

BIOEXENCIÓN DE DOS MEDICAMENTOS CONTENIENDO ÁCIDO ACETILSALICÍLICO 100 mg EN TABLETAS

BIOEXENTION OF TWO MEDICINES CONTAINING ACETYLSALICYLIC ACID 100 mg IN TABLETS

Jenny Rosalyn Huerta Leon¹, Miguel Grande Ortiz², Jhonnell Williams Samaniego Joaquin¹, Miguel Ángel Inocente Camones¹

¹ Universidad Maria Auxiliadora

² Centro Nacional de Control de Calidad, Instituto Nacional de Salud

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo

Recibido: 04/12/2020
Aprobado: 20/12/2020

Autor corresponsal

Jenny Rosalyn Huerta Leon
jenny.huerta@uma.edu.pe

Financiamiento

Autofinanciado

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés

Citar como

Huerta Leon JR, Grande Ortiz M, Samaniego Joaquin JW, Inocente Camones MA. Bioexención de dos medicamentos conteniendo ácido acetilsalicílico 100 mg en tabletas. *Ágora Rev. Cient.* 2020; 07(02):127-32. DOI: <http://dx.doi.org/10.21679/arc.v7i2.184>.

RESUMEN

Objetivos: Determinar la bioexención de dos medicamentos multifuentes (genéricos) conteniendo Ácido acetilsalicílico 100 mg en tabletas. **Materiales y métodos:** Estudio descriptivo comparativo con determinación de parámetros estadísticos que reflejaron la validez, la objetividad y confiabilidad de la metodología analítica. Se utilizaron dos productos multifuente dispensados en establecimientos farmacéuticos en Lima y el producto de referencia. Los perfiles de disolución fueron cuantificados por la técnica por Espectrofotometría ultravioleta-visible. Estos perfiles se evaluaron realizando un análisis de modelo independiente que se basó en la determinación del factor de similitud (f_2). Se establecieron los perfiles de disolución efectuados en medios a pH fisiológicos según lo establecido por la OMS (Reporte Técnico 937). Para determinar la equivalencia terapéutica se utilizó el factor de similitud (f_2), teniendo en cuenta que las dos fórmulas son equivalentes terapéuticos *in vitro* si los valores se encuentran entre 50 y 100. **Resultados:** Se obtuvieron que todos los productos analizados presentaron a pH 1,2 una disolución muy rápida, aunque, uno de los dos medicamentos que forman parte del presente estudio; medicamento multifuente N°2 presentó a pH 4,5 y pH 6,8 una disolución lenta con valores f_2 a pH 4,5: ($f_2 = 26,44$); y a pH 6,8: ($f_2 = 26,48$). **Conclusiones:** Según los resultados de f_2 determinados para las dos fórmulas de ácido acetilsalicílico; el producto multifuente N°2 (extranjero) no es equivalente terapéutico con el producto de referencia ya que no se logró demostrar su intercambiabilidad, la que si se pudo establecerlo fue el medicamento multifuente N°1.

Palabras clave: Equivalencia terapéutica; bioexención; ácido acetilsalicílico; factor de similitud (Fuente: DeCS).

ABSTRACT

Objectives: To determine the bio-exemption of two multi-source drugs (generic) containing Acetylsalicylic Acid 100 mg in tablets. **Materials and methods:** Comparative descriptive study with determination of statistical parameters that reflected the validity, objectivity and reliability of the analytical methodology. Two multi-source products dispensed in pharmaceutical establishments in Lima and the reference product were used. The dissolution profiles were quantified by ultraviolet-visible spectrophotometry. These profiles were evaluated by performing an independent model analysis based on the determination of the similarity factor (f_2). The dissolution profiles carried out in media at physiological pH were established as established by the WHO (Technical Report 937). To determine the therapeutic equivalence, the similarity factor (f_2) was used, taking into account that the two formulas are therapeutic equivalents *in vitro* if the values are between 50 and 100. **Results:** It was obtained that all the products analyzed presented at pH 1, 2 a very fast dissolution, although, one of the two drugs that are part of the present study; multi-source drug No. 2 presented a slow dissolution at pH 4.5 and pH 6.8 with f_2 values at pH 4.5: ($f_2 = 26.44$); and at pH 6.8: ($f_2 = 26.48$). **Conclusions:** According to the results of f_2 determined for the two formulas of acetylsalicylic acid; The multi-source product N° 2 (foreign) is not the therapeutic equivalent with the reference product since its interchangeability could not be demonstrated, which if it could be established was the multi-source medicine N° 1.

Keywords: Therapeutic equivalence; bio-exemption; acetylsalicylic acid; similarity factor (Source: DeCS).

INTRODUCCIÓN

En los últimos años, el sector farmacéutico a nivel mundial ha sufrido cambios importantes con respecto a la competitividad entre ellos. La Industria que elabora medicamentos genéricos sigue ganando una mayor participación en el mercado mundial y de la región, lo que conlleva a tener medicamentos accesibles para poder brindarle a nuestra población ⁽¹⁾. La bioexención vendría a ser la excepción de realizar estudios en seres vivos o también llamado *in vivo* para poder demostrar equivalencia terapéutica de un medicamento multifuente ⁽²⁾; se entiende también como el proceso regulador para la aprobación de la intercambiabilidad de un medicamento genérico (en una forma sólida de administración oral) por su producto innovador o líder en el mercado, siempre y cuando existan las evidencias de equivalencia terapéutica y estas se fundamenten en una prueba *in vitro* (mediante los perfiles de disolución). La definición actual sobre medicamentos genéricos lo podemos encontrar en la Directiva 2001/83/CE, artículo 10 ⁽²⁾ (b), que establece que un medicamento genérico es un producto que tiene la misma composición y cantidad en principios activos y además debe tener la misma forma farmacéutica como el medicamento de referencia o innovador, y cuya bioequivalencia con respecto al medicamento de referencia ha podido demostrar mediante estudios sobre biodisponibilidad ⁽³⁾. En nuestro país, los requisitos para determinar la intercambiabilidad de productos de diversas fuente aún no se encuentran bien establecidos, por lo que existe la necesidad de establecer lineamientos claramente definidos que puedan garantizar la calidad del medicamento y acceso a la población de estos medicamentos, además de una política sobre la vigilancia de precios y que pueda asegurarnos su intercambiabilidad ⁽⁴⁾. Una vez brindada la normatividad y en el favor de la globalización sobre la garantía de calidad de los medicamentos sólidos genéricos, es importante que en nuestro país se pueda exigir su cumplimiento, existiendo aún muchas interrogantes que explicar y probar con bases en la ciencia y evidencias probatorias, no con supuestos, ni prejuicios que puedan dañar la credibilidad nuestras autoridades sanitarias, así como la capacidad que puedan tener nuestros profesionales al momento de prescribir y dispensar, lo cual se presentaría como una solución al problema de los altos precios que presentan actualmente los medicamentos originales ⁽⁵⁾. Entidades internacionales autorizadas como FDA (Food and Drug Administration), OMS (Organización Mundial de la Salud) y EMA (European Medicines Agency) abrieron la oportunidad para evidenciar la equivalencia terapéutica haciendo estudios en laboratorio para cierto grupo de medicamentos que cuenten con ciertas características determinadas de solubilidad y permeabilidad ⁽⁶⁾, mediante la realización de

ensayos de perfiles de disolución que puedan presuponer eficacia y seguridad al ser comparados con el medicamento de referencia y así evitar gastos en la realización de ensayos *in vivo* con el único propósito de disminuir los costos de los medicamentos y estos puedan ser de mayor acceso a la población sin afectar su calidad y eficacia. El Sistema de Clasificación Biofarmaceutica (BCS) vendría a ser un marco científico, que se puede utilizar para la clasificación de los ingredientes activos, tomando en consideración tres factores como son la velocidad y el grado de absorción del principio activo a partir de formas farmacéuticas orales que sean sólidas y de liberación inmediata: disolución de la misma, y en cuanto a su solubilidad y permeabilidad en los intestinos. En esta consideración, en el momento que se cumplen estos criterios, se puede utilizar el BCS como un instrumento de desarrollo de medicamentos que puedan ayudar a justificar los requerimientos de bioexención ⁽⁷⁾. Para ello el presente estudio tiene como objetivo determinar la bioexención de dos medicamentos multifuentes (genéricos) conteniendo ácido acetilsalicílico 100 mg en tabletas.

MATERIALES Y MÉTODOS

La población del presente estudio fueron tabletas conteniendo Ácido acetilsalicílico 100 mg tabletas distribuidas en la ciudad de Lima. Dos productos multifuente dispensadas en establecimientos farmacéuticos particulares en la ciudad de Lima y el producto de referencia.

Se utilizó un estudio descriptivo comparativo con la determinación de rangos estadísticos que permitan demostrar la validez, objetividad y confiabilidad de la metodología analítica utilizado. Las curvas de disolución se cuantificaron por la metodología de Espectrofotometría ultravioleta-visible. Estos perfiles se confrontaron utilizando un análisis de modelo independiente con cálculo del factor de similitud (f_2) ⁽⁸⁾. Los resultados de f_2 entre 50 a 100 permite asegurar la equivalencia entre ambas curvas. En aquellos casos en que hay 85% del ingrediente activo se pueda disolver en un tiempo menor de 15 minutos, se podrían establecer los perfiles de disolución como semejantes sin realizar la determinación matemática requerida. El presente estudio tuvo 3 etapas: Etapa I: Control de calidad de las tabletas de Ácido acetyl salicílico 100 mg tabletas donde se realizaron los ensayos de identificación, contenido, disolución y uniformidad de unidades de dosificación: variación de peso para Ácido acetilsalicílico. Etapa II: La validación del método para el perfil de disolución. Se determinó la verificación de la linealidad, exactitud, precisión y la influencia del sistema de filtros de las muestras extraídas desde las disoluciones realizadas con lo establecido por la "GUÍA TÉCNICA G-BIOF02: Bioexención de los estudios de Biodisponibilidad/Bioequivalencia para establecer

la Equivalencia Terapéutica de Formas Farmacéuticas Sólidas Orales” 25. Etapa III: Desarrollo y comparación de las curvas de disolución. Se determinó la cinética de la disolución de 12 unidades de cada medicamento en los diferentes medios de pH establecidos por la OMS (solución de Ácido Clorhídrico a pH 1,2; buffer acetato a pH 4,5; y buffer fosfato a pH 6,8). Se analizaron un lote del medicamento de referencia y dos lotes de medicamentos multifuentes. Los rangos a utilizarse

para el desarrollo del perfil en las 3 etapas, fueron: Medio de disolución según el pH determinado, volumen: 500 mL, aparato: 1 canastillas, velocidad: 100 rpm, tiempo: 5,10,15 y 20 minutos, temperatura: 37 °C +/- 0,5 °C, N° de muestra⁽⁹⁾: 12 unidades, longitud de onda: 265 nm, celda de flujo: 1,0 cm.

RESULTADOS

Tabla 1. Resultados de los análisis de control de calidad de las tabletas de Ácido acetilsalicílico.

Especificaciones	Resultados			
	Referencia	Multifuyente 1	Multifuyente 2	
Identificación de Ácido acetilsalicílico, USP 40				
A: Reacción de color	Positivo al principio activo	Positivo	Positivo	
B: Absorción en el Infrarrojo	Positivo al principio activo	Positivo	Positivo	
Contenido de Ácido acetilsalicílico método HPLC, USP 40	La cantidad hallada no debe ser menor a 90,0 % ni mayor de 110,0 % de la cantidad declarada	102,15 %	101,88 %	100,04 %
Comparación de los contenidos de ambos medicamentos	La diferencia entre los porcentajes obtenidos no debe ser mayor a 5%	-	0,27	2,1
Uniformidad de unidades de dosificación de las tabletas de Ácido acetilsalicílico por Variación de peso, USP 40	AV<= 15,0%	6,41	5,46	5,12
Disolución de las tabletas de Ácido acetilsalicílico, USP 40	No menos de 80% (Q)	101%	101%	103%

Etapa I: Control de calidad de las tabletas de Ácido acetilsalicílico.

El control de calidad de las diferentes fórmulas en estudio según las especificaciones de la Farmacopea Americana USP41⁽¹⁰⁾ se evidencia en la Tabla 1.

Etapa II: Validación del método del perfil de disolución, linealidad.

Los resultados (tabla 2) nos lleva a afirmar que la metodología es lineal en el rango de concentración utilizado porque se encontraron coeficientes de determinación no menor a 0,98 utilizando un rango de confianza de 95% y además el coeficiente de variación con factor de respuesta no fue mayor del 2%.

Exactitud. - Los resultados (tabla 3) evidencia que la metodología es exacta, ya que se obtuvieron resultados de recuperación dentro del rango requerido (95% a 105%) en los tres medios de disolución y la desviación estándar relativa fue menor al 2%.

Precisión del método. - La metodología analítica es conforme con el criterio de aceptación que corresponde a la precisión del método (tabla 4), porque al evaluarse réplicas de una solución estándar (n=6) al 100% el principio activo tuvo una desviación estándar (DSR) menor al 2%.

Tabla 2. Estudio de linealidad para muestras con los medios de disolución.

Linealidad	Medio		
	pH 1,2	pH 4,5	pH 6,8
r			
Mayor 0,99	0,9997	1,0000	1,0000
r ²			
Mayor 0,98	0,9993	1,0000	1,0000
Test ANOVA			
$F_{exp} > F_{tabla} (4,543)$	19172,1	1505582,75	14290399,8
IC-pendiente			
$T_{exp} > T_{tabla} (2,131)$	138,46	1227,02	3780,264519
IC-intercepto			
$T_{exp} < T_{tabla} (2,131)$	0,735	1,185	0,062
CVf<2%	1,80%	0,22%	0,10%

Tabla 3. Estudio de exactitud con diferentes medios de disolución.

	Medio de disolución		
	pH 1,2	pH 4,5	pH 6,8
% recuperación	99,24	98,98	98,53
DSR %	0,76	0,51	1,11

Tabla 4. Estudio de precisión del método con los medios de disolución.

	Medio de disolución		
	pH 1,2	pH 4,5	pH 6,8
DSR %	0,11	0,28	0,03

Influencia del filtro. - Los resultados del método analítico con respecto a la influencia del filtro (tabla 5) indican que no hay diferencia significativa al usar los tres filtros con diferentes tamaños de poro ya que el porcentaje de recuperación promedio estuvo entre 98% a 102%.

Tabla 5. Estudio sobre la influencia del filtro con los diferentes tamaños de poro en los tres medios de disolución.

Tamaño de poro	% Recuperación		
	Medio de disolución		
	pH 1,2	pH 4,5	pH 6,8
2,5 µm	99,04	100,64	100,44
0,45 µm	99,08	100,37	100,84
0,22 µm	99,14	100,50	101,21

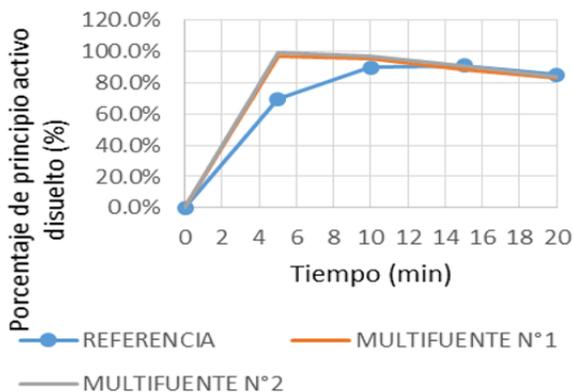
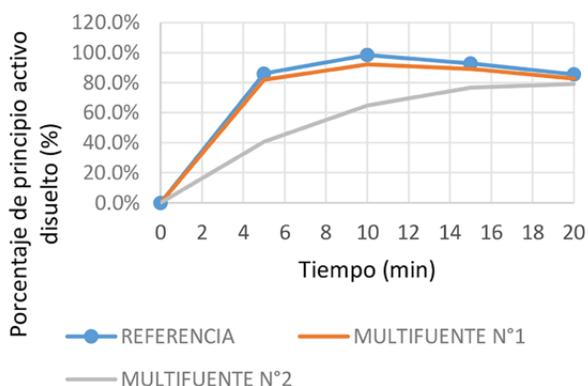
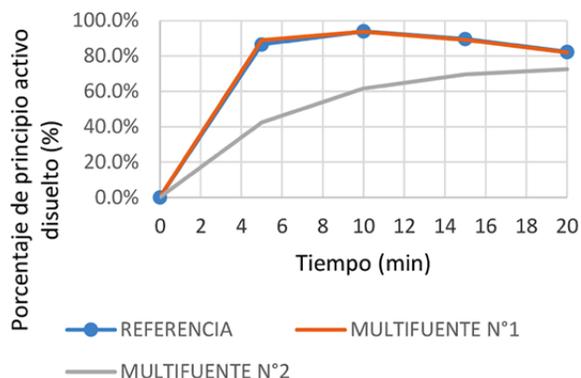
Estabilidad. - Los resultados (tabla 6) permiten afirmar que las muestras analizadas son estables si se almacenan en condiciones de refrigeración 2° a 8° C por 24 horas y se vuelven a leer (265 nm) en el espectrofotómetro uv-vis nuevamente, obteniéndose una recuperación en un rango de 98% a 102%.

Tabla 6. Estudio de estabilidad para muestras con los medios de disolución.

Medios de disolución	Inicial	Final	DSR
	% Recuperación	% Recuperación	
pH 1,2	100,56	98,86	1,20
pH 4,5	100,02	99,21	0,82
pH 6,8	100,84	99,83	0,72

Etapa III: Desarrollo del perfil de disolución.

Los resultados obtenidos de los porcentajes de ingredientes activos liberados de los dos productos de prueba y el medicamento de referencia se visualizan en la figura 1, 2 y 3. El cálculo estadístico del factor de similitud se indica en la tabla 7.

**Figura 1.** Perfil de disolución de las diferentes formulaciones de Ácido acetilsalicílico tabletas a pH 1,2.**Figura 2.** Perfil de disolución de las diferentes formulaciones de Ácido acetilsalicílico tabletas a pH 4,5.**Figura 3.** Perfil de disolución de las diferentes formulaciones de Ácido acetilsalicílico tabletas a pH 6,8.

Los resultados (tabla 7) según factor de similitud f_2 del Ácido acetilsalicílico establece que solo los perfiles de disolución del producto multifuente N°1 es similar al producto de referencia.

Tabla 7. Porcentaje promedio liberado de ácido acetilsalicílico; resultado f2.

Medio de disolución	Medicamento	
	Multifunte N°1 (f ₂)	Multifunte N°2 (f ₂)
pH 1,2	No aplica*	No aplica*
pH 4,5	No aplica*	26,44
pH 6,8	No aplica*	26,48
Resultado	Equivalente	No equivalente

(50 ≤ f₂ ≤ 100)(*) Disolución muy rápida no se efectúa el cálculo f₂

DISCUSIÓN

En el marco de lo establecido según la Farmacopea Americana (USP 41), referente al control de calidad de ácido acetilsalicílico 100 mg tabletas, se obtuvieron resultados conformes en cuanto a identificación, cuantificación, uniformidad de unidades de dosificación y disolución del principio activo⁽¹¹⁾. Además, se cumplió con lo establecido por la OMS para la ejecución de los perfiles de disolución ya que la diferencia de los resultados de contenido de principio activo entre el medicamento de referencia y los productos multifuentes no fue mayor a 5%^(9,12).

Los resultados obtenidos de Ácido acetilsalicílico 100 mg tableta en medio de disolución a pH 1,2 demostraron

que es un principio activo de rápida disolución como se establece en el grupo I del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB)⁽¹³⁾, según la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA). La biodisponibilidad del medicamento no se ve afectada por la disolución ya que se encontró resultado mayor al 85% en pH 1,2 en 15 minutos⁽⁸⁾.

Los resultados que se obtuvo en las curvas de disolución mostraron que el medicamento multifunte N°2, demostró una lenta disolución a pH 4,5 y 6,8 a diferencia del medicamento multifunte N°1⁽¹⁴⁾, que si resulto ser equivalente en comparación con el medicamento de referencia^(15,16). La diferencia puede ser a causa de las diferentes formulaciones y por ende el uso variado de excipientes en las tabletas de ácido acetilsalicílico⁽¹⁷⁾.

El comportamiento en cuanto a las curvas de disolución de las dos fórmulas y el medicamento de referencia utilizando un modelo independiente f1 y f2 revelaron un comportamiento diferente que revelan que no todos los medicamentos son equivalentes *in vitro* (Bioexención)⁽¹⁸⁾.

Se concluye que los valores f2 determinados para las dos fórmulas de ácido acetilsalicílico; el producto multifunte N°2 (extranjero) no es equivalente terapéutico con el producto de referencia en vista que no se pudo determinar su intercambiabilidad, lo que si se pudo demostrar fue el medicamento multifunte N°1.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Aravena V, Calero C, Martínez O, Navarro M, Villarreal R. Desarrollo del medicamento genérico en el Perú: Universidad ESAN; 2008. [citado el 10 de setiembre de 2018]. 170 p. Disponible en: https://repositorio.esan.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12640/150/Gerencia_para_el_desarrollo_07.pdf
- Ministerio de Salud. Directiva Sanitaria que regula los estudios de equivalencia terapéutica para demostrar la intercambiabilidad de medicamentos. Lima, MINSA; 2014. Disponible en: http://www.digemid.minsa.gob.pe/PDF/Publicaciones/Documentos Consulta/P08_2014-10_27_Directiva_Equivalencia.pdf
- European Medicines Agency. Guideline on the Investigation of bioequivalence. 2010. [citado el 10 de setiembre de 2018]. 27 p. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-bioequivalence-rev1_en.pdf
- Meza KL, Monteverde LD, Juárez JR. Intercambiabilidad de medicamentos multifunte en el Perú: Necesidad de establecer una directiva técnica. Ciencia e Investigación. [revista en Internet] 2013 [acceso 10 de febrero de 2018]; 16(32): 64-67. Disponible en: <https://revistasinvestigacion.unmsm.edu.pe/index.php/farma/article/view/9958/8735>
- Placencia M. La Bioequivalencia como requisito de calidad de los medicamentos genéricos/multifunte: estudio comparativo en países latinoamericanos Universidad Nacional Mayor de San Marcos [Tesis doctoral]. Lima-Perú: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2010. Disponible en: https://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12672/785/Placencia_mm.pdf?sequence=1
- World Health Organization. Fortieth report. Annex 8: Proposal to waive in vivo bioequivalence requirements for WHO model list of essential medicines immediate-release, solid oral dosage forms. Geneva: WHO; 2006 [acceso 09 de abril de 2016]. Disponible en: http://apps.who.int/prequal/info_general/documents/TRS937/WHO_TRS_937__annex8_eng.pdf
- Amidon G, Lennernäs H, Shah V, Crison J. A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. Pharmaceutical research. [revista en Internet] 1995 [acceso 10 de agosto de 2020]; 12(3): 413-20. Disponible en: <https://deepblue.lib.umich.edu/handle/2027.42/41443>
- Food and Drug Administration. Bioavailability and Bioequivalence Studies. [Internet]. Estados Unidos; 2002 [citado el 10 de setiembre de 2019]. 24 p. Disponible en: <https://www.fda.gov/files/drugs/published/Guidance-for-Industry-Bioavailability-and-Bioequivalence-Studies-for-Orally-Administered-Drug-Products---General-Considerations.PDF>
- Food and Drug Administration. H. Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System. Food and Drug Administration. [Internet]. Estados Unidos; 2017 [citado el 10 de setiembre de 2019]. 16 p. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/70963/download>
- US Pharmacopeial, 41thed. Maryland: The United States Pharmacopoeial; 2018.
- Osorio, M, Mercado J, Matiz G, León Méndez G. Estudio biofarmacéutico comparativo de tabletas de ácido acetilsalicílico disponibles en el mercado colombiano. Revista cubana de farmacia. [revista en internet] 2016 [acceso 28 de junio de 2020]; 49(4): 641-650. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152015000400005&lng=es.
- Bamigbola E, Ibrahim M, Attama A. Comparative in vitro dissolution assessment of soluble and plain brands of aspirin tablets marketed

- in Nigeria. *Scientific Research and Essay*. [revista en internet] 2009 [acceso 12 de marzo 2020]; 4(11): 1412-1414. Disponible en: <https://academicjournals.org/journal/SRE/article-full-text-pdf/64F644D19695>
13. Villalva-Rojas O, Grande-Ortíz M, Ortiz J, Isasi J, Yantas D, Fiestas V. Estudio de bioequivalencia del ibuprofeno genérico 400mg tabletas. *Revista peruana de medicina experimental y salud pública [revista en internet]* 2007 [acceso 20 junio 2020]; 24(4): 356-362. Disponible en: <https://rpmesp.ins.gob.pe/index.php/rpmesp/article/view/1134/1134>
 14. Aliaga R, Pozo T. Estudio de equivalencia in vitro de ciclosporina en cápsulas de gelatina blanda empleadas en el HNERM. [tesis licenciatura]. Lima-Perú: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2010 [Internet]. Disponible en: https://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12672/1634/Pozo_at.pdf?sequence=1&isAllowed=y
 15. Khan F, Li M, Schlindwein W. Comparison of in Vitro Dissolution Tests for Commercially Available Aspirin Tablets. *Dissolution technologies [revista en internet]* 2013 [acceso 25 de junio de 2020]; 20(1): 48-58. [acceso 20 junio 2020]. Disponible en: http://dissolutiontech.com/DTresour/201302Articles/DT201302_A07.pdf
 16. Matiz-Melo GE, Rodríguez-Cavallo E, Osorio MdR. Estudio comparativo de la calidad biofarmacéutica de marcas comerciales y multifuente de tabletas de ibuprofeno en el mercado colombiano. *Revista colombiana de ciencias químico-farmacéuticas [revista en internet]* 2017 [acceso 20 de junio de 2020]; 46(1): 61-83. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.15446/rcciquifa.v46n1.67291>
 17. Mendes O, Borges E. Quality assessment of samples of generic and similar aspirin tablets (500 mg) marketed in Brazil. *Revista Brasileira de Farmacia [revista en internet]* 2013 [acceso 15 de marzo de 2020]; 94(1): 35-40. Disponible en: <http://www.rbfarma.org.br/files/rbf-2013-94-1-5.pdf>
 18. Samaniego J, Arias G. Calificación de la Equivalencia Farmacéutica in vitro por la Metodología HPLC de cuatro medicamentos conteniendo paracetamol, clorfenamina maleato y fenilefrina clorhidrato en tabletas. *Revista de la Sociedad Química del Perú [revista en internet]* 2016 [acceso 20 de junio de 2020]; 82 (4): 415-430 Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1810-634X2016000400004&lng=es&tlng=es
 19. Normas Legales. Ley N°29459. Ley de productos farmacéuticos, dispositivos médicos y productos sanitarios. 2009. Disponible en: <https://leyes.congreso.gob.pe/Documentos/Leyes/29459.pdf>
 20. Fiorella A, Geronimo D. Comparación de perfiles de disolución de ciprofloxacino en tabletas 500 mg multifuente e innovador [tesis licenciatura]. Trujillo-Perú: Universidad Nacional de Trujillo; 2016 [Internet]. Disponible en: <http://dspace.unitru.edu.pe/handle/UNITRU/1409>