90,94 / 0,57	101,29 / 0,80	94,77 / 0,33	103,88 / 1,18
CV (%)	0,34	1,20	0,63	0,79	0,34	1,14
Límite	90 – 120 %					
<b>Uniformidad de contenido de amoxicilina (%) n=10</b>						
Media (%) / DE	99,41 / 1,34	113,47 / 1,41	91,02 / 1,29	102,51 / 1,90	95,14 / 1,32	103,29 / 3,60
CV (%)	1,34	1,25	1,41	1,85	1,38	3,49
Límite	90 – 120 %, CV ≤ 6 %					
<b>% disuelto a los 60 minutos n= 6</b>						
% disuelto / DE	86,99 / 1,68	90,83 / 2,47	88,64 / 3,50	92,11 / 3,59	88,46 / 2,08	95,01 / 2,54
CV (%)	3,38	3,71	6,61	5,64	5,11	3,23
Límite	No menos del (Q) 85 + 5 % en 60 min					

Formulaciones de amoxiclina (500 mg): Amox-A, B, C, D y E, Producto de referencia (R)

Desviación estándar (DE), Valores de aceptación (VA), Coeficiente de variación (CV)

Las diferencias en las formulaciones, propias de cada laboratorio fabricante, y las dimensiones físicas de los productos, explican estas diferencias, sin que estén necesariamente relacionadas con variaciones en el contenido de principio activo o con fallas de desempeño en los ensayos de disolución.

Es necesario resaltar, que no existe una regla que regule el peso que deben poseer las unidades de dosificación sólidas, queda a decisión de cada laboratorio estipular el peso de la cápsula o comprimido, el cual puede variar debido a factores como: tipo, cantidad de excipientes utilizados y método de elaboración de la formulación.

La dureza de las tabletas no se considera un elemento biofarmacéutico, sino más bien un elemento de control de calidad y reproducibilidad entre lotes (Matiz et al., 2014). Los resultados obtenidos entre las diferentes muestras de comprimidos indicaron una fluctuación de la dureza entre 7,1 y 23,5 kg cm<sup>-2</sup>. Se aprecia que la mayor dureza de las marcas estudiadas la presentan las tabletas de MTZ-E, sin embargo la mayor desviación estándar pertenece a las tabletas de MTZ-A, siendo el producto de referencia el de menor dureza y menor variación.

Las distintas tecnologías de producción que emplean los diferentes laboratorios farmacéuticos explican las diferencias observadas, sin que implique un compromiso de la integridad del producto. No obstante, ninguna tableta presentó daño ni deterioro al ser retirada de su empaque primario. Sin embargo, llama la atención que la dureza de los productos MTZ-A, B, C y D dupliquen la del producto de referencia.

En cuanto a la friabilidad se pudo comprobar que las tabletas analizadas, de cada uno de los laboratorios estudiados, cumplieron con el límite establecido. A pesar de que hay marcas más duras que otras, las pérdidas por friabilidad no disminuyeron por ello. Solo la marca MTZ-E, que es la más dura, alcanzó valores de friabilidad similares a otros con menos durezas, pero en todos los casos no superó el 1,0 %.

Se puede afirmar, que todos los productos cumplieron con los requerimientos tecnológicos evaluados, destacándose las excelentes propiedades de resistencia mecánica de los comprimidos determinadas por valores muy bajos de pérdidas de peso por friabilidad y elevada dureza.

## Ensayos químicos



En la Tabla 1 se resumen los resultados obtenidos luego de realizar los ensayos de valoración, uniformidad de dosis y porcentaje disuelto a los 60 minutos. Respecto al contenido de MTZ, se observa que todas las formulaciones estudiadas cumplieron con las especificaciones con valores que oscilan entre 90,0–110,0 %, sobre el valor declarado (USP 35, 2012). De acuerdo a lo establecido se llevó a cabo el control de uniformidad de dosis mediante el método de variación de peso, ya que la dosis de MTZ es mayor a 50 mg y en todos los productos la cantidad de MTZ corresponde a más del 50,0 % del peso de la unidad del comprimido.

Al igual que para la valoración, todas las muestras ensayadas, para cada uno de los laboratorios farmacéuticos, cumplieron con el límite establecido para la uniformidad de dosis de las tabletas de MTZ. Sin embargo, es necesario señalar que en el caso de los productos que mostraron mayor variación en el peso promedio (MTZ-C, A y E), presentaron los CV y valores de aceptación (VA) mayores. Por lo tanto, considerando los resultados de peso promedio, anteriormente comentados, así como los de valoración y uniformidad de dosis, podría plantearse que el proceso de elaboración de cada una de los productos estudiados de MTZ, fue adecuado en relación a la uniformidad de contenido del IFA presente en cada unidad dosificada. Igualmente, como se observa en la Tabla 1, aparecen similitudes en los resultados del ensayo de disolución in vitro al término de los 60 min de ensayo. La especificación para su cumplimiento es que no menos del 85,0 % de la cantidad declarada de MTZ debe disolverse en 60 min, en su primera etapa (USP 35, 2012).

En la Tabla 2 se resumen los resultados del ensayo de valoración de las cápsulas de amoxicilina de acuerdo a las especificaciones la cual establece como límite a cumplir valores entre 90,0 y 120,0 % sobre el valor declarado (USP 35, 2012). Se observa que todas las formulaciones estudiadas cumplieron con las especificaciones establecidas, con valores que oscilan entre 90,0 y 112,0 %, sobre el valor declarado. En el caso del producto Amox-B se obtuvieron 454,71 mg, de 20 unidades analizadas partiendo de 612,5 mg de peso promedio de polvo. Esto equivale al 90,94 % del IFA, con una variación de 0,63 % del promedio de las lecturas de las muestras, por lo que se considera un resultado muy cercano al límite inferior del rango establecido. De igual forma se observa que en el caso de Amox-D, es el segundo producto que presenta el valor más bajo de contenido de IFA, pero igualmente cumple con los límites establecidos.

Si se tiene en cuenta que ambos productos se encontraban dentro de su periodo de validez, en el momento del estudio, y que también mostraron cambios en la apariencia del polvo contenido en las cápsulas, podría plantearse que las condiciones de almacenamiento serían las posibles causas de estos resultados.

Se evaluó la uniformidad de dosis mediante el método de uniformidad de peso, cuyos resultados aparecen en la Tabla 2. Al igual que para la valoración, todas las muestras ensayadas, para cada uno de los laboratorios farmacéuticos, cumplieron con el límite establecido para la uniformidad de dosis de las cápsulas de amoxicilina 500 mg, y en todos los casos los valores de CV fueron inferiores al 6,0 %.

Es necesario señalar que en el caso de los productos que tuvieron los menores contenidos de IFA (Amox-B y D), presentaron adecuada uniformidad de contenido, así como valores de CV. Llama la atención que el Amox-E tuvo el valor mayor de CV, lo que pudiera estar relacionado con la variación en el peso promedio anteriormente comentada. A pesar de los cambios en la apariencia del contenido de las cápsulas de los productos Amox-B (polvo con tamaños irregulares de las partículas), Amox-C y D (polvos con tamaños irregulares de las partículas y grumos), cumplieron con el ensayo.

Como se observa en la Tabla 2, aparecen similitudes en los resultados del ensayo de disolución in vitro al término de los 60 min de ensayo. La especificación para su cumplimiento es que no menos del 85,0 % de la cantidad declarada de amoxicilina debe disolverse en 60 min, en su primera etapa (USP 35, 2012). Se comprende que todos los productos cumplieron el ensayo, presentando los más altos CV los Amox-B, C y D, respectivamente.

Se observa que en el caso del producto de referencia el valor medio de IFA disuelto a los 60 min es ligeramente superior al límite establecido, mientras que Amox-B y D presentan los segundos valores más bajos de IFA disuelto, superados por el producto A con 90,83 %. No obstante, todos cumplen con los límites establecidos para el ensayo.

Teniendo en cuenta lo comentado en la descripción del contenido de las cápsulas y su valoración, si todos los productos se encontraban dentro de su periodo de validez, en el momento del estudio, son notorios los valores tan bajos de IFA disuelto para el producto de referencia y los de Amox-B y D.

A diferencia del ensayo de disolución, en el que solo se evalúa la cantidad de fármaco liberado a un tiempo final, el perfil de disolución se construye analizando dicha liberación en múltiples tiempos a lo largo del ensayo, de modo que al final se define una curva que representa la forma en que ocurre la disolución durante todo el proceso (Matiz et al., 2014; Osorio et al., 2015).

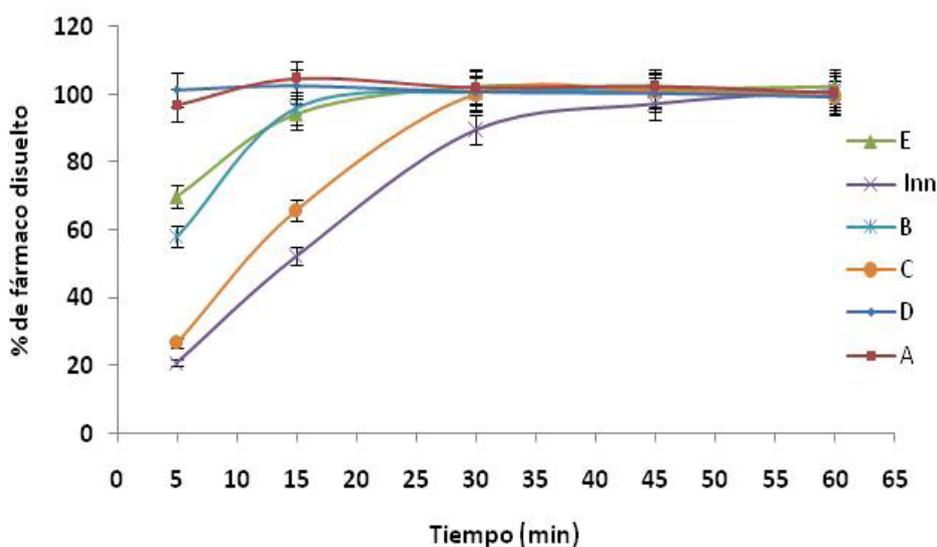
La liberación in vitro de un fármaco a partir de la forma farmacéutica que lo contiene depende de las características físico-químicas del propio fármaco, de los excipientes empleados y de la tecnología utilizada para su fabricación. Aunque éste se realice bajo las mismas condiciones, las curvas de disolución de un mismo fármaco, dosificado a igual dosis, pero en formulaciones distintas, pueden ser muy diferentes. Por ello los estudios com-



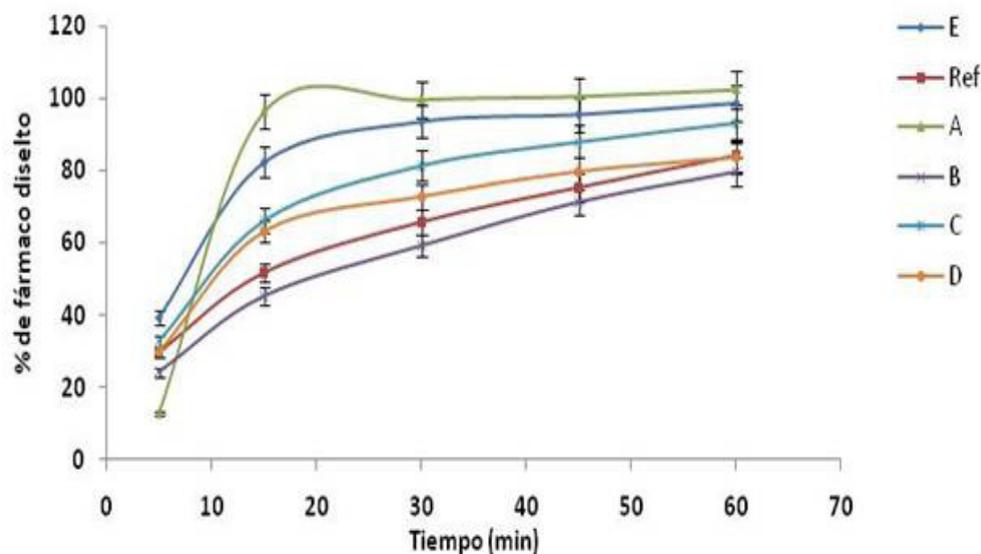
parativos de disolución *in vitro* son útiles cuando la disolución es el paso limitante de la absorción. Además, permiten establecer especificaciones de disolución, predecir de manera adecuada el perfil *in vivo* a través del modelo encontrado y de las condiciones de la prueba (perfil *in vitro*), anticipar un evento, formulaciones nuevas, cambios en el proceso de fabricación (Jiménez et al., 2008).

Los perfiles de disolución para los comprimidos MTZ aparecen en la Figura 1 y para las cápsulas de amoxicilina en la Figura 2. La aplicación del método de modelo independiente incluyó el cálculo de la eficiencia de la disolución (ED), parámetro que permite la comparación de varias formulaciones simultáneamente y puede ser teóricamente relacionado con la curva de concentración plasmática vs. tiempo obtenido mediante técnicas de deconvolución de datos *in vivo* (Matiz et al., 2014; Pérez, 2013).

**Figura 1. Perfiles de disolución *in vitro* de los productos conteniendo 500 mg de metronidazol. Formulaciones de metronidazol (500 mg): MTZ-A, B, C, D y E, Producto de referencia (Inn).**



**Figura 2. Perfiles de disolución *in vitro* de los productos conteniendo 500 mg de amoxicilina. Formulaciones de amoxicilina (500 mg): Amox-A, B, C, D y E, Producto de referencia (Ref).**



En la Tabla 3 se presentan los valores de la ED y el ABC del producto de referencia y los de MTZ-B, C y E. Para este análisis no fueron incluidos los productos MTZ-A y D ya que no tenían puntos suficientes, antes de que alcanzaran la disolución máxima, para establecer el modelo al que se ajustaba la cinética de liberación.

**Tabla 3. Aplicación del modelo independiente y dependiente en el estudio de liberación in vitro de comprimidos de metronidazol**

<b>Modelo independiente</b>					
		<b>Referencia</b>	<b>B</b>	<b>C</b>	<b>E</b>
60 min	ABC	299,95 <sup>a</sup>	376,05 <sup>c</sup>	329,12 <sup>b</sup>	383,49 <sup>c</sup>
	ED (%)	54,55 <sup>a</sup>	68,37 <sup>b</sup>	57,53 <sup>a</sup>	69,73 <sup>b</sup>
30 min	ABC	107,35 <sup>a</sup>	174,95 <sup>c</sup>	128,95 <sup>b</sup>	179,97 <sup>c</sup>
	ED (%)	42,94 <sup>a</sup>	69,98 <sup>c</sup>	51,58 <sup>b</sup>	71,99 <sup>c</sup>
15 min	ABC	36,50 <sup>a</sup>	76,87 <sup>c</sup>	46,22 <sup>b</sup>	81,90 <sup>d</sup>
	ED (%)	36,50 <sup>a</sup>	76,87 <sup>c</sup>	46,22 <sup>b</sup>	81,90 <sup>d</sup>
<b>Modelo dependiente</b>					
Orden 0	$r^2$	0,878	0,822	0,873	0,723
	K	0,000	0,000	0,000	0,000
Orden 1	$r^2$	0,761	0,777	0,776	0,703
	K	0,030	0,029	0,039	0,025



Orden 2	$r^2$	0,612	0,737	0,656	0,686
	K	6,478	3,952	8,445	3,125
Higuchi	$r^2$	0,935	0,837	0,927	0,925
	K	15,230	13,120	17,350	9,996
Hix- son-Crowell	$r^2$	0,964	0,998	0,985	0,986
	K	0,098 <sup>a</sup>	0,170 <sup>b</sup>	0,109 <sup>a</sup>	0,174 <sup>b</sup>

Letras iguales en una fila, indican no diferencia ( $p > 0,05$ ) de acuerdo a los Rangos múltiples de Duncan

Formulaciones de metronidazol (500 mg): B, C y E, Producto de referencia

Área bajo la curva (ABC), Eficiencia de disolución (ED), coeficiente de determinación ( $r^2$ ), constante de velocidad de disolución (K)

Los resultados evidencian que el producto de referencia es el que presenta los menores valores de ED a los 15, 30 y 60 min, en comparación con los de MTZ-B, C y E. Especialmente a los 15 y 30 min los productos analizados difieren estadísticamente con el de referencia, mientras que a los 60 min solo MTZ-C mostró un comportamiento similar con este. Aun cuando las ED a los 60 min, oscilaron entre el 57 % y el 69 %; ninguno falló la prueba de disolución. A pesar de que el de referencia alcanzó la más baja ED no podría considerarse que este producto fuera deficiente o tuviera el peor desempeño. No necesariamente una liberación tan inmediata, como la mostrada por los productos MTZ-B, C y E, tiene el mejor desempeño farmacocinético, por lo que las diferencias en la composición o el método de elaboración de estas formulaciones podrían explicar estos resultados.

El análisis estadístico demuestra que las formulaciones evaluadas difieren significativamente del producto de referencia en cuanto al ABC. Tanto a los 15 min, como a los 30 y 60 min, los MTZ-B, C y E difieren por encima, siendo MTZ-E superior a MTZ-B y C.

De acuerdo con los valores de  $r^2$  presentados en la Tabla 3, se observa que la liberación del fármaco en los productos de MTZ evaluados se ajusta al modelo de Hixson-Crowell. Con base a los valores de la constante de velocidad de disolución del modelo de Hixson-Crowell (K), se evidencia que el de referencia presenta la menor velocidad de disolución, siendo los productos MTZ-B y E los de mayor velocidad de disolución. En el caso del MTZ-C no difiere estadísticamente del producto de referencia, no así MTZ-B y E. Lo anterior refleja la influencia que puede tener la composición de la formulación y el método de elaboración, no solo sobre la velocidad de disolución, sino también sobre la cinética de liberación de los fármacos.

De manera general podría plantearse que solo el MTZ-C, tiene un comportamiento similar al de referencia en cuanto a su disolución in vitro. Sin embargo, no cumplió en lo que respecta a la información acerca de las condiciones de almacenamiento que aparecían en rótulos y prospectos.

Teniendo en cuenta los resultados obtenidos en el presente estudio, se observan considerables diferencias entre los perfiles de disolución in vitro de los productos MTZ-B, C y E comparados con el producto de referencia. Se destaca este último como el producto con el menor desempeño en cuanto a la velocidad de liberación del fármaco (a los 15 minutos no alcanza un porcentaje de liberación de 85,0 %), área bajo la curva y eficiencia de la disolución.

Se puede afirmar entonces, que las formulaciones que contienen metronidazol 500 mg, disponibles en farmacias oficiales de la ciudad de Tegucigalpa, al momento del presente estudio, muestran diferencias en cuanto a su calidad farmacéutica.

En la Tabla 4 se presentan los valores obtenidos para el ABC y la ED para el producto de referencia y los de Amox-A, B, C, D y E. Las ED oscilan entre el 34 % y el 64 %; no obstante, ninguno falló la prueba de disolución. Los resultados evidencian que Amox-B es el que presenta los menores valores de ED a los 15, 30 y 60 min, en comparación con el producto de referencia y los Amox-A, C, D y E. El análisis de las ABC revela que respecto al producto de referencia, todos presentan diferencias estadísticamente significativas a los 15, 30 y 60 min. Tanto a los 15 min, como a los 30 y 60 min, Amox-A, C, D y E difieren por encima, siendo Amox-A y E superiores a Amox-D y C, y Amox-B el más bajo de todos.

**Tabla 4. Aplicación del modelo independiente y dependiente en el estudio de liberación in vitro de cápsulas de amoxicilina**

		Modelo independiente					
		R	A	B	C	D	E
60 min	ABC	249,69 <sup>b</sup>	354,07 <sup>f</sup>	227,77 <sup>a</sup>	298,59 <sup>d</sup>	272,49 <sup>c</sup>	340,64 <sup>e</sup>
	ED (%)	45,40 <sup>ab</sup>	64,38 <sup>d</sup>	41,41 <sup>a</sup>	54,29 <sup>c</sup>	49,54 <sup>b</sup>	61,93 <sup>d</sup>
30 min	ABC	99,64 <sup>b</sup>	152,49 <sup>f</sup>	87,08 <sup>a</sup>	123,21 <sup>d</sup>	114,64 <sup>c</sup>	148,93 <sup>e</sup>
	ED (%)	39,86 <sup>ab</sup>	61,00 <sup>d</sup>	34,83 <sup>a</sup>	49,28 <sup>c</sup>	45,86 <sup>bc</sup>	59,57 <sup>d</sup>
15 min	ABC	40,88 <sup>b</sup>	54,56 <sup>e</sup>	34,82 <sup>a</sup>	49,41 <sup>d</sup>	46,64 <sup>c</sup>	60,94 <sup>f</sup>
	ED (%)	40,88 <sup>b</sup>	54,56 <sup>d</sup>	34,82 <sup>a</sup>	49,41 <sup>c</sup>	46,64 <sup>c</sup>	60,94 <sup>e</sup>
		Modelo dependiente					
Orden 0	r <sup>2</sup>	0,928	0,551	0,945	0,809	0,771	0,655
	K	0,001	0,002	0,001	0,001	0,000	0,001



Orden 1	$r^2$	0,834	0,527	0,842	0,707	0,670	0,588
	K	0,017	0,044	0,020	0,016	0,015	0,013
Orden 2	$r^2$	0,723	0,515	0,715	0,611	0,583	0,533
	K	0,320	1,406	0,429	0,279	0,295	0,202
Higuchi	$r^2$	0,985	0,682	0,992	0,913	0,882	0,788
	K	9,566 <sup>a</sup>	18,280	9,910 <sup>a</sup>	10,590 <sup>b</sup>	9,154 <sup>a</sup>	9,886
Hixson-Crowell	$r^2$	0,982	0,897	0,986	0,939	0,871	0,875
	K	0,027 <sup>a</sup>	0,119 <sup>c</sup>	0,026 <sup>a</sup>	0,037 <sup>b</sup>	0,026 <sup>a</sup>	0,046 <sup>b</sup>

Letras iguales, para una misma fila, indican no diferencia ( $p > 0,05$ ) de acuerdo a los Rangos múltiples de Duncan

Formulaciones de amoxicilina (500 mg): A, B, C, D y E, Producto de referencia (R)

Área bajo la curva (ABC), Eficiencia de disolución (ED), coeficiente de determinación ( $r^2$ ), constante de velocidad de disolución (K)

Especialmente a los 15 min difieren significativamente en cuanto a su ED, con respecto al producto de referencia. Sin embargo, a los 30 y 60 min, los Amox-B y D alcanzaron ED similares con el de referencia, no difieren estadísticamente, superando el Amox-D al de referencia y al Amox-B.

A pesar de que Amox-B, el de referencia y Amox-D alcanzaron las más bajas ED, respectivamente, no podría considerarse que estos productos fueran deficientes o tuvieran el peor desempeño. No necesariamente una liberación tan inmediata, como la mostrada por los Amox-A, C y E, tiene el mejor desempeño farmacocinético, por lo que las diferencias en la composición o el método de elaboración de estas formulaciones podrían explicar estos resultados.

De acuerdo con los valores de  $r^2$  presentados en la Tabla 4, se observa que la liberación del fármaco en el producto de referencia y los Amox-B y D se ajustan al modelo de Higuchi. Los productos Amox-A, C y E se ajustaron mejor al modelo de Hixson-Crowell. Higuchi describe la liberación de fármacos como un proceso de difusión basado en la Ley de Fick, dependiente de la raíz cuadrada del tiempo. Por su parte el modelo de Hixson-Crowell asume que la entrega del IFA es directamente proporcional a la erosión del sólido. Se necesita conocer la relación de la superficie y del volumen de la esfera del sólido (Dash et al., 2010). Con base a los valores de las constantes de velocidad de disolución del modelo Higuchi, se evidencia que las formulaciones de Amox-B, D y el producto de referencia presentan las menores velocidades de disolución. Resultados que a su vez no difieren estadísticamente, por lo que se puede afirmar que son similares. En el caso de los valo-

res de las constantes de velocidad de disolución del modelo Hixson-Crowell, Amox-A presentó la mayor velocidad de disolución, respecto a Amox-C y E. En el caso de Amox-B y D no difieren estadísticamente del producto de referencia, no así Amox-A, C y E. Lo anterior refleja la influencia que puede tener la composición de la formulación y el método de elaboración sobre la cinética de liberación de los fármacos. Debido a que se desconoce la composición detallada de los productos evaluados, no fue posible determinar el efecto de los excipientes sobre las características de disolución de los productos evaluados.

Solo Amox-A supera el 85 % a los 15 min, Amox-C lo alcanza a los 45 min y Amox-E a los 30 min. Mientras que el de referencia, Amox-B y D lo logran a los 60 min de ensayo. Esto indica que las formulaciones evaluadas de amoxicilina se comportan *in vitro* de manera muy diferente: en efecto, solo Amox-A clasificaría como un producto de muy rápida disolución y Amox-E de rápida disolución, cuando el criterio exige ese porcentaje a los 60 min.

Existen estudios realizados con el objetivo de evaluar la liberación del fármaco a partir de diferentes formulaciones de amoxicilina en Colombia, Bolivia y Panamá, respectivamente (Ponce y Jaramillo, 2004; Daza, 2013; Atencio et al., 2015). Dichos estudios mostraron considerables diferencias entre los perfiles de disolución de los productos comparados con los de referencia. De manera general podría plantearse que solo Amox-B y D, tienen un comportamiento similar al de referencia en cuanto a su disolución *in vitro*. Sin embargo, estos muestran diferencias en lo que respecta a la información acerca de las condiciones de almacenamiento que aparecían en rótulos y prospectos, y cambios en la apariencia del polvo contenido en las cápsulas. Se puede afirmar entonces, que las formulaciones que contienen amoxicilina 500 mg, disponibles en farmacias oficiales de la ciudad de Tegucigalpa al momento del presente estudio, mostraron apreciables diferencias en cuanto a su calidad farmacéutica.

## CONCLUSIONES

---

No todas las especialidades medicinales que contenían 500 mg de metronidazol y 500 mg de amoxicilina cumplieron con las indicaciones en cuanto a la información sobre las condiciones de almacenamiento que aparecían en rótulos y prospectos. De acuerdo a la evaluación tecnológica y química realizada, todos los productos cumplieron con los criterios de calidad establecidos en cada caso. Existen diferencias estadísticamente significativas entre los productos según las pruebas de disolución *in vitro*. Por lo tanto, se sugiere la necesidad de una mayor vigilancia a los medicamentos que se comercializan en el país con el fin de verificar el cumplimiento de los estándares de calidad.



## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Aguilar, A., Camaño, M., Martín, F., Montejó, M. (2008). Parámetros modelísticos: comparación de perfiles. En: *Biofarmacia y Farmacocinética ejercicios y problemas resueltos*. 1ª Edición, Barcelona, España: Elsevier, p.3-18.
- Atencio, D., Liao, D., Turner, V., Ducreaux, A., Chávez, M., Suárez, O., Atencio, S. y 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), 7-26.
- Bermúdez-Madriz, J.L., Sáenz, M., Muiser, J. y Acosta, M. (2011). Sistema de Salud de Honduras. *Salud Pública Mex.*, 53(supl 2), 209-219.
- Clarke's analysis of drugs and poisons. 2011. Four edition, Pharmaceutical Press, USA, p. 1702-1703. (versión electrónica).
- Dash, S., Narasimha, M., Nath, L. y Chowdhury, P. (2010). Kinetic modeling on drug release from controlled drug delivery systems. *Acta Poloniae Pharmaceutica Drug Research.*, 67(3), 217-223.
- Daza Calderón, M. (2013). Biodisponibilidad y bioequivalencia *in vitro* en cápsulas de amoxicilina de 500 mg comercializados en Bolivia. *Revista CON-CIENCIA*, 1(1), 93-104.
- European Medicine Agency (EMA). EMA/CHMP: Guidelines on the Investigation of Bioequivalence. London, 2010.
- Florez, J., Armijo, J. y Mediavilla, A. (2014). Fármacos antiparasitarios: protozoos, helmintos y ectoparásitos. En: *Farmacología Humana*, 6ª edición. Ed, Barcelona, España: Masson Travessera de Gracia, p.1105-1108.
- Garay, A.M., Pérez, D., Fernández, M., Hernández, A.E., Miranda, C.F. y Caballero, Matiz Melo, G. y Rodríguez Cavallo, E. (2014). Estudio comparativo de la calidad biofarmacéutica de marcas comerciales y multifuentes de tabletas de captopril y losartán del mercado colombiano. *Rev Colomb Cienc Quím Farm.*, 43(2), 217-233.
- Mayet, C., Jung-Cook, H., Mendoza, O. y Rodríguez, J.M. (2008). Estudio comparativo de perfiles de disolución de tabletas de albandazol del mercado nacional. *Rev Mex de Ciencias Farm.*, 39(4), 4-8.
- Miranda-Pérez de Alejo, C., Fernández-Cervera, M., Reyes-Naranjo, M.I. y 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*. 2020.
- Osorio Fortich, M., Mercado Camargo, J., Matiz Melo, G.E. y León Méndez, G. (2015). Estudio biofarmacéutico comparativo de tabletas de ácido acetilsalicílico disponibles en el mercado colombiano. *Rev Cubana Farm.*, 49(4), 641-650.
- Pérez, M., 2013. Estudio de bioequivalencia *in vitro* de dos formas farmacéuticas perorales multifuentes de liberación inmediata con metformina como principio activo. Tesis en opción al título de Máster en Ciencias Farmacéuticas, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, p. 10-30.
- Ponce D'León, L. y Jaramillo, A.M. (2004). Estudio de bioequivalencia *in vitro* de cuatro productos de amoxicilina de mercado colombiano. *Rev Col Cienc Quím Farm.*, 33(1), 70-76.
- Reglamento Centroamericano RTCA 11.01.02:04. (2011). Productos Farmacéuticos. Etiquetados de Productos Farmacéuticos para uso humano. Sistema de Integración Centroamericana SICA.



- H.R. (2018). Equivalencia farmacéutica de tabletas de propranolol 40 mg, comercializadas en Honduras. *RCFA*, 4(2), 47-59.
- Jiménez Alemán, N., Padrón Yaquis, A. y Calero Carbonell, J. (2008). Evaluación comparativa de la liberación *in vitro* de una formulación de ribavirina 200 mg producida en Cuba contra Rebetol®, *producto innovador*. *Lat Am J Pharm.*, 27(3), 349-353.
- Lindenberg, M., Kopp, S. y 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, 265-278.
- 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. y Dressman, J. (2017). Biowaiver Monograph for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms: Amoxicillin Trihydrate. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. doi: 10.1016/j.xphs.2017.04.068.
- UNIMED Unidad de Medicamentos y Tecnología en Salud, Organización Mundial de la Salud, Normas de Buenas Prácticas de Manufactura. 1997, p. 4 – 80, Consultado en septiembre, 2019. Disponible en: [apps.who.int: http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s18835es/s18835es.pdf](http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s18835es/s18835es.pdf)