

ESTUDIO BIOFARMACOTÉCNICO IN VITRO ENTRE COMPRIMIDOS ORALES DE ISONIAZIDA MR Y GENÉRICA 100 MG

BIOFARMACOTÉCNICO STUDY IN VITRO BETWEEN ORAL TABLETS ISONIAZID OF MR AND GENERIC 100 MG

Diana Paloma Coaquera Lencinas

Química Farmacéutica, Facultad de Ciencias de la Salud-UNJBG

RESUMEN

Se realizó una evaluación biofarmacotécnica in vitro a través de ensayos fisicoquímicos de identidad, contenido, peso medio, uniformidad de contenido, disolución, cinética y perfil de disolución de 3 presentaciones de Isoniazida 100 mg: Isoniac® Lab. KLONAL S.R.L. - Argentina ("R") y presentaciones genéricas del Lab. CORPORACIÓN INFARMASA S.A. ("T") y ("A"). **El diseño de estudio:** transversal - de carácter experimental comparativo. **Resultados:** Método cromatográfico (identificación y cuantificación): R=96.80%, T=94.87% y A=95.59%; El Peso Medio: R=176,69(±3,95), T=158,46(±1,56), y A=158,99(±1,89). Uniformidad de Contenido por Variación de Peso: R=93,73 a 99,82(DSR=2,15%); T=92,97 a 96,34(DSR=1,10%) y A=94,25 a 97,31(DSR=0,94%); Prueba de Disolución (en único punto), R, T, A fueron 85% a los 45 minutos. El proceso cinético de disolución (Kd; y t30%, t50%, t70% y t90%) se ajustó a orden cinético cero. Los perfiles de disolución (FDA, CDER 1997) a los tiempos 2, 4, 6, 8, 10, 15, 20, 25, 30, 45, y 60 min., según el modelo independiente fueron RvsT, RvsA y TvsA: (f1)=8.87, 5.75, 3.96 y (f2)=52.07; 62.76, 52.07 respectivamente. **Discusión:** Todos los ensayos antes mencionados cumplieron con los criterios de la USP 29 NF 24 (2006) y BP (2005). EL ANOVA de contenido y uniformidad de unidades de dosificación, demuestran diferencias en la manufactura y farmacotécnica, sin embargo no afectan la calidad del medicamento. **Conclusiones:** Existe EQUIVALENCIA entre las tres presentaciones de Isoniazida 100 mg.

Palabras clave: Cromatografía, espectrofotometría, cinética de disolución y Equivalencia farmacéutica.

ABSTRACT

It completed an evaluation in vitro bio-pharmacotechnical through physico-chemical tests of identity, content, average weight, uniformity of content, dissolution, Kinetics and dissolution profiles of 3 presentations of isoniazid 100 mg profile: Isoniac® Lab. KLONAL S.R.L. - Argentina ("R") and generic presentations of the Lab. CORPORACION INFARMASA S.A. ("T") and ("A"). **Study design:** cross-comparative experimental. **Results:** Method chromatographic (identification and quantification): R=96.80%, T=94.87%, and A=95.59%; Average weight: R=176,69(±3,95), T=158,46(±1,56), and A=158,99(±1,89). Content uniformity by weight variation: R=93,73 to 99,82 (DSR=2,15%); T=92,97 to 96,34 (DSR=1,10%) and A=94,25 to 97,31 (DSR = 0,94 per cent); Dissolution test (at one point), R, T, A were 85% within 45 minutes. The kinetic process of dissolution (Kd; and t30%, t50%, t70% and t90%) was adjusted to zero kinetic order. The dissolution profiles (FDA, CDER 1997) to the times 2, 4, 6, 8, 10, 15, 20, 25, 30, 45, and 60 min., according to the independent model were RvsT, RvsA and TvsA: (f1) = 8.87, 5.75, 3.96 and (f2) = 52.07; 62.76, 52.07 respectively. **Discussion:** All above-mentioned trials met the criteria of the USP 29 NF 24 (2006) and BP (2005). The ANOVA of content and uniformity of dosage units, show differences in manufacturing and pharmacotechnical, however they do not affect the quality of the medicinal product. **Conclusions:** There is equivalence between three presentations of isoniazid 100 mg.

Keywords: chromatography, spectrophotometry, kinetics of dissolution and pharmaceutical equivalence.

INTRODUCCIÓN

Las formas farmacéuticas de tipo sólidas como los comprimidos, son elaboradas de modo que posibilitan la administración de fármacos por la vía oral.

Así mismo el rendimiento terapéutico de un medicamento, tras su administración al organismo no depende únicamente de su actividad farmacológica puesto que la respuesta esperada también estará en función de la cantidad y de la velocidad en que el fármaco acceda al lugar de acción o biofase (DOMENECH B. y otros, 2007). Debiéndose observar con mayor detenimiento el proceso complejo que implica la liberación y disolución del principio activo. Es por esto, que la disolución in vitro es fundamental para evaluar el desempeño in vivo de los fármacos. En la actualidad las pruebas de perfil de disolución son muy utilizadas para relacionar el porcentaje de principio activo disuelto en función del tiempo, así también estas pruebas pronostican y garantizan "a priori" la magnitud y velocidad de absorción.

Los perfiles de disolución valoran la liberación del principio activo en función de la concentración según el tiempo, y de allí su importancia en la concepción de una correcta formulación, calidad lote a lote y seguridad.

La isoniacida, es un medicamento considerado la piedra angular del tratamiento en la tuberculosis; útil en la profilaxis y en combinación con otros antituberculosos (pirazinamida, rifampicina, entre otros) representa la base de los esquemas de tratamiento de la Tuberculosis (HARDMAN Joel G. y col.

2002)(NTS N° 041-MINSA/DGSP-V.01).

La tuberculosis (TB) es una enfermedad crónica infecciosa y un problema de salud mundial. En el año 2004, 34.276 nuevos casos de pacientes con TB fueron reportados en el Perú, y Tacna considerada una zona de alto riesgo para contraer este mal (PEÑA Manuel, Lima 2005).

El presente trabajo de investigación se ha realizado como un aporte al programa de tuberculosis del MINSA a fin de contribuir en la búsqueda y selección de los medicamentos equivalentes o similares a productos de marca registrada, de reconocida calidad, seguridad y efectividad terapéutica. Y tiene como objetivo general: "Determinar la identidad, contenido, peso medio, uniformidad de contenido, disolución, cinética y perfil de disolución de los fármacos Isoniazida producidos en Argentina y en el Perú para conocer la equivalencia o diferencia".

MATERIALES Y METODOS

Fueron evaluados el lote M7601(R) del producto de referencia (Isoniac® 100mg - Laboratorio Klonal S.R.L. - Ciudad Buenos Aires - Argentina: comprimido conteniendo 100 mg de Isoniazida) y dos lotes 0071535 (T) y 0071535 (A) del producto test (Isoniazida® 100 mg - Laboratorio Corporación Infarmasa S.A.: comprimidos conteniendo 100 mg de Isoniazida - Distribuido por el MINSA). Utilizando la metodología de la Farmacopea de los Estados Unidos (USP29 NF24, 2006) y Farmacopea Británica (BP,2005) y la Guía para la Industria, 1997.

Equipamientos: Balanza Analítica, Clase I Tipo Electrónica digital SARTORIUS (Modelo MC2103). Estufa Eléctrica FISHER. (Modelo 496). Ultrasonido FISHER SCIENTIFIC (Modelo F560) Purificador de agua TORAYPURE LV-408 (Modelo LV-408). pH- metro METROHM (Modelo 691) Equipo de Baño María FISHER SCIENTIFIC (Modelo 220). Sistema de Disolución con espectro UV-VIS – VARIAN (Modelo VK7025/CAR450), equipado con seis cubas, sistema de agitación (Aparato 1 canastillas). Espectrofotómetro acoplado al Disolutor MERCK. (Modelo CARY 50). Para la determinación de Contenido de principio activo se equipó el Cromatógrafo Líquido acoplado a Espectrofotómetro FINNIGAN (Modelo TSQ.QUANTUM).

Así también se evaluó la Aptitud del Sistema Cromatográfico (Tabla 1) cumpliendo con los parámetros establecidos (USP29NF24).

Tabla 1:
Aptitud del Sistema Cromatográfico

Estándar	Criterios			
	Resolución	Nº de Platos Teóricos	Factor de Capacidad	Factor de Cola
Promedio	0,00	2415	3,37	0,08
Especificación	>a>	> a 1800	> a 2,35	< a 1,5

Métodos: Para la identificación y determinación de contenido de Isoniazida, fueron preparadas soluciones acuosas estándar y muestras diluidas en fase móvil (R, T y A) con peso equivalente a 16 mg de Isoniazida, y se inyectó por separado volúmenes iguales en el cromatógrafo (aprox. 20 uL). Se calculó la cantidad en mg de Isoniazida a través de las respuestas a los picos principales.

En el ensayo de peso medio (BP 2005) se pesó individualmente 20 comprimidos de isoniazida.

Para el ensayo de uniformidad de contenido (USP29 NF24), se calculó el contenido individual de ingrediente activo en cada uno de los pesos de 10 comprimidos de cada muestra (R, T y A).

El ensayo de disolución (USP29 NF24) se realizó con ácido clorhídrico 0.01N como medio de disolución (900 mL), aparato 1 (canastillas), velocidad de agitación 100 rpm (tolerancia de ±4% o 4 rpm) y temperatura de 37±0.5°C. También se realizó una curva de calibración a 265 nm, en el rango de 2,236E-03 a 13,416E-03 mg/mL. Siendo la ecuación de la recta $y = 4,2379 * x + 0,002$, con coeficiente de determinación 0,9999. Y en el ensayo de disolución (único punto) se recolectaron tomas de cada vaso (6 vasos) por cada muestra (R, T y A), luego se filtraron y fueron sometidos a lecturas espectrofotométricas a 265 nm.

En el estudio de perfil de disolución (Guía para la Industria, 1997) se utilizaron 12 comprimidos de cada muestra (R, T y A), en las mismas condiciones descritas en el ensayo de disolución, en los tiempos de: 2, 4, 6, 8, 10, 15, 20, 25, 30, 45 y 60 minutos de inicio del ensayo, con reposición en cada tiempo. Los valores de porcentaje disuelto se calcularon a través de la curva de calibración. Y se evaluó la equivalencia o inequivalencia a través del modelo independiente: Factor de diferencia (f1) y factor de similitud (f2), debiendo ser para la equivalencia los valores de f1 cercanos a 0 (ó 0-15) y para f2 cercanos a 100 (ó 50-100); además se debe cumplir los siguientes requisitos: (a) Todos los intervalos de tiempo de disolución deben ser los mismos para los productos evaluados (mínimo 5 muestras de colecta); (b) Se debe considerar una medición después de la disolución del 85% del fármaco y (c)

El coeficiente de variación (CV%) en los intervalos de tiempo anteriores a 15 minutos no debe ser mayor que 20% y después de los 15 minutos no deben ser superiores a 10%.

En la cinética de disolución se utilizaron los datos de la cantidad de fármaco en los tiempos: 2, 4, 6, 8 y 10 minutos, y se aplicó el ajuste de los modelos cinéticos de orden cero y orden uno (basado en los valores del coeficiente de Pearson (r) = > 0 y cercanos a 1). Y los parámetros relativos a la cinética de disolución como: constante de velocidad de disolución (Ks); vida media de disolución (t50%) y tiempos de porcentaje disuelto (t30%, t70% y t90%).

RESULTADOS

Las concentraciones obtenidas por método cromatográfico, en la identificación de isoniazida son: Estándar= 0.3273mg/mL, T= 0.3206 y 0.3224 mg/mL, A= 0.3186 y 0.3188 mg/mL; y R= 0.3197 y 0.3202 mg/mL).

Y los resultados obtenidos en peso medio, contenido, uniformidad de contenido, ensayo de disolución (único punto), cinética y perfil de disolución están descritos en las tablas y figuras a seguir:

Tabla 2:

Contenido del fármaco (p.a.), en muestras del producto Isoniazida 100 mg de T = Test Tacna y A = Test Arequipa eR= Referencia (Isoniac 100 mg – Klonal S.R.L.) D.S. = Desviación estándar; C.V. (%) = Coeficiente de variación porcentual.

Producto	P.A. (mg o %)	
	%	CV(%)
R	96,80	0,57
T	94,87	0,52
A	95,59	0,44
DS _{total}	0,97	
CV _{total}	1,02	

Tabla 3:

Resultados de peso medio (n=20) y contenido de principio activo (n=2) de los productos de referencia (R); y los test Tacna y Arequipa (T1 y T2 respectivamente)

Ensayo	T1	T2	R
Peso medio (mg)	158,46 (0,99)	158,99 (1,19)	176,69 (2,23)
Contenido de principio activo (mg %)	94,87(0,52)	95,59 (0,44)	96,80 (0,57)

Los valores entre paréntesis indican el coeficiente de variación porcentual (C.V.%).

Tabla 4:

Parámetros relativos de los modelos matemáticos de orden cero y de primer orden evaluando los resultados: r= Coeficiente de Pearson de los productos referencia (R) y de ensayo (A y T), en disolución.

Parámetros	ORDEN CERO			PRIMER ORDEN		
	R	T	A	R	T	A
Coeficiente de Pearson (r)	0,9963	0,9888	0,9922	0,9942	0,9838	0,9911

Tabla 5:

Resultados del ensayo de disolución de los comprimidos de Isoniazida 100 mg de los laboratorios: Corporación Infarmasa S.A. (T = Test Tacna y A = Test Arequipa) y Isoniac 100 mg – Klonal S.R.L. (R = Referencia).
 Etapa S1: No menos del 85% de la cantidad declarada en la etiqueta se disuelve en 45 min.

Producto	Etapas S1
R	APROBADO
T	APROBADO
A	APROBADO

Tabla 6:

Uniformidad de contenido del fármaco (p.a.) en la muestra del producto Isoniazida 100 mg – Corporación Infarmasa S.A. (T y A) e Isoniac. 100 mg – Klonal S.R.L. (R). C.V. (%) = Coeficiente de variación porcentual.

Comprimido	T		A		R	
	Peso x TB (mg)	P.A. (%)	Peso x TB (mg)	P.A. (%)	Peso x TB (mg)	P.A. (%)
1	159,93	95,75	159,37	95,82	175,14	95,95
2	155,29	92,97	158,2	95,12	171,93	94,19
3	156,66	93,79	157,97	94,98	181,53	99,45
4	156,62	93,77	157,91	94,95	173,06	94,81
5	157,11	94,06	156,76	94,25	180,76	99,03
6	160,92	96,34	160,33	96,40	179,86	98,53
7	158,71	95,02	158,18	95,11	170,45	93,38
8	157,9	94,54	161,84	97,31	177,55	97,27
9	158,15	94,69	157,85	94,91	177,54	97,26
10	156,27	93,56	157,64	94,78	175,22	95,99
MEDIA	157,76	94,45	158,61	95,36	176,30	96,58
CV %	1,10	1,10	0,94	0,94	2,15	2,15

DISCUSION

Las características físicas y organolépticas de los comprimidos T, A y R indican que el comprimido se encuentra en perfecto estado de conservación y estabilidad.

La evaluación cuali-cuantitativa de Isoniazida, MÉTODO CROMATOGRÁFICO HPLC partió de la calibración Aptitud del Sistema Cromatográfico (Tabla1), según los criterios de aceptación: sensibilidad de detección y la reproducibilidad de los resultados (USP 29 NF 24, 2006) necesario para los ensayos de identificación, contenido y uniformidad de unidades de dosificación por variación de peso.

La identificación del p.a. Isoniazida (T, A y R) en corridas de 20 minutos por muestra, mostró picos semejantes y de cercanos tiempos de retención sin mucha variación.

La prueba de contenido del principio activo (en T, A y R); presentan 94,87 %; 95,59 % y 97,16 % con sus coeficientes de variación 0,52 %; 0,44 % y 0,57 %, respectivamente, cumpliendo los criterios recomendados en la USP29NF24(2006): los comprimidos de Isoniazida contienen no menos de 90,0 % y no más de 110,0 % de la cantidad de Isoniazida declarada en la etiqueta, en nuestro caso 100 mg; y el CV% (o SRD) no debe ser mayor de 1,0 %. Esto indica que la cantidad de principio activo es la adecuada para la formulación, sin embargo ello no indica que sea la cantidad liberada para posteriormente absorbida. La prueba de contenido del principio activo nos da la garantía para poder establecer otras comparaciones biofarmacotécnicas entre las especialidad farmacéuticas analizadas.

En la prueba de peso medio, 20 comprimidos de cada muestra T, A y R, presentan una desviación porcentual en relación a la media, de -2,00 a 1,61; de -1,40 a 3,52; y de -3,65 a 5,63 respectivamente. Cumpliendo con los criterios establecidos por BP (2005) que indican 7,5 de desviación %.

La prueba de Uniformidad de Contenido por variación de peso, 10 comprimidos de cada muestra T, A y R, mostraron pesos medios de 158,46 mg, 158,99 mg y 176,69 mg respectivamente. Según la USP29NF24 es aplicable la prueba de Variación de Peso, puesto que el contenido de Isoniazida declarado en la etiqueta es de 100 mg, correspondiente a más del 50%, en peso, de la unidad de dosificación. Y debido a que se ha establecido una buena correlación lineal entre el peso del comprimido y el contenido del fármaco, la cantidad de p.a. Isoniazida calculada para el producto T está entre 92,97% a 96,34%; para el producto A entre 94,25% a 97,31%; y para el producto R es 93,73% a 99,82%; todos dentro del intervalo de 85,0% a 115,0% que establece USP 29 NF 24 (2006). La desviación estándar relativa de las muestras T = 1,10; A = 0,94; y R = 2,15; cumplen con ser menor o igual a 6,0%. El ANOVA para la Uniformidad de Contenido por variación de peso: Ho: media R = Media A = Media T; yHa: al menos una media es diferente. En la Prueba de Hipótesis F, indica que Fcal = 5,55 es mayor que Ftab = 3,35 para el nivel de significación 0,05, grados de libertad de 2 y 27; con probabilidad de 0,0096. En este caso con una confianza del 95 % afirmamos que al menos una de las medias es diferente (probabilidad < 0,05).

En las evaluaciones de la prueba de disolución, cinética y del perfil de disolución realizado por el MÉTODO ESPECTROFOTOMÉTRICO, se trabajó con el espectro de absorción de Isoniazida a la longitud de onda 263nm en un rango de 200 nm a 600 nm (USP29NF24, 2006). Así también, la recta de calibración muestra linealidad en concentraciones de 2,236E-03 mg/mL a 13,416E-03 mg/mL pudiéndose por tanto, trabajar en estos límites de concentración.

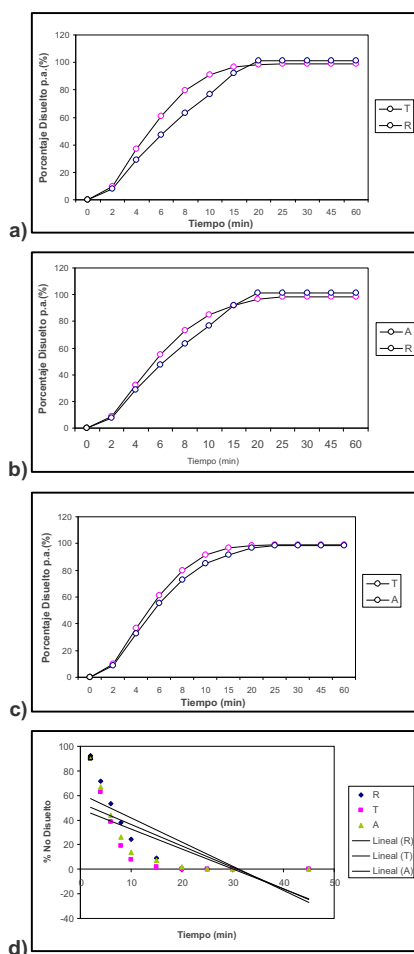


Figura 1: Curvas comparativas de la Velocidad de Disolución (perfiles de disolución): a) RvsT, b) RvsA y c) TvsA; y d) Cinética de disolución ajustado al modelo ORDEN CERO.

El ensayo de disolución (USP29NF24, 2006) exige que no menos de 85% del valor rotulado de Isoniazida debe disolverse en 45 minutos para que el producto sea aprobado en la primera etapa (S1). Esta etapa fue aprobada por las muestras de los productos T, A y R, no siendo necesario realizar la segunda y tercera etapa de evaluación (S2 y S3).

El estudio de la cinética del proceso de disolución, a través de la linealización de las curvas de disolución, fueron obtenidos los respectivos coeficientes de correlación lineal (o coeficientes de Pearson (r^2)) de R, T y A. Obteniéndose que el modelo más adecuado de R, T y A; esto es el que obtuvo mayores valores de r^2 fue el de ORDEN CERO (% no disuelto de p.a. vs Tiempo en minutos), no siendo el esperado para las formas farmacéuticas sólidas de liberación convencional (Primer Orden).

Por otro lado, los valores de Kd (constante de velocidad de disolución) no pueden ser utilizados para comparación directa debido a que varían considerablemente entre los modelos cinéticos, su importancia está en el hecho que son empleados en los cálculos de t50% (vida media de disolución). Este último es de extrema importancia, en la medida en que se establezca el tiempo necesario para que el 50% del fármaco este disuelto. Así para los productos en los que la liberación del fármaco es más rápida, los valores de t50% serán más cortos. Se verifica que, para este parámetro todos los productos analizados presentan valores de tiempos cortos de hasta 6 min. como máximo. Y sugiere que en 15 min., la forma farmacéutica libera más de la mitad de cantidad de fármaco contenido, siendo adecuado para una forma farmacéutica de liberación inmediata. Los productos R, T y A presentan valores de t50% más próximos de 5.99, 4.75 y 5.06

min. respectivamente. Y para los tiempos t30%(min.): 3.59, 2.85 y 3.04, t70%(min.): 8.38, 6.66 y 7.09; y t90%(min.): 10.78, 8.56 y 9.11 para R, T y A respectivamente.

La comparación de los perfiles de disolución (Figura 1: a), b) y c)) por el método modelo independiente (f_1 y f_2), indica que los productos R, T y A son semejantes, mostrando que las formulaciones, independientemente del lote y del laboratorio, presentan bastante homogeneidad ó EQUIVALENCIA ($F_1=8.87$ y $F_2=52.07$ para RvsT; $F_1=5.75$ y $F_2=62.76$ para RvsA; y $F_1=3.96$ y $F_2=52.07$ para AvsT).

CONCLUSIONES

Las 3 presentaciones de Isoniazida® de 100 mg (R= Referencia Isoniac MR ® y genéricas: T y A) analizados, presentaron identidad y contenido, peso promedio (BP 2005), y Uniformidad de Contenido por Variación de Peso, de acuerdo a los criterios farmacopeicos (USP 29 NF 24, 2006 y BP 2005), siendo también aprobados los ensayos de disolución, teniendo 85% disuelto en menos de 90 minutos.

El estudio de la cinética de disolución de las 3 muestras analizadas indicó que el modelo más adecuado es el de Orden Cero, y basándose en los parámetros de cinética de disolución (K_s y t50%), se observó que los productos R, T y A presentaron perfiles semejantes en relación a los porcentajes de liberación de fármaco, es decir los medicamentos que distribuye el MINSA – Perú son EQUIVALENTES por el medicamento Isoniac MR ® - Argentina, según la Food and Drug Administration (United State, 1997).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ACCIÓN INTERNACIONAL PARA LA SALUD (AIS). Génericos y Bioequivalencia. Balance y perspectivas en América Latina, Mesa de Expertos. Lima, 2004. p.3-11.
BREGNI Carlos. Medicamento Genérico y el problema de la Intercambiabilidad. Rev. Farm. Univ. Buenos Aires Facult. Farm. y Bioq. Dept. Tecnología Farmacéutica.
CID CARCAMO Edison. Control de Calidad de Biofarmacéutico. Depart. Asuntos Científicos y Tecnológicos de la Secretaría General de la Organización de los Estados Americanos, 1982. p.4
COMISIÓN PERMANENTE DE LA FARMACOPEA ARGENTINA. Farmacopea Nacional Argentina. Codex Medicamentarius Argentino. S.A. 6.ed. CODEX, 1978. p.599-600.
DOMENECH B.J., LAUROBA V.J., CALPENA C.C. A., COLOM C.H., ESCRIBANO F.E., PERAIRE G.C. BOIX M.A., y DIEZ M.I. Dep. Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Unidad de Biofarmacia y Farmacocinética. Fac. Farmacia. Córdoba, 2007.
FICHAS INTERNACIONALES DE SEGURIDAD QUÍMICA. Isoniazida ICSC: 1258. ©CCE. IPCS, 1994.
<<http://www.mtas.es/insht/ipcsnspn/nspn1258.htm>>.
FORMULARIO MODELO DE LA OMS 2004. Ap.1
<<http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js5422s/>>
GARCIA A.G. y GARCIA LOPEZ M. Cap.6: Sustitución de medicamentos: Equivalencias e Inequivalencias. p.94. Madrid.
GIARCOVICH Silvia Susana. Génericos, Similares y el Problema de la Intercambiabilidad. Publ. Rev. SAFYBI (Sociedad Argentina de Farmacia y Bioquímica Industrial) – Vol.40 N°101 – 2001, p.3
GUÍA PARA LA INDUSTRIA: Estudios de biodisponibilidad y

bioequivalencia para productos farmacéuticos administrados oralmente. CDER, 2000.
GUÍA PARA LA INDUSTRIA – pruebas de disolución de formas de dosificación oral sólidas de liberación inmediata. Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos, Administración de Alimentos y Drogas. CDER, 1997. <www.fda.gov/cder/guidance.htm>
HARDMAN Joel G., LIMBIRD Lee F. GOODMAN GILMAN Alfred. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 10.ed. McGraw-Hill Interamericana Editores, 2002. p.1290.
PEÑA, Manuel, VIII Curso Internacional de Tuberculosis. OPS/OMS. Lima, Perú – 2005. <http://new.paho.org/per/index2.php?option=com_content&do_pdf=1&id=498>
SKOOG Douglas LEARY James. Análisis Instrumental -Cromatografía Líquida de Alta Resolución, 1994. 4ta Edición, Ed. McGraw-Hill, p.730,
STORPIRTIS Silvia; MARCOLONGO Raquel, GASPAROTTO Fernanda S.; VILANOVA Crisálida M. A equivalencia farmacéutica no contexto da intercambiabilidade entre medicamentos genéricos e de referencia: Bases técnicas e científicas. <<http://es.scribd.com/doc/77552571/A-equivalencia-farmacéutica-no-contexto-da-intercambiabilidade-entre-medicamentos-genericos-e-de-referencia>>
UNITED STATES PHARMACOPEIA, USP 29 NF 24, 2006 Vigésimocuarta edición, Impr. Canadá por Webcem Limited. p.2910, cap.711
VALENTINA PORTA. Tese "Evaluación da bioequivalência de formulações do mercado nacional contendo Fluconazol". Univ. São Paulo. Facult. Ciênc. Farmac. p.129. 1999.

CORRESPONDENCIA:

dianacoaquera@yahoo.es

Recibido: 10/10/2013

Aceptado: 20/10/2013