

Equivalencia Farmacéutica de Comprimidos conteniendo Naproxeno 500 mg

M. Esperanza RUIZ, Agustina RUBINI, J. Sebastián MANDEL & María G. VOLONTÉ

*Cátedra de Control de Calidad de Medicamentos. Facultad Ciencias Exactas
(Universidad Nacional de La Plata), 47 y 115 (1900) La Plata,
Provincia de Buenos Aires, República Argentina*

RESUMEN. El naproxeno (NP) es un antiinflamatorio no esteroideo (AINE), analgésico y antipirético, usado para el tratamiento de enfermedades reumáticas y procesos dolorosos inflamatorios agudos (mialgias, dismenorreas, etc). El objetivo del presente trabajo fue realizar un estudio comparativo de las nueve marcas de comprimidos conteniendo 500 mg de NP, presentes en el mercado farmacéutico argentino y aprobadas para su comercialización, con la finalidad de establecer equivalencia farmacéutica entre ellas. Se realizaron los siguientes ensayos: evaluación de rótulos y prospectos, descripción de los comprimidos, identidad y contenido de NP, uniformidad de unidades de dosificación, ensayo de disolución y perfiles de disolución. Se concluyó que no todas las especialidades medicinales conteniendo NP 500 mg, en su forma farmacéutica comprimidos, a la fecha del presente estudio, son equivalentes farmacéuticos.

SUMMARY. "Pharmaceutical Equivalence of Naproxen 500 mg Tablets". Naproxen (NP) is a non-steroidal anti-inflammatory drug, with analgesic and antipyretic activity, widely used to treat rheumatic diseases and acute painful process. The aim of this study was to compare the nine products, NP tablets 500 mg, which were available in the argentine pharmaceutical market, looking to the pharmaceutical equivalence between them. The following tests were made: evaluation of packaging specifications, description of tablets, identification and quantification, uniformity of dosage units, dissolution test and dissolution profiles. We conclude that there is not pharmaceutical equivalence between all the studied products at the moment of the present study.

INTRODUCCIÓN

Hemos llevado a cabo este trabajo como parte de una línea de investigación dedicada a realizar estudios de equivalencia de aquellos medicamentos en los que, por sus implicancias farmacológicas, por su alto consumo y por su potencial bioexención de estudios de bioequivalencia¹⁻³, resulte importante efectuar esta evaluación. La Equivalencia Farmacéutica entre medicamentos se demuestra comprobando que los mismos cumplen en forma similar con ciertos estándares de calidad, tales como: identidad, potencia, uniformidad de dosis, ensayo de disolución y perfil de disolución, así como también que otorguen la misma información sobre las condiciones de almacenamiento para garantizar una óptima conservación.

Con este mismo objetivo ya hemos publica-

do los resultados obtenidos con todos los productos que contienen Carbamacepina⁴, Diazepam⁵, Clorhidrato de Propranolol⁶ y Clorhidrato de Ranitidina⁷ en su forma farmacéutica comprimidos y que se encuentran disponibles en el mercado farmacéutico argentino.

En el presente trabajo hemos determinado la Equivalencia Farmacéutica de comprimidos conteniendo Naproxeno (NP) en la dosis de 500 mg, que en la actualidad se presentan como nueve especialidades de distintos laboratorios elaboradores.

El NP es un antiinflamatorio no esteroideo (AINE), analgésico y antipirético, usado para el tratamiento de enfermedades reumáticas y procesos dolorosos inflamatorios agudos (mialgias, dismenorreas, etc.). Su mecanismo de acción consiste fundamentalmente en disminuir la sín-

PALABRAS CLAVE: Antiinflamatorio no esteroideo, Analgésico, Naproxeno, Equivalentes Farmacéuticos.
KEY WORDS: Nonsteroidal anti-inflammatory, Analgesic, Naproxen, Pharmaceutical equivalents.

* Autor a quien dirigir la correspondencia. E-mail: kv@biol.unlp.edu.ar

tesis de prostaglandinas (PG) y tromboxanos (Tx) a partir del ácido araquidónico, al inhibir la actividad de la enzima ciclooxigenasa. También inhibe la migración leucocitaria, la producción de leucotrienos y superóxidos, y la liberación de enzimas de lisosomas, propios de la inflamación. El efecto antipirético es producido por la inhibición de la síntesis de PGE2 y de citoquinas en el hipotálamo, lo cual conduce a vasodilatación periférica y sudoración. La inhibición de la síntesis de PG intrauterinas lo hace responsable del alivio del dolor espasmódico de la dismenorrea. También inhibe la síntesis de PG causantes del dolor por constricción o dilatación arteriolar cerebral, y la síntesis de PG involucradas en el mantenimiento de la hemodinámica renal, provocando retención de sodio y agua ^{8,9}.

Por otro lado, debido a su alta permeabilidad, el NP ha sido considerado como un fármaco modelo, sugerido para ser usado al establecer la idoneidad de los métodos para determinar permeabilidad ². Según algunos autores ^{10,11}, exhibe características similares a aquellos fármacos de Clase I del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica, por lo que podría ser considerado como potencial biowaiver, es decir, que podría ser exceptuado de los estudios de Bioequivalencia in vivo cuando se formule como comprimido de liberación inmediata y de rápida disolución, y solamente con estudios in vitro ser considerado bioequivalente al producto de referencia ¹⁻³. Frente a esta posibilidad cobran mayor relevancia los estudios de Equivalencia Farmacéutica de comprimidos conteniendo NP.

MATERIALES Y METODOS

Sustancia de Referencia

Naproxeno (Fig. 1) Sustancia de Referencia para ensayos físico-químicos, de título 99,4% sobre droga tal cual (sdte), origen Famérica S.A.

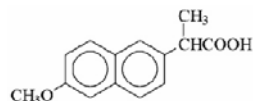


Figura 1. Fórmula estructural del Naproxeno.

Muestras

La muestra estuvo formada por tantos envases como fueran necesarios para realizar los ensayos de calidad, todos del mismo lote, de cada una de las marcas conteniendo 500 mg de NP, disponibles en farmacias, donde fueron directamente adquiridas. Se analizaron comprimidos de las nueve marcas aprobadas y comercializa-

das, todas ellas dentro de su período de validez, a las que se designó con letras A, B, C, etc.

Método Analítico

Se desarrolló y validó un método analítico por espectroscopia UV a 331 nm en Etanol 96°. Se utilizó un espectrofotómetro UV-Visible ThermoSpectronic, modelo Helios8, cuyas pruebas de calibración se realizaron de acuerdo a la Farmacopea Británica (BP) ¹².

Validación del Método analítico

Se determinaron los siguientes parámetros de validación: linealidad, sensibilidad, precisión y selectividad, siguiendo las recomendaciones de la Farmacopea de Estados Unidos (USP) ¹³ y la Farmacopea Argentina (FA VII ed. Vol. 1) ¹⁴.

Para evaluar linealidad se obtuvo una curva de calibración a partir de cinco niveles de concentración de NP sustancia de referencia: 20,28; 30,02; 40,55; 60,04 y 90,06 µg/ml, soluciones preparadas en etanol 96°. Se aplicó un Análisis de Residuales y el Método del Factor Respuesta. La sensibilidad del método fue evaluada por el valor de la pendiente de la curva de calibración. Se determinó la precisión del sistema, midiendo seis veces (n = 6) una misma solución de NP a 331 nm, a dos niveles de concentración, 40,55 µg/ml y 60,54 µg/ml, expresándola como coeficiente de variación (CV%). Se determinó la selectividad del método para cada producto en particular, relacionando las absorbancias a dos longitudes de onda (λ), tanto de la solución de referencia como de la solución muestra. Las longitudes de onda seleccionadas fueron: $\lambda_1 = 317$ nm y $\lambda_2 = 331$ nm.

Preparación de la Solución de Referencia

Se pesaron exactamente alrededor de 30 mg de NP sustancia de referencia y se disolvieron en 50 ml de etanol 96°, sonicando 2 min. A partir de esa solución se realizó una dilución 1:10 con el mismo solvente y se leyó la absorbancia a 331 nm.

Preparación de la muestra

En un mortero se pulverizaron 10 comprimidos de la especialidad a analizar. Luego se pesó una cantidad de polvo equivalente a 30 mg de NP, se disolvió con aproximadamente 25 ml de etanol 96° en un matraz de 50 ml. Se sonicó durante 10 min y se llevó a volumen con el mismo solvente. Luego se midió una porción adecuada la que se centrifugó a 5000 rpm durante 10 min. A partir del sobrenadante se realizó una dilu-

ción 1:10 con etanol 96° y se determinó la absorbancia a 331 nm. El procedimiento se realizó por triplicado (n = 3).

Ensayos de Control de Calidad

Se realizaron los siguientes ensayos: identidad del principio activo, contenido de principio activo, uniformidad de unidades de dosificación, test de disolución, perfil de disolución, evaluación de rótulos y prospectos y descripción de los comprimidos.

Identidad del principio activo

Se identificó NP en los comprimidos ensayados mediante espectroscopía derivativa, con la derivada 1ª. Se realizó la superposición de los espectros de la solución de referencia y de la muestra, ambas preparadas según las condiciones descritas anteriormente.

Contenido de principio activo

Se llevó a cabo la valoración de NP en los comprimidos por triplicado (n = 3) utilizando el método analítico propuesto.

Las especificaciones de BP 2003¹⁵ y de USP 28¹⁶ respecto de la cantidad de NP que debe estar presente en los comprimidos, son las siguientes: 95,0 a 105,0% y 90,0 a 110,0% sobre el valor declarado (%SVD), respectivamente.

Uniformidad de unidades de dosificación

Se realizó el ensayo de uniformidad de unidades de dosificación, mediante el método de Uniformidad de Peso, de acuerdo a USP y FA, ya que la dosis de NP es mayor a 50 mg y en todos los productos la cantidad de NP corresponde a más del 50% del peso de la unidad del comprimido. Por lo tanto, con el resultado obtenido en la determinación del contenido de principio activo y los valores de la pesada individual de diez comprimidos de cada muestra, se calculó el contenido de NP en cada uno de ellos.

Test de Disolución

Se realizó el Test de Disolución, según USP, utilizando 900 ml de Buffer Fosfato pH 7,4 como medio de disolución, 50 rpm y aparato 2 (paletas). La especificación para su cumplimiento es que no menos del 80% de la cantidad declarada debe disolverse en 45 min (Q₄₅). Se utilizó un equipo de disolución Sotax AT7 (Sotax AG, Basilea, Suiza).

Perfil de Disolución

Se realizó en las condiciones del ensayo de Disolución tomando muestras de 10 ml a los 5,

10, 15, 30, 45 y 60 min, con reposición de medio fresco.

Evaluación de rótulos y prospectos

Se comparó la información presente en rótulos, tanto del envase primario como secundario, y de los prospectos de las distintas especialidades.

Descripción de los comprimidos

Se realizó una observación detallada de los comprimidos para describir las características de los mismos.

RESULTADOS

El análisis de regresión demostró que el método presenta una respuesta lineal con respecto a la concentración en el intervalo estudiado, con una ordenada al origen de $0,00749 \pm 0,0114$ y una pendiente de $0,00724 \pm 0,0002$, cada parámetro con su respectivo intervalo de confianza para el 95% de probabilidad y con un coeficiente de determinación $r^2 = 0,9975$. El Análisis de Residuales dio una sumatoria de los mismos de $1,39 \times 10^{-16}$. El Factor Respuesta se mantuvo constante a lo largo del rango de concentración de trabajo. Ambos ensayos confirmaron los resultados de la regresión.

La sensibilidad del método, evaluada por la pendiente de la curva de calibración, arrojó un valor de $0,00724 \pm 0,0002$.

La precisión del sistema a las dos concentraciones ensayadas fue: 0,16% para 40,55 µg/ml, y 0,075% para 60,54 µg/ml.

Los cocientes obtenidos entre las absorbancias a 317 y 331 nm, tanto de la solución de referencia como de la solución muestra, realizados con el objetivo de evaluar selectividad, no presentan diferencias significativas, demostrando que no existen interferencias por parte de los excipientes u otras impurezas que pudieran estar presentes.

El estudio comparativo de la información contenida en rótulos y prospectos de todos los productos, así como la descripción visual del aspecto de los comprimidos, figuran en la Tabla 1. Salvo los casos que se aclaran expresamente en la tabla, las recomendaciones indicadas son iguales en el envase secundario (caja) como en el prospecto.

Los resultados obtenidos del ensayo de identidad nos indican que todos los productos cumplen con este ensayo. En la Figura 2 se observan los espectros superpuestos del producto A con la solución de referencia de NP.

En las Tablas 2, 3 y 4 figuran los resultados

| Muestra | Descripción de los Comprimidos | Condiciones de Almacenamiento |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| A | No recubiertos, blancos, redondos, ranurados (una cara) | Conservar en lugar seco y preferentemente a una temperatura entre 15 y 30 °C |
| B | No recubiertos, amarillo claro, alargados, bicóncavos, ranurados (una cara) | Mantener a temperatura ambiente entre 0 y 30 °C, en lugar seco |
| C | No recubiertos, blancos, redondos, ranurados (ambas caras) * | Conservar en lugar seco y fresco a temperatura inferior a 30 °C |
| D | No recubiertos, blancos, alargados, bicóncavos, ranurados (una cara) | Conservar en lugar seco a temperatura inferior a 30 °C |
| E | Recubiertos, rojos, alargados, bicóncavos, ranurados (ambas caras) | Conservar entre 15 y 30 °C, al abrigo de la luz natural |
| F | No recubiertos, celestes, alargados, ranurado en una cara y logo en otra | <i>Caja:</i> conservar a temperatura menor a 30 °C en lugar seco, al abrigo de la luz <i>Prospecto:</i> conservar a temperatura ambiente entre 15 y 25 °C en estuche original. Evitar exposición a la luz. |
| G | No recubiertos, amarillos, alargados, bicóncavos, ranurados (una cara) | Conservar en lugar seco y fresco a temperaturas no superiores a 30 °C |
| H | No recubiertos, blancos, alargados, ranurados (una cara) | <i>Caja:</i> conservar a temperatura menor a 30 °C <i>Prospecto:</i> conservar a temperatura ambiente, menor a 30 °C |
| I | No recubiertos, amarillo claro, redondos, bicóncavos, ranurados (ambas caras) | <i>Caja:</i> conservar a temperatura ambiente, menor a 30 °C <i>Prospecto:</i> conservar a temperatura menor de 30 °C. No congelar |

Tabla 1. Descripción de los comprimidos e información sobre las condiciones de almacenamiento de los productos. * Único producto cuyo envase primario es inactivo.

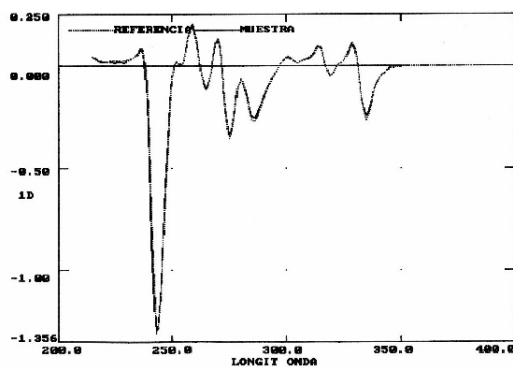


Figura 2. Derivada Primera del Producto A (Muestra) y de la Solución de Referencia de Naproxeno.

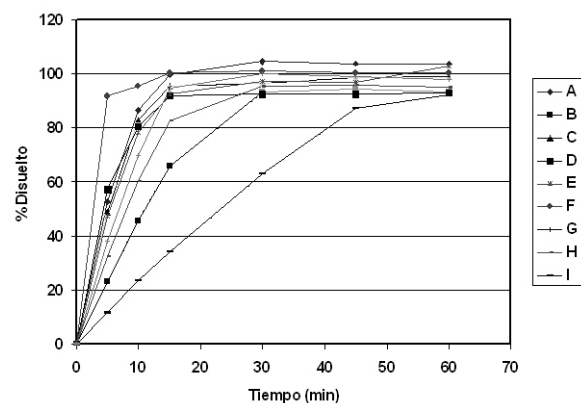


Figura 3. Perfiles de Disolución de las nueve especialidades conteniendo Naproxeno 500 mg.

obtenidos luego de realizar los ensayos de control de calidad.

En la Figura 3 pueden verse los perfiles de disolución superpuestos obtenidos para las nueve especialidades ensayadas.

DISCUSIÓN

La comparación de la información contenida en rótulos y prospectos se realizó en base a las indicaciones de la OMS, que considera que el concepto de intercambiabilidad es aplicable no

sólo a la forma farmacéutica sino también a las instrucciones de uso y a las especificaciones de conservación en los envases, sobre todo cuando las mismas son críticas para la estabilidad y fecha de vencimiento ¹⁷. Los resultados de este análisis demuestran, en primer lugar, que existen productos donde no es coincidente la información que aparece en la caja (envase secundario) con la del prospecto.

| Muestra | Contenido de Naproxeno (%SVD \pm CV) ⁽¹⁾ (n=3) | Uniformidad de Unidades de Dosificación | |
|---------|-------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|-------------------|
| | | Rango (%SVD) | CV ⁽²⁾ |
| A | 104,6 \pm 0,85 ^a | 103,5 - 106,2 ^b | 0,75 |
| B | 104,6 \pm 0,76 | 101,1 - 108,7 | 1,81 |
| C | 98,9 \pm 1,29 | 95,8 - 100,2 | 1,22 |
| D | 101,9 \pm 0,62 | 100,0 - 103,8 | 1,20 |
| E | 100,7 \pm 0,80 | 95,5 - 106,4 | 2,76 |
| F | 99,4 \pm 0,85 | 97,4 - 101,4 | 1,33 |
| G | 97,5 \pm 0,60 | 97,0 - 98,0 | 0,32 |
| H | 99,9 \pm 0,63 | 98,4 - 102,8 | 1,24 |
| I | 98,1 \pm 0,68 | 97,9 - 98,3 | 0,20 |

Tabla 2. Resultados del contenido de Naproxeno y del Ensayo de Uniformidad de Unidades de Dosificación.

⁽¹⁾ Porcentaje Sobre Valor Declarado \pm Coeficiente de Variación. ⁽²⁾ CV del valor medio para n=10 Especificaciones: ^a95,0-105,0 %SVD (BP) y 90-110 %SVD (USP); ^b85-115 %SVD y CV \leq 6%.

| Muestra | % Disuelto 45 min. | | | | | | Especificaciones USP 28 |
|---------|--------------------|--------|--------|--------|--------|--------|-------------------------|
| | Comprimido N° | | | | | | |
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | |
| A | 103,47 | 104,23 | 100,26 | 105,49 | 104,52 | 105,23 | Cumple |
| B | 94,06 | 97,69 | 93,86 | 92,83 | 92,85 | 94,06 | Cumple |
| C | 94,94 | 97,62 | 110,31 | 97,41 | 93,19 | 96,64 | Cumple |
| D | 94,43 | 92,98 | 91,29 | 91,80 | 91,80 | 91,77 | Cumple |
| E | 96,51 | 95,08 | 100,39 | 97,73 | 95,54 | 96,02 | Cumple |
| F | 101,52 | 100,50 | 99,54 | 100,02 | 100,27 | 99,29 | Cumple |
| G | 100,17 | 99,66 | 97,87 | 99,64 | 98,13 | 98,12 | Cumple |
| H | 95,16 | 96,59 | 94,43 | 99,48 | 93,97 | 95,13 | Cumple |
| I | 86,40 | 90,70 | 87,83 | 89,22 | 85,70 | 83,55 | No Cumple |

Tabla 3. Test de disolución. Etapa S₁. Especificaciones: Q45 no menor al 85% SVD (USP 28).

| Muestra | %Disuelto 45 min. | | | | | | Valor Medio (S1+S2, n = 12) | Especificaciones USP 28 |
|---------|-------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-----------------------------|-------------------------|
| | Comprimido N° | | | | | | | |
| | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | | |
| I | 93,94 | 93,29 | 95,60 | 90,40 | 92,40 | 90,18 | 89,93 | Cumple |

Tabla 4. Test de disolución. Etapa S₂. El promedio (n=12) de Q45 no debe ser menor al 80% SVD (USP 28), y ningún Q45 menor de 65%.

En segundo lugar, y teniendo en cuenta que uno de los factores que perjudica a este principio activo es la luz¹⁵, observamos que no todos los productos indican que deben conservarse protegidos de la misma. Ocurre lo propio con la humedad, otro factor también importante en la conservación del NP. Respecto a la temperatura, si bien en todos los productos recomiendan proteger de la temperatura, no hay coincidencia en el rango de temperatura óptima para su conservación.

Entonces, considerando que la indicación correcta sería “conservar entre 15-30 °C, protegi-

do de la luz y la humedad”, sólo el producto F cumple con esta pauta. Los productos A, B, C, D, G, H e I no dan información respecto a la luz. Los productos E, H e I no dan información respecto a la humedad. Llama la atención la indicación de “no congelar” del producto I.

En cuanto a los estándares de calidad, el presente estudio demuestra que no todos los productos se comportan en forma similar, ya que si bien las nueve especialidades analizadas cumplen con los ensayos de Identificación, Valoración y Uniformidad de Unidades de Dosificación, aparecen diferencias en los resultados

del ensayo de Disolución. El producto I no cumple con dicho ensayo en la etapa S1, aunque sí lo hace en S2, y son pocos los productos que presentan perfiles de disolución similares. En el caso del producto I se ensayaron dos lotes distintos, con resultados de disolución semejantes.

Realizamos una comparación de los perfiles de disolución, entre todos los productos y el producto I, seleccionado por ser el producto líder del mercado argentino, y por no disponer en nuestro país del producto de referencia (innovador). Dicha comparación se realizó mediante una aproximación matemática utilizando un modelo independiente del proceso de disolución¹⁸. Este modelo establece el cálculo de un factor de similitud (f2) a partir del número de puntos experimentales y del porcentaje de fármaco disuelto a cada tiempo, correspondiente al producto de referencia y a cada producto evaluado. Este factor de similitud puede estar comprendido entre 100 para curvas superponibles y 0, pero desde un punto de vista práctico un valor comprendido entre 50 y 100 puede ser considerado indicativo de similitud de curvas. Para su aplicación hemos considerado que los tiempos de toma de muestra sean los mismos para los perfiles sometidos a comparación y tan sólo hemos utilizado un punto experimental una vez alcanzado el 85% de la cantidad máxima susceptible de disolverse en el producto de referencia.

Los resultados de este análisis nos demuestran que todos los productos presentan valores de f2 entre 13 y 34, con lo cual no podemos asegurar que sean similares.

Posteriormente se decidió realizar por segunda vez este análisis pero considerando al producto C como referencia, por su más adecuado perfil de disolución. En este caso únicamente los productos A, D, E y G son similares con el producto C, mientras que los restantes presentan valores de f2 entre 16 y 37.

CONCLUSIONES

No todos los productos que contienen Naproxeno 500 mg, formulados como comprimidos, disponibles en el mercado argentino a la fecha del presente estudio, son equivalentes con respecto a la información brindada sobre las condiciones de almacenamiento.

En cuanto a los ensayos de calidad, podríamos afirmar que los productos A, C, D, E y G son equivalentes farmacéuticos entre sí, mientras que los restantes no pueden ser considerados equivalentes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization (2006) *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations*. WHO Technical Report Series 937. Fortieth Report, págs. 378-85, Ginebra.
2. Organización Panamericana de la Salud (2005) *Criterios Científicos para los Ensayos de Bioequivalencia, las Bioexenciones y las estrategias para su implementación*, págs. 6-16, República Dominicana.
3. Lindenberg M., S. Koop, J.B. Dressman (2004) *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **58**: 265-78.
4. Volonté M.G., M.A. Viñas, P. M. de Buschiazzo, M.V. Piersante, M.C. Escales, C. Gorriti (2004) *Acta Farm. Bonaerense* **23**: 391-7.
5. Volonté M.G., C. Gorriti, M.C. Escales (2005) *Acta Farm. Bonaerense* **24**: 388-94.
6. Volonté M.G., M.C. Escales, C. Gorriti (2005) *Acta Farm. Bonaerense* **24**: 538-42
7. Volonté M. G., L. Sánchez, M. E. Pasquale, M. Gaviria, (2006) *Acta Farm. Bonaerense* **25**: 393-400
8. CIMF, Colegio de Farmacéuticos de la Prov. de Buenos Aires, Argentina (2003) *Monografías de drogas* (CD-ROM).
9. Goodman & Gilman (1996) "Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica" (McGraw-Hill Interamericana, ed.) México, D.F., Vol. 1, pág. 686.
10. Yu L.X., G.L. Amidon, J.E. Polli, H. Zhao, M.U. Mehta, D.P. Conner, V.P. Shah, L.J. Lesko, M.L. Chen, V.H.L. Lee, A.S. Hussain (2002) *Pharm. Res.* **19**: 921-5
11. Kasim N.A., M. Whitehouse, Ch. Ramachandran, M. Bermejo, H. Lennernas, A.S. Hussain, H.E. Junginger, S.A. Stavchansky, K.K. Mida, V.P. Shah, G.L. Amidon (2003) *Mol. Pharmaceutics* **1**: 85-96
12. British Pharmacopeia, Appendix IIB (2003) *Ultra-violet and Visible spectrophotometry* (Versión en CD-ROM)
13. USP23/NF18 (1995) *Validation of Compendial Methods*, págs. 1982-4.
14. Farmacopea Argentina VII ed. Vol. 1 (2003) *Validación de Métodos Analíticos* pág. 403
15. British Pharmacopeia (2003) *Monograph Naproxen tablets* (Version en CD-ROM).
16. USP 28 (2005) *Monograph Naproxen tablets*, pág. 1336.
17. World Health Organization (1997) *Quality Assurance of Pharmaceuticals. Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability*, pág. 97, Ginebra.
18. Domenech Berrozpe J., Martínez Lanao J., Plá Delfina J.M. (1998) "Biofarmacia y Farmacocinética" Vol. II, Ed. Síntesis S.A., Madrid, p. 271-2.