

## FARMACOCINÉTICA DE LA AMOXICILINA TRAS LA ADMINISTRACIÓN INTRAVENOSA DE UNA DOSIS ÚNICA EN LA CABRA

### Pharmacokinetics of amoxicillin after intravenous administration at single dose in goat

Cárceles, C.\*; Sanjuán, M. A.\*; Hita, J.\*; Ordóñez, D.\*

\* Departamento de Ciencias Socio-sanitarias. Universidad de Murcia.

Recibido: 7 septiembre  
Aceptado: 30 noviembre

#### RESUMEN

Se ha estudiado la cinética de la amoxicilina, tras su administración endovenosa en la cabra. Los resultados obtenidos nos indican que la amoxicilina se distribuye en la cabra siguiendo un modelo bicompartimental abierto cuya expresión es la siguiente:

$$Ct = 192'0918 e^{-0.1971t} + 96'4564 e^{-0.0109t} \text{ mg/l.}$$

Igualmente se han deducido los parámetros farmacocinéticos más importantes y se ha estudiado la evolución de las concentraciones y cantidades de amoxicilina en los diferentes compartimentos. Por último se estudió la unión del producto a las proteínas plasmáticas, resultando un porcentaje medio de unión de 15'85%.

*Palabras clave:* farmacocinética, amoxicilina, cabra.

#### SUMMARY

A kinetic survey of amoxicillin has been carried after intravenous administration in goats. Results show that amoxicillin is spread in goats according to an open pattern with two compartments whose expression is as follows:

$$Ct = 192'0918 e^{-0.1971t} + 96'4564 e^{-0.0109t} \text{ mg/l.}$$

Several pharmacokinetic parameters have been studied as well as the evolution of amoxicillin concentrations in the different compartments.

Finally, the binding of amoxicillin to plasmatic proteins of goats has been studied, resulting an average union percentage of 15.85%.

*Key words:* pharmacokinetics, amoxicillin, goats.

#### INTRODUCCIÓN

La amoxicilina es una penicilina semisintética perteneciente al grupo de las aminopenicilinas. Estructuralmente presenta gran semejanza con la ampilicina de la que difiere por la presencia

de un grupo hidroxilo en posición para (NEU, 1974). Este hecho le confiere una mayor absorción digestiva tras su administración oral, produciéndose niveles séricos más altos (PEARSON, 1974; WEBER et al., 1986).

El espectro antibacteriano de la amoxicilina

es amplio, incluyendo a numerosos gérmenes Gram- (NEU, 1979; WEBER et al., 1986; HUBER, 1987). Sin embargo presenta el grave inconveniente de ser un antibiótico penicilinasensible, por lo que resulta inactivado por la acción de las beta-lactamasas bacterianas (SYKES, MATTHEW, 1976; GRIECO, 1982; ROLINSON, 1986; SUBIRÓN y TORRELLAS, 1988).

Actualmente muchas de las especies bacterianas normalmente sensibles a la amoxicilina presentan fenómenos importantes de resistencia a este antibiótico mediada por beta-lactamasa. Esta limitación en la utilización de la amoxicilina y otros antibióticos beta-lactámicos ha sido solventado con el descubrimiento de una serie de compuestos que actúan como inhibidores de las beta-lactamasas. Por el momento sólo se ha utilizado en terapéutica humana el ácido clavulánico, sustancia de origen natural producida por una cepa de *Streptomyces clavurigerus* (BROWN et al., 1976; READING, COLE, 1977). Este compuesto es estructuralmente muy semejante a las penicilinas ya que posee un anillo beta-lactámico. Las beta-lactamasas interaccionan con esta sustancia produciéndose su inhibición (BROGDEN et al., 1981; ROLINSON, 1986).

En la práctica terapéutica se ha seleccionado a la amoxicilina como antibiótico de elección para asociarse con el ácido clavulánico. En Medicina veterinaria se está introduciendo la asociación amoxicilina/clavulánico en la proporción 4:1, existiendo algunos trabajos que suministran información favorable sobre su eficacia (COOPER, 1985; SENIOR et al., 1985; BEECHMAN ANIMAL HEALTH, 1987).

Los estudios farmacocinéticos son esenciales para establecer un régimen correcto de dosificación de un fármaco; por ello abordamos como inicio de una serie de trabajos el estudio cinético de la amoxicilina tras la administración intravenosa de una dosis única en la cabra. En la presente comunicación aportamos datos farmacocinéticos de la amoxicilina tras su administración intravenosa en cabras de la raza Murciano-Granadina, a la dosis en que va a ser utilizada en asociación con el ácido clavulánico, con la intención de obtener los parámetros que nos permitan comparar en trabajos posteriores, la farmacocinética de ambos compuestos administrados por separado y conjuntamente en esta especie animal. También se ha realizado el estudio de la unión de la amoxicilina a las proteínas plasmáticas de la cabra.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Administración intravenosa de amoxicilina

#### Animales

Se han empleado 10 cabras hembras sanas de la raza Murciano-Granadina, en fase de lactación, cuyos pesos estaban comprendidos entre 38 y 43 kg, y que no había sido usadas para otras experiencias farmacocinéticas.

#### Protocolo experimental

Cada animal recibió por vía intravenosa, mediante inyección en la vena yugular izquierda, una solución acuosa de amoxicilina a la dosis de 20 mg/kg de peso vivo. Las tomas de sangre se realizaron en la vena yugular derecha a los 3, 6, 9, 15, 30, 45, 60, 75, 90, 120, 180, 240 y 300 min de la administración; en cada toma se obtuvieron 5 ml de sangre.

Para llevar a cabo las extracciones de sangre se utilizó el sistema vacutainer con agujas de 0'9 x 25 mm. La sangre era recogida en tubos heparinizados y sometida inmediatamente a centrifugación (3.000 r.p.m. durante 15 min). El plasma obtenido fue almacenado a -20 °C hasta el momento de la determinación de las concentraciones de amoxicilina en el mismo.

#### Técnicas analíticas

La determinación de amoxicilina en plasma se llevó a cabo mediante cromatografía líquida de alta presión (HPLC) según el método preconizado por FOULSTONE y READING (1982), para ello se dispuso de un sistema HPLC Water compuesto de un controlador programable mod. 721, un módulo de datos mod. 730, un detector Lambda-Max LS mod. 481, dos bombas mod. 510 y un inyector mod. U6K.

#### Análisis farmacocinético

Los cálculos se han efectuado en un ordenador INVES PC 640X TURBO HD20MD, utilizando un programa iterativo de ajuste mediante regresión no lineal (MULTI) propuesto por YAMAOKA et al. (1981). Con él se han hallado las ecuaciones mono y biexponencial que describen los procesos de desaparición de amoxicilina del plasma tras su administración por vía intravenosa. Los datos han sido ponderados considerando el inverso de las observaciones, y ajustados mediante el algoritmo de Marquart.

La selección de la ecuación que mejor se ajusta a los datos experimentales (mono y biexponencial) se ha realizado atendiendo al criterio de información de AKAIKE (AIC) (YAMAOKA et al., 1978). Para estos ajustes, los parámetros iniciales se han obtenido por regresión lineal mediante el método de los residuales (GIBALDI y PERRIER, 1982).

#### Unión a proteínas plasmáticas

Para llevar a cabo el estudio de la unión de la amoxicilina a las proteínas plasmáticas se ha utilizado el método de la diálisis en el equilibrio, utilizando bolsas para diálisis Wisking Dialysis Tubing 8/32 de 6 mm de diámetro y 50 µm de anchura de pared, Serva.

Se procedió a realizar 8 series a las siguientes concentraciones: 51'170, 40'205, 29'240, 18'275, 7'310, 5'482, 3'655 y 1'827 mg/l, a un pH de 7'4. A cada serie se le asignó un blanco sin amoxicilina. Tres de dichas series se utilizaron para obtener la recta de calibrado y las cinco restantes se utilizaron para realizar el estudio de la unión de la amoxicilina a las proteínas plasmáticas; para ello se introdujo en cada tubo una bolsa de diálisis conteniendo 1 ml de plasma. Las bolsas se prepararon según el método de RUDMAN y KENDALL (1957) modificado por SERRANO et al. (1984).

El proceso de diálisis se realizó en oscuridad y a temperatura ambiente durante 24 h. Las

concentraciones de amoxicilina se determinaron en el interior de las bolsas de plasma y en los tampones externos de todas las series.

## RESULTADOS

#### Administración intravenosa de amoxicilina

A partir de las áreas de los picos cromatográficos obtenidos para las distintas muestras de plasma podemos deducir los valores de concentración plasmática de amoxicilina (cuadro 1). Con estos resultados hemos obtenido la ecuación del modelo cinético correspondiente que es:

$$Ct = 192'0918 e^{-0.1971t} + 96'4564 e^{-0.0109t} \text{ mg/l}$$

De esta ecuación hemos deducido los parámetros farmacocinéticos más importantes, cuyos valores se reflejan en el cuadro 2. También se procedió a deducir la evolución de las concentraciones teóricas de amoxicilina en el compartimento periférico (fig. 1) y la evolución de las concentraciones totales del antibiótico en el organismo y de la cantidad excretada (figs. 2 y 3).

#### Unión a proteínas plasmáticas

Los resultados obtenidos de este estudio se

CUADRO 1  
COMPARACIÓN ENTRE LOS VALORES MEDIOS DE CONCENTRACIÓN DE AMOXICILINA, EN mg/l, A LOS DISTINTOS TIEMPOS DE EXTRACCIÓN Y LOS QUE SE OBTIENEN DE LA ECUACIÓN DE AJUSTE

TIEMPOS DE EXTRACCIÓN (min)	VALORES MEDIOS	COEFICIENTES DE VARIACIÓN	VALORES TEÓRICOS
3	192'806	7'0724	199'6794
6	157'611	9'2432	149'1940
9	117'892	14'5689	11'9984
15	83.479	12'8963	91'8441
30	72'427	19'3648	69'9882
45	58'723	27'8477	58'9821
60	48'404	35'5581	50'0391
75	41'341	34'3622	42'4603
90	35'485	48'4426	36'0305
120	25'125	53'4215	25'9521
180	13'794	66'8863	13'4615
240	7'480	70'6884	6'9825
300	3'468	74'6859	3'6219

$r = 0'9977$  ( $p < 0'001$ )  $r^2_{100} = 99'5405$   
 $t = 0'0340$  ( $p < 0'001$ )

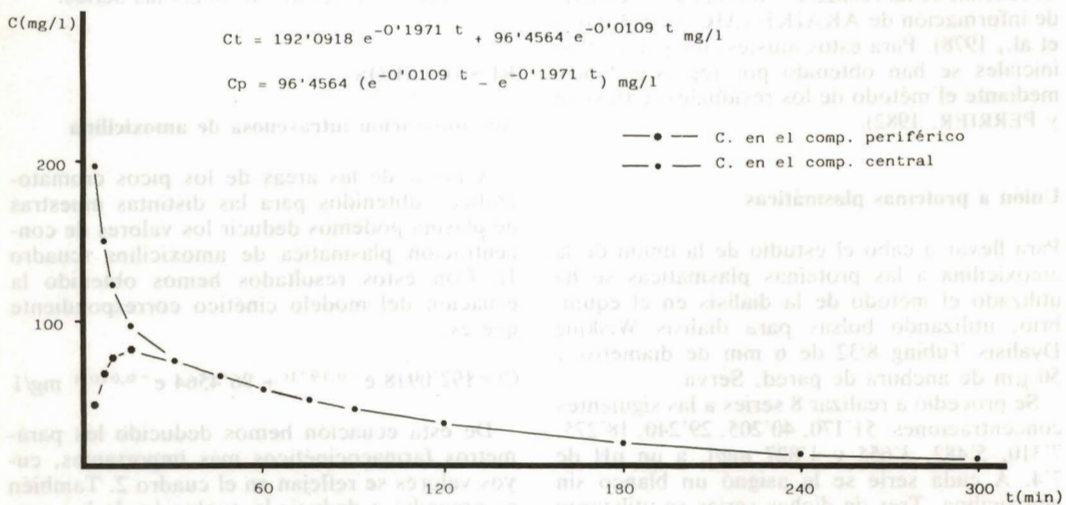


FIGURA 1. Representación gráfica de la evolución de las concentraciones teóricas de amoxicilina en los compartimentos central y periférico, en mg/l

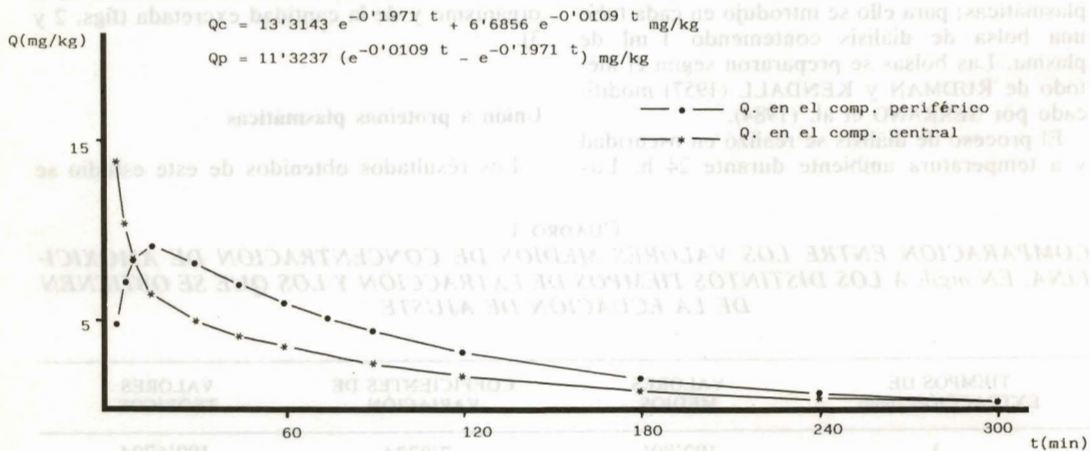


FIGURA 2. Representación gráfica de las cantidades totales de amoxicilina en los compartimentos central y periférico, en mg/kg de peso vivo

muestran en el cuadro 3, en él se observan los valores medios de concentración de amoxicilina libre, total y unida, así como los porcentajes de recuperación en las series de ensayo.

## DISCUSIÓN

### Administración intravenosa de amoxicilina

En el cuadro 1 aparecen los valores medios

experimentales de concentraciones plasmáticas de amoxicilina en la cabra junto con sus coeficientes de variación, los cuales oscilan entre 7.07% y 74.68%, por lo que resultan válidos según la opinión de WAGNER (1968). Por otra parte el número de extracciones realizadas son suficientes para este estudio ya que en la última extracción se ve reducida la concentración inicial en un 90%.

El análisis cinético de los datos indica que el proceso global de desaparición de la amoxi-

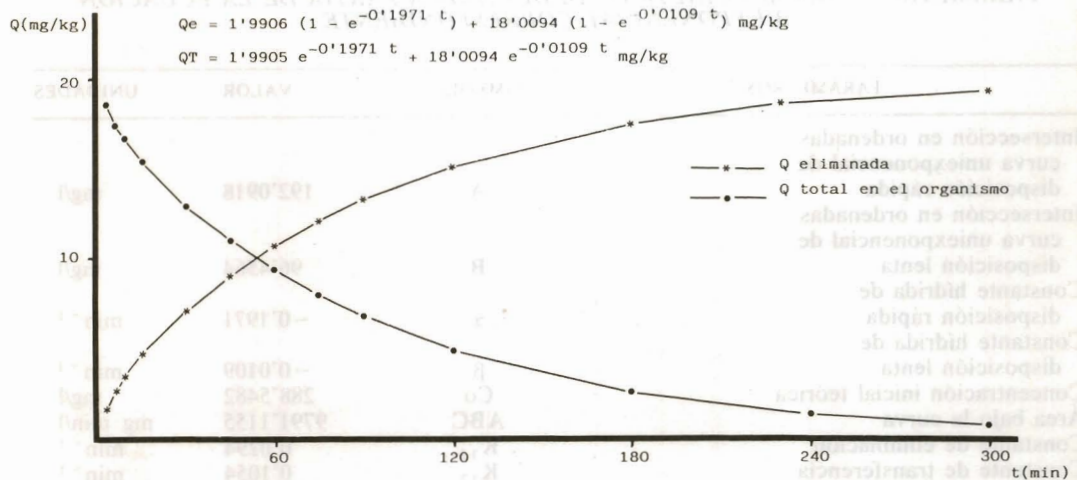


FIGURA 3. Representación gráfica de la evolución de la cantidad total de amoxicilina en el organismo y de la cantidad eliminada, en mg/kg de peso vivo

lina del plasma se ajusta a una ecuación biexponencial y, por lo tanto a un modelo bicompartimental abierto.

Al establecer las relaciones de los valores teóricos de concentración plasmática de amoxicilina que obtenemos mediante esta ecuación y los valores medios experimentales (cuadro 1), obtenemos en coeficiente de correlación lineal de 0,9977 ( $p < 0,001$ ), lo que nos confirma el buen ajuste de los datos a un modelo bicompartimental abierto. Igualmente, al realizar una prueba «t» de Student entre los valores teóricos y los experimentales, obtenemos un valor de 0,0340 ( $p < 0,001$ ) que nos vuelve a confirmar el buen ajuste de los datos a este modelo farmacocinético.

Las constantes  $K_{12}$  y  $K_{21}$  nos indican que la amoxicilina es retenida en algún lugar del compartimento periférico ( $K_{12}/K_{21} = 1,4405$ ). Este hecho puede falsear el valor real del volumen aparente de distribución (PLA y OBACH, 1982), por lo que «a priori» los niveles plasmáticos de amoxicilina en la cabra es un punto de referencia incompleto para evaluar las cantidades reales de dicho fármaco en el organismo, siendo necesario ver la evolución temporal del mismo en el compartimento periférico para poder ajustar con mayor seguridad sus regímenes de dosificación (GIBALDI y PERRIER, 1982; WAGNER, 1983).

La relación  $K_{12}/K_{13}$ , que adquiere un valor de 3,5769, nos dice que existe un acceso rápido y eficaz del fármaco al compartimento lo que

facilita una rápida consecución del equilibrio de concentraciones entre los dos compartimentos. El cociente  $K_{21}/K_{13}$ , con valor de 2,4830 nos informa que no existe una acumulación de tipo irreversible en el compartimento periférico (PLA y OBACH, 1982).

El tiempo de vida media alfa ( $t_{1/2\alpha}$ ), que se muestra en el cuadro 2, nos indica que la distribución de la amoxicilina es rápida. El tiempo de vida media beta (cuadro 2) que lo ciframos en aproximadamente 63 min nos indica que la eliminación de amoxicilina es muy rápida en esta especie. En vacuno se ha encontrado un tiempo de vida media de 90 min tras la administración intravenosa (Beechman Animal Health, 1987).

Al observar los valores de los volúmenes de distribución aparentes, vemos que el volumen de distribución aparente en función, del área bajo la curva (Vda) nos da un valor físicamente imposible, como podemos apreciar en el cuadro 2. Esto es debido a la retención que sufre la amoxicilina en el compartimento periférico. Al comparar el volumen de distribución aparente del comportamiento central (Vc) con el del periférico (Vp), observamos que este último es ligeramente mayor (cuadro 1), lo que es un hecho frecuente en los fármacos que se distribuyen según un modelo bicompartimental (JANKÜ, 1971; WEPIERRE, 1977; GONZÁLEZ et al., 1980). En nuestro caso Vp es 1,7 veces mayor que Vc, que supone alrededor del 62,9% de Vda, y por lo tanto una buena distribución en el compartimento periférico.

CUADRO 2  
PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS DEDUCIDOS A PARTIR DE LA ECUACIÓN  
BIEXPONENCIAL CORRESPONDIENTE

PARÁMETROS	SÍMBOLO	VALOR	UNIDADES
Intersección en ordenadas curva uniexponencial de disposición rápida	A	192'0918	mg/l
Intersección en ordenadas curva uniexponencial de disposición lenta	B	96'4564	mg/l
Constante hídrida de disposición rápida	$\alpha$	-0'1971	min <sup>-1</sup>
Constante hídrida de disposición lenta	$\beta$	-0'0109	min <sup>-1</sup>
Concentración inicial teórica	C <sub>0</sub>	288'5482	mg/l
Área bajo la curva	ABC	9791'1155	mg min/l
Constante de eliminación	K <sub>13</sub>	0'0294	min <sup>-1</sup>
Constante de transferencia	K <sub>12</sub>	0'1054	min <sup>-1</sup>
Constante de retorno	K <sub>21</sub>	0'0731	min <sup>-1</sup>
Tiempo de vida media alfa	t <sub>1/2<math>\alpha</math></sub>	3'5156	min
Tiempo de vida media beta	t <sub>1/2<math>\beta</math></sub>	63'3437	min
Volumen de distribución aparente en función del área	V <sub>da</sub>	0'1867	l/Kg
Volumen de distribución aparente del compartimento periférico	V <sub>p</sub>	0'1173	l/Kg
Volumen de distribución aparente del compartimento central	V <sub>c</sub>	0'0693	l/Kg
Aclaramiento plasmático	Cl	2'042610 <sup>-3</sup>	l/min
Tiempo de equilibrio	t*	8'9697	min
Tiempo de concentración periférica máxima	t <sub>m</sub>	15'5300	min
Concentración periférica máxima	C <sub>mp</sub>	76'8678	mg/l
Cantidad periférica máxima	Q <sub>mp</sub>	9'0241	mg/Kg
Fracción del fármaco en el compartimento central	f <sub>c</sub>	0'3719	min <sup>-1</sup>

El aclaramiento plasmático, con un valor de  $2'0426 \times 10^{-3}$  nos indica que este fármaco se elimina rápidamente en la especie que nos ocupa.

En cuanto a la evolución del fármaco en el compartimento periférico, podemos apreciar en la fig. 1 que existe un incremento hasta alcanzar la concentración periférica máxima (76'86 mg/l), lo que ocurre hacia los 15 min. A partir de entonces tienden a igualarse las concentraciones en ambos compartimentos.

La cantidad de amoxicilina en el compartimento central es en principio superior a la del compartimento periférico para, con posterioridad y tras alcanzar el equilibrio a los 8'96 min, hacerse inferior (fig. 2). Esto era de esperar ya que V<sub>p</sub> es mayor que V<sub>c</sub>.

En la fig. 3, observamos como evolucionan la cantidad total de amoxicilina en el orga-

nismo, junto con la evolución de la amoxicilina excretada, ajustándose ambas curvas a una ecuación biexponencial.

#### Unión de la amoxicilina a las proteínas plasmáticas

Los porcentajes de recuperación obtenidos en los ensayos oscilan entre el 81'35% y el 87'43% ( $\bar{X} = 84'83\%$ ) por lo que tan sólo se pierde aproximadamente una media de menos del 16% del producto al interaccionar con las paredes de la bolsa de diálisis.

La concentración de amoxicilina unida a las proteínas es consecuencia de varios parámetros como son la capacidad de fijación y la constante de asociación. Cuando se trabaja con soluciones de una proteína pura, y a concentra-

CUADRO 3  
VALORES MEDIOS DE CONCENTRACIÓN DE AMOXICILINA LIBRE, TOTAL Y UNIDA, Y PORCENTAJES DE UNIÓN A LAS PROTEÍNAS PLASMÁTICAS Y DE RECUPERACIÓN (CONCENTRACIONES EN mg/l)

CONCENTRACIONES			PORCENTAJES	
LIBRE	TOTAL	UNIDA	DE UNIÓN	DE RECUPER.
44'0496	50'9653	6'9156	19'7683	87'4364
34'2565	39'8431	5'6067	17'3412	86'5489
24'8088	28'9184	4'1095	17'8626	86'2509
15'3748	18'0374	2'6625	15'2233	85'5872
6'1290	7'2295	1'1005	14'7615	85'3498
4'4400	5'4057	0'9656	14'2109	82'7479
2'9851	3'6114	0'6262	14'0721	83'3861
1'4509	1'8085	0'3575	13'5692	81'3537

ción conocida, puede calcularse la capacidad de fijación como números de sitios de unión por molécula de proteína y la constante de asociación en moles recíprocos.

Al trabajar con plasma de cabra no podemos obtener los parámetros molares de la asociación. En general, la unión de los fármacos en las proteínas plasmáticas suele expresarse como porcentaje de unión, que en nuestro caso mostramos en el cuadro 3. En él observamos la tendencia al descenso de los mismos conforme se incrementa la concentración del fármaco. Esto se debe a la progresiva saturación de la capacidad de fijación de la proteína.

El porcentaje de unión medio obtenido es de 15'85, que es un valor superior al 14% que se da en la especie bovina (Beechman Animal Health, 1987), este bajo porcentaje de unión a las proteínas plasmáticas era de esperar debido a la hidrosolubilidad de la amoxicilina, por ello no precisa unirse de forma importante a las proteínas para «hidrosolubilizarse» en el plasma.

#### AGRADECIMIENTOS

Expresamos nuestro más sincero agradecimiento a Antibióticos S.A., que nos ha facilitado la amoxicilina, así como a don Angel Poto y don Antonio Paredes que nos han facilitado los animales para el desarrollo de nuestra experiencia.

#### BIBLIOGRAFÍA

BEECHMAN ANIMAL HEALTH RESEARCH CENTRE, 1987: Synulox, nuevo concepto en la antibioterapia. Cuaderno de divulgación.

- BROOGDEN, R.N.; CARMINE, A.; HEEL, R.C.; MORLEY, P.R.; SPEIGHT, T.H.; AVERY, G.S., 1981: Amoxicillin/clavulanic acid: A review of its antibacterial activity, pharmacokinetics and therapeutic use. *Drugs* 22: 337-362.
- BROWN, A.G.; BUTTERWORTH, D.; COLE, M.; HANSCOMB, G.; HOOD, J.D.; READING, C.; ROLINSON, G.N. 1976: Naturally occurring beta-lactamase inhibitors with antibacterial activity. *J. Antibiot* 29: 668-669.
- COOPER, J.E. 1985: Safety and efficacy of clavulanate potentiated amoxicillin in pigeon (*Columba livia*). *Res. Vet. Sci.* 39: 87-89.
- FOULSTONE, M.; READING, C. 1982: Assay of amoxicillin and clavulanic acid, the components of Augmentin, in biological fluids with high-performance liquid chromatography. *Antimic. Ag. Chemother.* 22: 753-762.
- GIBALDI, M.; PERRIER, D. 1982: Farmacocinética. Reverté, Barcelona.
- GONZÁLEZ, A.; DYLLON, P.; SANZ, F.; RODRÍGUEZ, D.; MARTÍNEZ, C. 1980: Estudio farmacocinético de la nicobenzida administrada por vía intravenosa. *Arch. Farmacol. Toxicol.* 6: 179-186.
- GRIECO, M.H. 1982: Antibiotic resistance. *Med. Clin. N. Amer.* 61: 25-38.
- JANKU, I. 1977: Pharmacokinetics. En: Bacq, Z. M. (ed.) *Fundamentals of biochemical pharmacology*. Pergamon Press, Oxford.
- NEU, H.C. 1974: Antimicrobial activity and human pharmacology of amoxicillin. *J. Infect. Dis.* 129: 123-131.
- 1979: Amoxicillin. *Ann. Int. Med.* 90: pp. 356-360.
- PLA, J.M.; OBACH, R. 1982: Farmacocinética. En: *Perspectivas terapéuticas con su fundamento farmacológico*. Esplugues, J. ed. Vol. 7. Saber, Valencia.
- READIN, C.; COLE, M. 1977: Clavulanic acid: a beta-lactamase inhibiting beta-lactam from *Streptomyces clavuligerus*. *Antimicrob. Agents. Chemother.* 11: 852-857.
- ROLINSON, G.N. 1986: Inhibidores de las beta-lactamasas. *Rev. Esp. Microbiol. Clin.* 1: 13-20.
- RUDMAN, D.; KENDALL, F.E. 1957: Bile acid content

- of human serum. II. The binding of cholanic acids by human plasma proteins. *J. Clin. Invest.* 36: 539-542.
- SENIOR, D.F.; GASKIN, J.M.; BUERGELT, C.D.; FRANKS, P.P.; KEEFE, T.J. 1985: Amoxycillin and clavulanic acid combination in the treatment of experimentally induced bacterial cystitis in cats. *Res. Vet. Sci.* 39: 42-46.
- SERRANO, J.M.; CABANAS, L.F. y SANTIAGO, D. 1984: Estudio de la unión de silimarina a proteínas plasmáticas. II. Proteínas de cerdo, ovino, caprino, bovino y hombre. *Arch. Zootec.* 125: 89-95.
- SUBIRON, J.; TORRELLAS, A. 1988. Historia y mecanismo de acción de amoxicilina/ácido clavulánico. *Rev. Esp. Microbiol. Clin.* 3: 20-30.
- SYKES, R.B.; MATTHEW, M. 1976: The beta-lactamases of Gram negative bacteria and their role in resistance to beta-lactam antibiotics. *J. Antimicrob. Chemother.* 2: 115-157.
- WAGNER, J.G. 1983: Farmacocinética clínica. Reverté, Barcelona.
- WEBER, D.J.; TOLKOFF-RUBIN, N.E.; RUBIN, R.H. 1986: Amoxicilina y clavulanato potásico: una combinación antibiótica. Mecanismo de acción, farmacocinética, espectro antimicrobiano, eficacia clínica y efectos adversos. *Rev. Esp. Microbiol. Clin.* 1: 214-229.
- WEPIERRE, J. 1977: Abrégé de pharmacodynamie générale. Masson, Paris.
- YAMAOKA, K.; NAKAGAWA, T.; UNO, T. 1978: Application of Akaike's information criterion (AIC) in the evaluation of linear pharmacokinetic equations. *J. Pharmacokin. Biopharm.* 6: 165-175.
- YAMAOKA, K.; TANIGAWARA, N.; NAKAGAWA, N.; UNO, T.: 1981. A pharmacokinetic analysis program (MULTI) for microcomputer. *J. Pharm. Dyn.* 4: 879-885.

BACHMAN, R.N.; CARMINE, A.; HELL, R.C.; MORSE, P.R.; SHROFF, T.H.; AVERTY, D.S.: 1981: Amoxicillin-clavulanic acid: A review of its antibiologic activity, pharmacokinetics and therapeutic use. *Drugs* 22: 337-365.

BROWN, A.G.; BUTTERWORTH, D.; COLE, M.; HARRISON, G.; HOOD, J.D.; READING, C.; ROBINSON, G.M.: 1976: Naturally occurring beta-lactamase inhibitors with antibiologic activity. *J. Antibiot.* 29: 666-669.

COLE, M.: 1983: Safety and efficacy of clavulanic acid and amoxicillin in pigeon (Columba livia). *Res. Vet. Sci.* 39: 87-89.

FELDMAN, M.; READING, C.: 1985: Assay of amoxicillin and clavulanic acid, the components of Augmentin, in biological fluids with high performance liquid chromatography. *Antimicrob. Ag. Chemother.* 23: 257-262.

GONZALEZ, M.; FERRER, D.: 1985: Farmacocinética. *Revista Bacteriol.*

GONZALEZ, A.; DUTTON, P.; SANK, F.; ROBINSON, D.; MARTINEZ, C.: 1980: Estudio farmacocinético de la amoxicilina administrada por vía intravenosa. *Arch. Farmacol. Toxicol.* 6: 179-184.

GRANT, M.H.: 1985: Antibiotic resistance. *Med. Clin. N. Amer.* 61: 22-38.

JEAN, J.: 1977: Pharmacokinetics. *En: Bach, N.M. (ed): Fundamentals of biochemical pharmacology*. Pergamon Press, Oxford.

JEAN, H.C.: 1974: Antimicrobial activity and human pharmacology of amoxicillin. *J. Infect. Dis.* 132: 127-131.

JEAN, H.C.: 1979: Amoxicillin. *Ann. Int. Med.* 90: 356-360.

JEAN, H.C.; GARCIA, R.: 1985: Farmacocinética. *En: Tratado de farmacología con su fundamento fisiológico. Ediciones Españolas. J. ed. Vol. 7. Sabat, Zaragoza.*

JEAN, H.C.; COLE, M.: 1977: Clavulanic acid: a beta-lactamase inhibiting beta-lactam from streptococci. *Antimicrob. Agents Chemother.* 11: 62-67.

KOENIG, G.N.: 1980: Inhibidores de las beta-lactamasas. *Rev. Esp. Microbiol. Clin.* 1: 11-20.

KROEMER, D.; KENDALL, P.B.: 1977: Bile acid content of human feces. *Am. J. Physiol.* 233: 117-120.

LEWIS, J.H.: 1985: Amoxicillin. *En: Tratado de farmacología con su fundamento fisiológico. Ediciones Españolas. J. ed. Vol. 7. Sabat, Zaragoza.*

LEWIS, J.H.; COLE, M.: 1977: Amoxicillin-clavulanic acid combination. *En: Tratado de farmacología con su fundamento fisiológico. Ediciones Españolas. J. ed. Vol. 7. Sabat, Zaragoza.*

LEWIS, J.H.; COLE, M.: 1978: Amoxicillin-clavulanic acid combination. *En: Tratado de farmacología con su fundamento fisiológico. Ediciones Españolas. J. ed. Vol. 7. Sabat, Zaragoza.*

LEWIS, J.H.; COLE, M.: 1979: Amoxicillin-clavulanic acid combination. *En: Tratado de farmacología con su fundamento fisiológico. Ediciones Españolas. J. ed. Vol. 7. Sabat, Zaragoza.*

LEWIS, J.H.; COLE, M.: 1980: Amoxicillin-clavulanic acid combination. *En: Tratado de farmacología con su fundamento fisiológico. Ediciones Españolas. J. ed. Vol. 7. Sabat, Zaragoza.*

LEWIS, J.H.; COLE, M.: 1981: Amoxicillin-clavulanic acid combination. *En: Tratado de farmacología con su fundamento fisiológico. Ediciones Españolas. J. ed. Vol. 7. Sabat, Zaragoza.*

LEWIS, J.H.; COLE, M.: 1982: Amoxicillin-clavulanic acid combination. *En: Tratado de farmacología con su fundamento fisiológico. Ediciones Españolas. J. ed. Vol. 7. Sabat, Zaragoza.*

LEWIS, J.H.; COLE, M.: 1983: Amoxicillin-clavulanic acid combination. *En: Tratado de farmacología con su fundamento fisiológico. Ediciones Españolas. J. ed. Vol. 7. Sabat, Zaragoza.*

LEWIS, J.H.; COLE, M.: 1984: Amoxicillin-clavulanic acid combination. *En: Tratado de farmacología con su fundamento fisiológico. Ediciones Españolas. J. ed. Vol. 7. Sabat, Zaragoza.*

LEWIS, J.H.; COLE, M.: 1985: Amoxicillin-clavulanic acid combination. *En: Tratado de farmacología con su fundamento fisiológico. Ediciones Españolas. J. ed. Vol. 7. Sabat, Zaragoza.*

LEWIS, J.H.; COLE, M.: 1986: Amoxicillin-clavulanic acid combination. *En: Tratado de farmacología con su fundamento fisiológico. Ediciones Españolas. J. ed. Vol. 7. Sabat, Zaragoza.*

LEWIS, J.H.; COLE, M.: 1987: Amoxicillin-clavulanic acid combination. *En: Tratado de farmacología con su fundamento fisiológico. Ediciones Españolas. J. ed. Vol. 7. Sabat, Zaragoza.*

LEWIS, J.H.; COLE, M.: 1988: Amoxicillin-clavulanic acid combination. *En: Tratado de farmacología con su fundamento fisiológico. Ediciones Españolas. J. ed. Vol. 7. Sabat, Zaragoza.*

LEWIS, J.H.; COLE, M.: 1989: Amoxicillin-clavulanic acid combination. *En: Tratado de farmacología con su fundamento fisiológico. Ediciones Españolas. J. ed. Vol. 7. Sabat, Zaragoza.*

LEWIS, J.H.; COLE, M.: 1990: Amoxicillin-clavulanic acid combination. *En: Tratado de farmacología con su fundamento fisiológico. Ediciones Españolas. J. ed. Vol. 7. Sabat, Zaragoza.*

LEWIS, J.H.; COLE, M.: 1991: Amoxicillin-clavulanic acid combination. *En: Tratado de farmacología con su fundamento fisiológico. Ediciones Españolas. J. ed. Vol. 7. Sabat, Zaragoza.*

LEWIS, J.H.; COLE, M.: 1992: Amoxicillin-clavulanic acid combination. *En: Tratado de farmacología con su fundamento fisiológico. Ediciones Españolas. J. ed. Vol. 7. Sabat, Zaragoza.*

LEWIS, J.H.; COLE, M.: 1993: Amoxicillin-clavulanic acid combination. *En: Tratado de farmacología con su fundamento fisiológico. Ediciones Españolas. J. ed. Vol. 7. Sabat, Zaragoza.*

LEWIS, J.H.; COLE, M.: 1994: Amoxicillin-clavulanic acid combination. *En: Tratado de farmacología con su fundamento fisiológico. Ediciones Españolas. J. ed. Vol. 7. Sabat, Zaragoza.*

LEWIS, J.H.; COLE, M.: 1995: Amoxicillin-clavulanic acid combination. *En: Tratado de farmacología con su fundamento fisiológico. Ediciones Españolas. J. ed. Vol. 7. Sabat, Zaragoza.*

LEWIS, J.H.; COLE, M.: 1996: Amoxicillin-clavulanic acid combination. *En: Tratado de farmacología con su fundamento fisiológico. Ediciones Españolas. J. ed. Vol. 7. Sabat, Zaragoza.*

LEWIS, J.H.; COLE, M.: 1997: Amoxicillin-clavulanic acid combination. *En: Tratado de farmacología con su fundamento fisiológico. Ediciones Españolas. J. ed. Vol. 7. Sabat, Zaragoza.*

LEWIS, J.H.; COLE, M.: 1998: Amoxicillin-clavulanic acid combination. *En: Tratado de farmacología con su fundamento fisiológico. Ediciones Españolas. J. ed. Vol. 7. Sabat, Zaragoza.*

LEWIS, J.H.; COLE, M.: 1999: Amoxicillin-clavulanic acid combination. *En: Tratado de farmacología con su fundamento fisiológico. Ediciones Españolas. J. ed. Vol. 7. Sabat, Zaragoza.*

LEWIS, J.H.; COLE, M.: 2000: Amoxicillin-clavulanic acid combination. *En: Tratado de farmacología con su fundamento fisiológico. Ediciones Españolas. J. ed. Vol. 7. Sabat, Zaragoza.*

LEWIS, J.H.; COLE, M.: 2001: Amoxicillin-clavulanic acid combination. *En: Tratado de farmacología con su fundamento fisiológico. Ediciones Españolas. J. ed. Vol. 7. Sabat, Zaragoza.*

LEWIS, J.H.; COLE, M.: 2002: Amoxicillin-clavulanic acid combination. *En: Tratado de farmacología con su fundamento fisiológico. Ediciones Españolas. J. ed. Vol. 7. Sabat, Zaragoza.*

LEWIS, J.H.; COLE, M.: 2003: Amoxicillin-clavulanic acid combination. *En: Tratado de farmacología con su fundamento fisiológico. Ediciones Españolas. J. ed. Vol. 7. Sabat, Zaragoza.*

LEWIS, J.H.; COLE, M.: 2004: Amoxicillin-clavulanic acid combination. *En: Tratado de farmacología con su fundamento fisiológico. Ediciones Españolas. J. ed. Vol. 7. Sabat, Zaragoza.*

LEWIS, J.H.; COLE, M.: 2005: Amoxicillin-clavulanic acid combination. *En: Tratado de farmacología con su fundamento fisiológico. Ediciones Españolas. J. ed. Vol. 7. Sabat, Zaragoza.*

LEWIS, J.H.; COLE, M.: 2006: Amoxicillin-clavulanic acid combination. *En: Tratado de farmacología con su fundamento fisiológico. Ediciones Españolas. J. ed. Vol. 7. Sabat, Zaragoza.*

LEWIS, J.H.; COLE, M.: 2007: Amoxicillin-clavulanic acid combination. *En: Tratado de farmacología con su fundamento fisiológico. Ediciones Españolas. J. ed. Vol. 7. Sabat, Zaragoza.*

LEWIS, J.H.; COLE, M.: 2008: Amoxicillin-clavulanic acid combination. *En: Tratado de farmacología con su fundamento fisiológico. Ediciones Españolas. J. ed. Vol. 7. Sabat, Zaragoza.*

LEWIS, J.H.; COLE, M.: 2009: Amoxicillin-clavulanic acid combination. *En: Tratado de farmacología con su fundamento fisiológico. Ediciones Españolas. J. ed. Vol. 7. Sabat, Zaragoza.*

LEWIS, J.H.; COLE, M.: 2010: Amoxicillin-clavulanic acid combination. *En: Tratado de farmacología con su fundamento fisiológico. Ediciones Españolas. J. ed. Vol. 7. Sabat, Zaragoza.*

LEWIS, J.H.; COLE, M.: 2011: Amoxicillin-clavulanic acid combination. *En: Tratado de farmacología con su fundamento fisiológico. Ediciones Españolas. J. ed. Vol. 7. Sabat, Zaragoza.*

LEWIS, J.H.; COLE, M.: 2012: Amoxicillin-clavulanic acid combination. *En: Tratado de farmacología con su fundamento fisiológico. Ediciones Españolas. J. ed. Vol. 7. Sabat, Zaragoza.*

LEWIS, J.H.; COLE, M.: 2013: Amoxicillin-clavulanic acid combination. *En: Tratado de farmacología con su fundamento fisiológico. Ediciones Españolas. J. ed. Vol. 7. Sabat, Zaragoza.*

LEWIS, J.H.; COLE, M.: 2014: Amoxicillin-clavulanic acid combination. *En: Tratado de farmacología con su fundamento fisiológico. Ediciones Españolas. J. ed. Vol. 7. Sabat, Zaragoza.*

LEWIS, J.H.; COLE, M.: 2015: Amoxicillin-clavulanic acid combination. *En: Tratado de farmacología con su fundamento fisiológico. Ediciones Españolas. J. ed. Vol. 7. Sabat, Zaragoza.*

LEWIS, J.H.; COLE, M.: 2016: Amoxicillin-clavulanic acid combination. *En: Tratado de farmacología con su fundamento fisiológico. Ediciones Españolas. J. ed. Vol. 7. Sabat, Zaragoza.*

LEWIS, J.H.; COLE, M.: 2017: Amoxicillin-clavulanic acid combination. *En: Tratado de farmacología con su fundamento fisiológico. Ediciones Españolas. J. ed. Vol. 7. Sabat, Zaragoza.*

LEWIS, J.H.; COLE, M.: 2018: Amoxicillin-clavulanic acid combination. *En: Tratado de farmacología con su fundamento fisiológico. Ediciones Españolas. J. ed. Vol. 7. Sabat, Zaragoza.*

LEWIS, J.H.; COLE, M.: 2019: Amoxicillin-clavulanic acid combination. *En: Tratado de farmacología con su fundamento fisiológico. Ediciones Españolas. J. ed. Vol. 7. Sabat, Zaragoza.*

LEWIS, J.H.; COLE, M.: 2020: Amoxicillin-clavulanic acid combination. *En: Tratado de farmacología con su fundamento fisiológico. Ediciones Españolas. J. ed. Vol. 7. Sabat, Zaragoza.*