



Evaluación de la Equivalencia Farmacéutica de Comprimidos de Ciprofloxacino del Mercado Argentino

Marta I. V. BREVEDAN ^{1*}, María A. VARILLAS ¹,
Noelia L. GONZALEZ VIDAL ^{1,2} & María T. PIZZORNO ^{1,2}

¹ *Cátedra Control de Calidad de Medicamentos, Departamento de Biología, Bioquímica y Farmacia, UNS, San Juan 670, (8000) Bahía Blanca, Argentina*

² *Cátedra Control de Calidad de Medicamentos, Facultad de Farmacia y Bioquímica, UBA, Junín 956, (1113) Buenos Aires, Argentina.*

RESUMEN. Diferentes parámetros de calidad fueron ensayados en comprimidos de ciprofloxacino (CP) 500mg, adquiridos en farmacias oficiales y hospitalarias del municipio de Bahía Blanca, Buenos Aires, Argentina. El ciprofloxacino, droga Clase II/IV en el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica, es un antibacteriano perteneciente al grupo de segunda generación de las quinolonas, prescripto con frecuencia para el tratamiento de infecciones urinarias. Se realizaron los siguientes ensayos: evaluación de rótulos y prospectos, identidad, uniformidad de unidades de dosificación, contenido de CP, ensayo y perfil de disolución, según los requerimientos de USP 30 y BP 2008. Los perfiles de disolución de las formulaciones en estudio se compararon utilizando modelos matemáticos y estadísticos. El propósito de este trabajo fue realizar un estudio comparativo de comprimidos de CP (500 mg), existentes en el mercado farmacéutico argentino y establecer su equivalencia farmacéutica. Los resultados obtenidos permiten concluir que no todas las formulaciones en estudio son equivalentes farmacéuticos.

SUMMARY. "Pharmaceutical Equivalence of Ciprofloxacin Tablets in Argentina". Different quality parameters were assayed in ciprofloxacin tablets (CP) 500 mg, obtained from pharmacies and hospitals of Bahía Blanca city, Buenos Aires, Argentina. Ciprofloxacin, a class II/IV drug in the Biopharmaceutics Classification System, is a second generation quinolone antibiotic and is frequently prescribed for urinary infection treatment. The following assays were completed: label evaluation, identity, uniformity of dosage units, drug assay and dissolution test and profile, following USP 30 and BP 2008 requirements. Mathematical and statistical comparative models were used to characterize the dissolution profiles. The purpose of this work was to perform a comparative study of commercially available CP tablets in Argentina and ascertain pharmaceutical equivalence. We conclude that not all tested products are pharmaceutical equivalents.

INTRODUCCIÓN

Una disyuntiva que los médicos y farmacéuticos enfrentan a diario en nuestro país es la sustitución de medicamentos originales por medicamentos copias o similares. Esta modalidad alcanza proporciones muy significativas del total de prescripciones, con consecuencias sanitarias relevantes para el sector salud.

Con la finalidad de garantizar el acceso de toda la población a los medicamentos, se sancionó la ley 25649/02, de promoción de la utilización de medicamentos por su nombre genérico. En la misma, se establece que "toda prescripción médica deberá efectuarse en forma

obligatoria expresando el nombre genérico del medicamento, seguido de forma farmacéutica y dosis/unidad, con detalle del grado de concentración" ^{1,2}. El nombre genérico de un principio activo, International Nonproprietary Name (INN en la acepción sajona) o Denominación Común Internacional (DCI en la acepción castellana), generalmente tiene una raíz que lo identifica con la clase farmacológica a la que pertenece. Este nombre debe permanecer en el dominio público, disponible para ser usado libremente.

Se sabe que el concepto de nombre genérico no iguala al de medicamento genérico. El Ministerio de Salud señala que en Argentina no exis-

PALABRAS CLAVE: Ciprofloxacino, Disolución, Equivalente farmacéutico.

KEY WORDS: Ciprofloxacin, Dissolution, Pharmaceutical equivalent.

* Autor a quien dirigir la correspondencia. *E-mail:* concal@uns.edu.ar

ten medicamentos genéricos, sino que nuestro mercado se encuentra compuesto mayoritariamente de copias o similares³. Los mismos, contienen el mismo principio activo en igual concentración y forma farmacéutica, con la misma vía de administración e indicaciones terapéuticas y posológicas que el innovador y cumplen con los requisitos establecidos en la farmacopea: identidad, potencia, pureza, uniformidad de dosis, velocidad de disolución e información respecto a las condiciones de almacenamiento para garantizar una óptima conservación. Por ello se trataría de equivalentes farmacéuticos⁴.

El ciprofloxacino (CP), droga Clase II/IV en el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica⁵, es un antibacteriano perteneciente al grupo de segunda generación de las quinolonas, muy utilizado actualmente para el tratamiento de infecciones producidas por microorganismos gram-negativos^{6,7}. Las quinolonas de segunda generación, en comparación con las de primera, son más activas, tienen relativamente pocos efectos adversos, la resistencia microbiana no se desarrolla tan rápidamente, exhiben una moderada a excelente absorción oral y tienen una moderada a buena disponibilidad.

En el presente estudio se realizó un análisis comparativo de 16 marcas de comprimidos de CP 500 mg, disponibles en farmacias oficinales y hospitalarias de Bahía Blanca, con la finalidad de establecer equivalencia farmacéutica entre ellas, en el marco de la ley de prescripción por nombre genérico. Las muestras evaluadas se comercializan como similares, por lo cual resulta significativo relacionar el desempeño in vitro de los productos con los valores de costo al consumidor.

MATERIALES Y MÉTODOS

Materiales

Reactivos empleados: ácido fosfórico (J.T.Baker, USA), hidróxido de amonio, metanol y cloruro de metileno (Anedra, Argentina), todos calidad analítica. Trietilamina y acetonitrilo (J.T.Baker, USA), ambos calidad HPLC. Agua destilada en el propio laboratorio. Agua calidad HPLC, destilada en el propio laboratorio, filtrada a través de membrana de nylon (47mm, poro 0,45 µm, µclar, Argentina) y desgasificada por aplicación de vacío y ultrasonido.

Sustancia de referencia: CP clorhidrato, título 100,0% SDA (INAME, Argentina).

Muestras: comprimidos de CP (500 mg). Se evaluaron 16 marcas comerciales a las que se designó como A, B, C, etc. Las muestras B, K, N

y O fueron donadas por farmacias hospitalarias y las restantes fueron obtenidas en farmacias oficinales de Bahía Blanca. Los estudios se llevaron a cabo sobre un mismo lote de cada formulación y dentro de su período de vida útil.

Instrumental

Equipo de disolución Erweka modelo DT60, aparato II (paleta); espectrofotómetro Varian Cary 50Conc; cromatógrafo líquido de alta resolución compuesto por: bomba cuaternaria con programador de gradiente (Spectra System P4000), degasificador de solventes (Spectra System SCM1000), inyector con loop de 20 µl (Rheodyne 9125), horno calefactor (Eldex CH-150), detector UV-Visible (Spectra System UV2000), interfaz de comunicación (Spectra System SN4000) y PC con software para adquisición y manejo de datos (ChromQuest).

Métodos

Evaluación de rótulos y prospectos

Se realizó un estudio comparativo de la información presente en rótulos (envase primario y secundario) y prospectos de las distintas especialidades, según las recomendaciones de envasado y almacenamiento de USP 30⁸ y OMS⁴.

Identidad del principio activo

Se llevó a cabo según el método de USP 30⁸ por cromatografía en capa delgada. Se utilizó placa sílica gel F₂₅₄, fase móvil cloruro de metileno: metanol: hidróxido de amonio: acetonitrilo (4:4:2:1). Se compararon los R_f de la solución de cada muestra con el correspondiente a la solución de referencia.

Uniformidad de unidades de dosificación

Se realizó el ensayo de uniformidad de peso sobre 10 comprimidos por muestra, según las especificaciones de Farmacopea Argentina⁹.

Valoración

Se adoptó el método HPLC codificado en USP 30⁸. La fase móvil consistió en una mezcla compuesta por ácido fosfórico 0,025 M, previamente ajustado con trietilamina a un pH de 3,0, y acetonitrilo (87:13). La fase móvil se filtró a través de membrana de nylon (47 mm, poro 0,45 µm, µclar, Argentina) y se desgasificó. La separación se llevó a cabo utilizando una columna Water Spherisorb ODS (C18), 250 x 4,6 mm, a 30 °C. Todas las determinaciones se realizaron bajo condiciones isocráticas, a un flujo de 0,9 mL/min, y detección del eluido a 278 nm. La estabilización fue realizada por pasaje de fase móvil a través de todo el sistema cromatográfico.

co, durante 45 min previos a la realización de los ensayos.

La solución estándar se preparó pesando una cantidad apropiada de sustancia de referencia y disolviéndola en diluyente, conformado por una mezcla de ácido fosfórico 0,025 M, previamente ajustado con trietilamina a un pH de 2,0, y acetónitrilo (87:13), según lineamientos de USP 30⁸. Concentración aproximada de inyección: 7-10 µg/mL.

Para la preparación de la solución muestra se siguió método codificado en USP 30⁸. Se transfirieron 5 comprimidos de cada marca comercial a un matraz volumétrico de 500 mL. Se agregaron 400 mL de diluyente y se agitó por ultrasonido hasta total desintegración de los comprimidos. Se llevó a volumen, se mezcló y se realizó una dilución apropiada empleando diluyente. Una porción de la solución se filtró por membrana de nylon (25 mm, poro 0,45 µm, µclar, Argentina) para inyectar por triplicado. Concentración aproximada de inyección: 7-10 µg/mL y desvío estándar relativo (DER) menor a 1,5%. Se promediaron las áreas.

Ensayo de disolución

Se siguió el método de BP 2008¹⁰. Se utilizó aparato II, a 50 rpm, con 900 mL de medio de disolución (agua destilada) a $37 \pm 0,5$ °C. En todos los casos, se precalentó el medio de disolución a 41 °C, se filtró y desaireó. Se muestrearon 5 mL a los 30 min del ensayo. Las muestras fueron debidamente filtradas (Whatman 90 mm), inmediatamente después de su recolección. Se cuantificó por espectrofotometría UV a 276 nm. La tolerancia del ensayo indica que debe disolverse no menos del 80 % del valor declarado en 30 min (Q_{30}).

Perfil de disolución

Se realizó en las mismas condiciones que el ensayo de disolución. Se tomaron alícuotas (5 mL) a los 2,5, 5, 10, 15, 20, 30 y 60 min del ensayo, con reposición de medio fresco. Las muestras fueron debidamente filtradas inmediatamente después de su recolección. La cuantificación del principio activo disuelto se llevó a cabo por espectrofotometría UV, a 276 nm.

Las soluciones de referencia (1-8 µg/mL CP) se prepararon por diluciones apropiadas de una solución stock (100 µg/mL CP). El procedimiento se realizó por triplicado. Curva de calibración de absorbancia versus concentración: $y = 0,1146x - 0,0058$; $R^2 = 0,999$.

Eficiencia de disolución (ED)

A partir del perfil de disolución de cada

muestra se calculó el área bajo la curva de disolución hasta un cierto tiempo 't' de ensayo (60 min) y se expresó como porcentaje del área total de un rectángulo descrito por el 100% disuelto a ese mismo tiempo t^{11} .

Factor de similitud (f_2)

Se calculó de acuerdo a la siguiente ecuación:

$$f_2 = 50 \cdot \log\{[1+(1/n) \cdot \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2]^{-0.5} \cdot 100\}$$

donde n es el número de tiempos de muestreo, R_t y T_t son los porcentajes disueltos promedio de las formulaciones de referencia y prueba. Esta comparación matemática es una estimación conservativa pero confiable para asegurar similitud entre formulaciones, cuando el valor de f_2 es igual o mayor a 50¹².

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El estudio comparativo de la información en rótulos (envase primario y secundario) y prospectos de todos los productos se realizó en base a las indicaciones de OMS⁴, que considera que el concepto de intercambio es aplicable no sólo a la forma farmacéutica sino también a las instrucciones de uso y a las especificaciones de conservación de los envases, sobre todo cuando las mismas son críticas para la estabilidad¹³. El clorhidrato de CP es sensible a la luz, humedad y calor excesivo⁸. En USP 30⁸ se establece, respecto al envasado y almacenamiento del producto "conservar en envases bien cerrados". Los resultados del análisis de rótulos y prospectos, así como la descripción visual del aspecto de los comprimidos y el precio por comprimido figuran en la Tabla 1. En la misma se observa que no existe un criterio común para indicar la correcta conservación del producto ya que algunas marcas indican como temperatura ideal de almacenamiento entre 15 y 30 °C (F, G, I, M), otras recomiendan conservar los comprimidos a temperatura inferior a 30 °C (A, H, P) o entre 10 y 25 °C (K), en lugar fresco y seco (A, C, F, G, H, K, P), al abrigo de la incidencia de la luz (C), mientras que los productos B, D, E, J, L, N, O no especifican ninguna condición de conservación. Además, en la muestra K no coincide la información brindada en el envase secundario con la del prospecto respecto a la temperatura de almacenamiento.

Sería conveniente unificar las recomendaciones de conservación de rótulos y prospectos de las formas farmacéuticas existentes en el mercado, para que puedan ser interpretadas correctamente, tanto por los pacientes como por los profesionales farmacéuticos dispensadores.

Descripción de los comprimidos	Condiciones de Almacenamiento	Precio/ Unidad (\$)
A Recubiertos, blancos, oblongos, bicóncavos, unirraturados, con logo (anverso) y dosis (reverso) en bajo relieve.	<i>Caja:</i> conservar en lugar seco a temperatura inferior a 30°C. <i>-Prospecto:</i> ídem.	5,54
B Recubiertos, blancos, oblongos, bicóncavos, no ranurados.	<i>Caja:</i> carece de indicaciones. <i>-Prospecto:</i> ídem.	*
C Rojos, redondos, levemente bicóncavos, no ranurados.	<i>Caja:</i> conservar en lugar fresco y seco al abrigo de la incidencia de la luz. <i>Prospecto:</i> ídem.	3,19
D Recubiertos, amarillentos, redondos, bicóncavos, unirraturados, con logo en bajo relieve.	<i>Caja:</i> no se comercializa en caja. <i>Prospecto:</i> no existe.	3,29
E Rosados, redondos, bicóncavos, no ranurados.	<i>Caja:</i> carece de indicaciones. <i>Prospecto:</i> no existe.	3,90
F Recubiertos, verdes, oblongos, levemente bicóncavos, unirraturados.	<i>Caja:</i> carece de indicaciones. <i>Prospecto:</i> mantener los comprimidos recubiertos en lugar fresco y seco (15–30°C).	5,14
G Recubiertos, blancos, oblongos, bicóncavos, unirraturados.	<i>Caja:</i> conservar en lugar seco y fresco preferentemente entre 15 y 30 °C. <i>Prospecto:</i> ídem.	3,92
H Recubiertos, blancos, oblongos, bicóncavos, unirraturados, con logo (anverso) y marcas-dosis (reverso) en bajo relieve.	<i>Caja:</i> guardar en lugar seco y mantener a temperaturas menores de 30 °C. <i>Prospecto:</i> carece de indicaciones.	8,65
I Recubiertos, blancos, oblongos, bicóncavos, unirraturados, marca y dosis en bajo relieve (anverso).	<i>Caja:</i> conservar a temperatura ambiente (15 - 30 °C). <i>Prospecto:</i> ídem.	4,76
J Recubiertos, turquesas, oblongos, unirraturados.	<i>Caja:</i> carece de indicaciones. <i>Prospecto:</i> ídem.	4,09
K Recubiertos, blancos, oblongos, bicóncavos, unirraturados.	<i>Caja:</i> conservar en lugar fresco y seco a temperatura ambiente entre 10 y 25°C. <i>Prospecto:</i> conservar en lugar fresco y seco a una temperatura ambiente inferior a 30°C.	*
L Blancos, redondos, levemente bicóncavos, no ranurados.	<i>Caja:</i> carece de indicaciones. <i>Prospecto:</i> ídem.	3,68
M Anaranjados, oblongos, bicóncavos, unirraturados.	<i>Caja:</i> conservar a temperatura ambiente (15- 30°C). <i>Prospecto:</i> ídem.	4,65
N No recubiertos, blancos, redondos, superficie erosionada, levemente bicóncavos, no ranurados	<i>Caja:</i> carece de indicaciones. <i>Prospecto:</i> ídem.	*
O Recubiertos, blancos, oblongos, bicóncavos, no ranurados.	<i>Caja:</i> carece de indicaciones. <i>Prospecto:</i> ídem.	*
P Recubiertos, blancos, oblongos, bicóncavos, unirraturados, con logo (anverso).	<i>Caja:</i> conservar en lugar seco a temperatura inferior a 30°C. <i>Prospecto:</i> ídem.	5,54

Tabla 1. Descripción de los comprimidos, información de las condiciones de almacenamiento declaradas en los productos y el precio por unidad. (*) Formulaciones hospitalarias.

Los resultados del ensayo de identidad, obtenidos por comparación de los Rf, indican que todas las muestras cumplen con las especificaciones de USP 30 ⁸.

En la Tabla 2 se detallan los resultados obtenidos en los ensayos de uniformidad de peso y valoración para cada marca comercial. Respecto a la variación de peso, se observa que todas las

Muestra	Uniformidad de peso Rango	DER	Valoración
A	93,0 - 97,2	1,5	95,6
B	100,9 - 104,4	1,4	101,9
C	93,3 - 104,3	2,3	102,2
D	90,4 - 95,5	1,9	92,6
E	95,8 - 98,4	0,9	97,3
F	100,5 - 102,4	1,5	102,5
G	97,0 - 98,7	0,7	97,9
H	98,7 - 100,7	0,7	99,4
I	92,8 - 94,4	0,6	93,7
J	92,1 - 96,4	1,7	95,3
K	90,6 - 92,6	0,9	91,6
L	89,1 - 92,8	0,6	90,8
M	101,6 - 105,3	1,5	103,8
N	90,8 - 102,1	4,3	94,7
O	95,7 - 101,3	2,0	97,8
P	102,1 - 105,5	1,7	103,7

Tabla 2. Datos de uniformidad de peso y valoración de comprimidos de CP 500 mg, expresados como porcentaje sobre valor declarado (%SVD). Especificaciones: 85,0-115,0 % SVD y DER \leq 6,0% (uniformidad de peso); 90,0 – 110,0 % SVD (valoración).

formulaciones estudiadas cumplen con las especificaciones de FA ⁹, con valores que oscilan entre 89,1% y 105,3% sobre valor declarado (SVD) y un DER entre 0,6% y 4,3%. En cuanto a la valoración se hallaron resultados entre 90,8% y 103,8% SVD, cumpliendo con las especificaciones de USP 30 ⁸.

En la Tabla 3 se observan los resultados del ensayo de disolución, el ED promedio y la correspondiente comparación de perfiles mediante análisis estadístico (ANOVA simple y comparación de medias por método de Dunnett) y factor matemático f_2 . En cuanto al ensayo de disolución, no todos los productos evaluados cumplen con el porcentaje exigido de liberación del principio activo en el tiempo establecido del ensayo en etapa 1. Se observa que las formulaciones B, K, M, O no cumplen tal porcentaje y sí lo hacen en etapa 2. La comparación de los perfiles de disolución mediante método matemático y estadístico arriban a las mismas conclusiones, excepto para las muestras A, I y J. Todas las formulaciones de procedencia hospitalaria (B, K, N, O) resultaron ser no similares a la referencia (H). Respecto a las formulaciones oficinales, las muestras C, D, G, L y P son similares a H, según ambos métodos de comparación; mientras que las muestras E, F y M resultaron ser no similares a la referencia.

Las Figuras 1 y 2 muestran los perfiles de disolución de las formulaciones hospitalarias y

Muestra	Q30 ^a	USP 30 ^b Etapa 1	ED ^c	ANOVA (Dunnett)	f_2
A	88,7 \pm 1,8	Cumple	82,9 (1,8)	*	•
B	87,4 \pm 2,6	No cumple	76,4 (2,4)	**	35,0
C	90,2 \pm 2,7	Cumple	83,9 (3,0)	n.s.	•
D	89,2 \pm 3,0	Cumple	83,5 (1,4)	n.s.	•
E	87,7 \pm 1,9	Cumple	77,5 (1,4)	**	42,1
F	89,1 \pm 3,3	Cumple	80,4 (3,1)	**	45,6
G	91,5 \pm 5,3	Cumple	87,6 (2,8)	n.s.	•
H	96,4 \pm 2,6	Cumple	86,8 (0,8)	Ref.	Ref.
I	92,1 \pm 2,2	Cumple	82,2 (1,4)	**	•
J	89,2 \pm 2,7	Cumple	81,7 (3,6)	**	•
K	86,8 \pm 3,4	No cumple	78,3 (2,5)	**	43,3
L	91,6 \pm 3,3	Cumple	86,4 (1,4)	n.s.	•
M	87,0 \pm 2,1	No cumple	80,9 (1,7)	**	48,7
N	94,1 \pm 2,5	Cumple	80,8 (3,9)	**	36,3
O	88,0 \pm 4,5	No cumple	75,8 (5,0)	**	29,4
P	92,0 \pm 6,8	Cumple	83,5 (6,1)	n.s.	•

Tabla 3. Ensayo y perfiles de disolución de comprimidos de CP ^(a) Promedio \pm desvío estándar; ^(b) Cumplimiento de tolerancia del ensayo de disolución; ^(c) Valor ED promedio, seguido del DER entre paréntesis; (*) $p < 0,05$; (**) $p < 0,01$; (n.s.) no significativo; (Ref.) Formulación de referencia; (•) Al obtenerse más del 85% disuelto a los 15 min del ensayo, las formulaciones se consideran similares sin necesidad de calcular el factor de similitud.

oficinales, respectivamente. En la Figura 1, se destaca que los perfiles de todas las formulaciones hospitalarias se hallan por debajo del correspondiente a la referencia H.

Los valores precio/unidad muestran una gran dispersión, con un valor mínimo de \$ 3,19 y un máximo de \$8,65, para las muestras C y H respectivamente (Tabla 1). No se observa una correlación entre el precio/unidad del producto y su ED. Las formulaciones L y G presentan un desempeño de disolución comparable al de la referencia, con un costo significativamente menor. Por otro lado, los de menor eficiencia de disolución no siempre se encuentran entre los más accesibles, en términos de costo para el paciente (Tablas 1 y 3).

CONCLUSIONES

Respecto al análisis de rótulos y prospectos, se concluye que los productos no son equivalentes en la información brindada, ya que es incompleta y/o heterogénea en cuanto a las con-

diciones de conservación y almacenamiento (temperatura, luz y humedad) y no cumple los lineamientos al respecto. De hecho, tales lineamientos resultan parciales, ya que no especifican un rango de temperatura de conservación ni la necesidad de protección de la luz.

Todas las especialidades medicinales evaluadas cumplen con los estándares de calidad previstos. Cuatro formulaciones, de las cuales tres corresponden a muestras hospitalarias (B, K y O) no cumplieron con el ensayo de disolución en etapa 1. Con respecto a la cinética de disolución, se hallaron diferencias en las formulaciones B, E, F, K, M, N y O, respecto a la de referencia (H) al comparar los perfiles mediante método matemático f_2 .

Se concluye entonces, que no todas las formulaciones que contienen CP 500 mg disponibles en farmacias oficiales y hospitalarias de la ciudad de Bahía Blanca, deberían ser consideradas equivalentes farmacéuticos al momento del presente estudio. Las formulaciones C, D, G y L, equivalentes farmacéuticos, poseen el menor costo del mercado. De las mismas, las muestras D y L carecen de información acerca de las características fármaco-toxicológicas, posológicas y condiciones óptimas de almacenamiento. Por lo tanto, en base a una relación costo/beneficio, las especialidades de elección serían C y G.

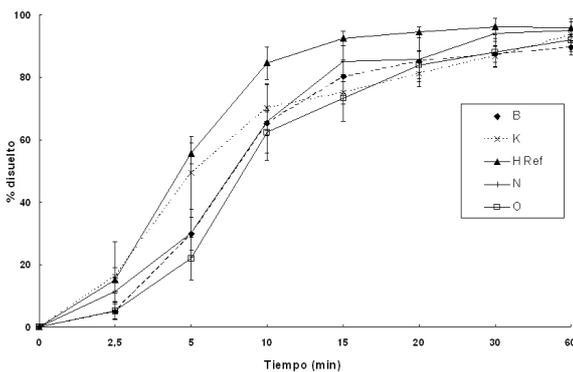


Figura 1. Perfiles de disolución de comprimidos de CP - Formulaciones hospitalarias. Cada punto del perfil representa el porcentaje disuelto promedio \pm desvío estándar.

Agradecimientos. El presente estudio forma parte de un Proyecto de Investigación financiado por la Secretaría General de Ciencia y Tecnología - UNS (PGI 24/B139). La Dra. Noelia L. Gonzalez Vidal es becaria CONICET-UNS. Los autores agradecen a los hospitales Interzonal General de Agudos "Dr. José Penna", Municipal de Agudos "Dr. Leonidas Lucero", Naval Puerto Belgrano y Militar de Bahía Blanca por la donación de las muestras.

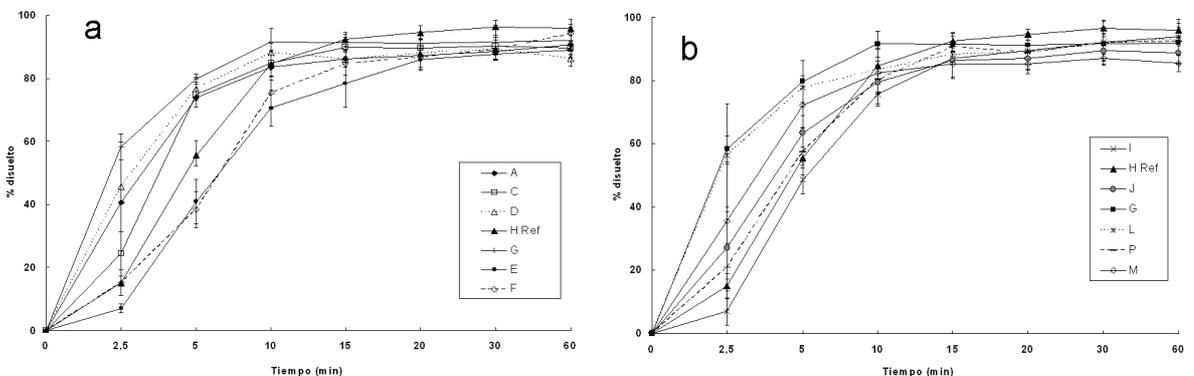


Figura 2. Perfiles de disolución de comprimidos de CP **a)** Formulaciones oficiales A-F, **b)** Formulaciones oficiales I-M. Cada punto del perfil representa el porcentaje disuelto promedio \pm desvío estándar.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ministerio de Economía de la Nación. Información Legislativa del Ministerio de Economía y Producción. Centro de Documentación e Información: <<http://infoleg.mecon.gov.ar/infolegInternet/resaltaranexos/75000-79999/77881/norma.htm>>.
2. ANMAT, Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. Normativa de Medicamentos: <<http://anmat.gov.ar/a1.htm>>.
3. Ministerio de Salud y Ambiente de la Nación, Política Nacional de Medicamentos, Prescripción de medicamentos por nombre genérico, Rp/Genéricos. Disponible en: <<http://www.msai.gov.ar/htm/site/Genericos/site/genericos.asp>>.
4. World Health Organization (2006) Technical Report Series N° 937: *Multisource (Generic) Pharmaceutical Products: Guidelines on registration requirements to establish interchangeability*, Annex 7, 347-390, Switzerland. Disponible en: <http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_937_eng.pdf>.
5. Lindenberg, M.; S. Kopp & J. B. Dressman (2004) *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **58**: 265-78.
6. Florez, J., J.A. Armijo & A. Mediavilla (1992) *Farmacología Humana*. Ed. Masson, Barcelona.
7. American Hospital Formulary Service, Drugs Information (1989) Ed. Staff America.
8. USP 30 (2007) The United States Pharmacopeial Convention Inc., Rockville, MD, USA.
9. Farmacopea Argentina (2003) Séptima Edición, Volumen I. Instituto Nacional del Medicamento (INAME), Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), Ministerio de Salud de la Nación, Argentina.
10. BP (2008), British Pharmacopoeia, disponible en: <<http://www.pharmacopoeia.co.uk/ixbin/bp.cgi>>.
11. Khan, K.A. (1975) *J. Pharm. Pharmacol.* **27**: 48-9.
12. Shah, V. P., Y. Tsong, P. Sathe & R.L. Williams (1999) *Diss. Technol.* **6**: 15.
13. Volonté, M.G., M.A. Viñas, P.M. de Buschiazzo, M.V. Piersante, M.C. Escales & C.E. Gorriti (2004) *Acta Farm. Bonaerense* **23**: 391-7.