

Estudio Comparativo de Comprimidos con 200 mg de Carbamacepina para determinar Equivalencia Farmacéutica

María G. VOLONTÉ *¹, María A. VIÑAS ^{1,2}, Perla M. de BUSCHIAZZO ³,
María V. PIERSANTE ¹, María C. ESCALES ¹ y Carolina E. GORRITI ¹

¹ Cátedra Ensayo y Valoración de Medicamentos, Facultad de Ciencias Exactas,
Universidad Nacional de La Plata, Calles 47 y 115, 1900 La Plata, Argentina.

² Laboratorio de Control de Calidad e Investigaciones Científicas,
Colegio de Farmacéuticos de la Provincia de Buenos Aires, Calle 5 N° 966, 1900 La Plata, Argentina.

³ Cátedra Farmacología, Facultad de Ciencias Médicas,
Universidad Nacional de La Plata, Calles 60 y 120, 1900 La Plata, Argentina.

RESUMEN. Carbamacepina (CBZ) es utilizada como antiepiléptico, analgésico y antimaniaco y por su estrecho margen terapéutico está clasificada como de Alto Riesgo Sanitario en nuestro país. El objetivo del presente trabajo fue realizar un estudio comparativo de las trece especialidades medicinales, CBZ 200 mg comprimidos, presentes en el mercado argentino y aprobadas para su comercialización, con el propósito de establecer equivalencia farmacéutica entre ellas. Se realizaron los siguientes ensayos: evaluación de rótulos y prospectos, descripción de los comprimidos, identidad del principio activo, contenido de CBZ, contenido de agua, uniformidad de unidades de dosificación, ensayo de disolución y perfiles de disolución. Se concluyó que entre todas las especialidades existe equivalencia farmacéutica con respecto a los ensayos de calidad realizados, aunque no todas presentan la misma velocidad de disolución. Con respecto a la información sobre las condiciones de almacenamiento, detallada en prospectos y envases secundarios, los productos identificados como A, B, I, J y M no son equivalentes al resto. Esta información es considerada de suma importancia ya que es crítica para la estabilidad de la CBZ y también para la intercambiabilidad de los productos.

SUMMARY. "Comparative Study of Carbamazepine 200 mg Tablets, for Pharmaceutical Equivalence Determination". Carbamazepine (CBZ) is used as antiepileptic, analgesic and antimaniac and the fact is that is a drug with narrow therapeutic window, and it is classified as a high risk drug in our country. The aim of this study was to compare the thirteen products, CBZ tablets 200 mg, which were available in the argentine market, looking to the pharmaceutical equivalence between them. The following tests were made: evaluation of packaging specifications, description of tablets, CBZ identification and quantification, water content, uniformity of dosage units, dissolution test and dissolution profiles. We conclude that there is pharmaceutical equivalence between all the studied products respect quality control assays, but some products shows differences in the rate of de dissolution. With regards to the information about the storage conditions, the products identified as A, B, I, J and M are not equivalents respect the others. This information is very important because it is critical to CBZ stability and for the potential interchangeability of the products.

INTRODUCCIÓN

En el marco actual de la política de medicamentos, el Ministerio de Salud determina que la prescripción debe ser por nombre genérico ¹; en este mismo sentido ya se había expedido la Provincia de Buenos Aires por ley 11.405 del año 1993 ², con modificaciones realizadas en 2002 ³. Por lo tanto, es necesario garantizar un mercado de medicamentos en el que los productos que puedan ser objeto de intercambiabi-

lidad en el momento de la dispensación, sean equivalentes farmacéuticos y que, en los casos que se requiera, se demuestre su equivalencia terapéutica, como es el caso de la carbamacepina. El camino hacia los medicamentos genéricos demanda la aprobación de leyes, su definición legal y un gran tiempo de adaptación, pero la realidad de nuestro mercado sumada a la emergencia sanitaria actual impone la utilización de medicamentos similares, por lo que establecer la

PALABRAS CLAVE: Carbamacepina, Equivalentes Farmacéuticos, Biocaducidad.

KEY WORDS: Carbamazepine, Pharmaceutical equivalents, Biocaducity.

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

equivalencia farmacéutica es un paso prioritario.

Nombre genérico es sinónimo de Denominación Común Internacional o DCI, que es el nombre aprobado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para un determinado principio activo. Medicamento genérico, en países en que rigen patentes de medicamentos, es aquel que es comercializado una vez que ha vencido la patente del medicamento innovador y ha demostrado ser bioequivalente con el mismo. Muchas veces se confunde la expresión "nombre genérico" con la de "medicamento genérico", por ello la OMS recomienda actualmente que, en lugar de "medicamento genérico" sea llamado "medicamento de fuentes múltiples" ⁴. Medicamento similar es el que contiene el mismo principio activo y la misma concentración, forma farmacéutica, vía de administración, indicación terapéutica, posología y es equivalente al producto de referencia, pudiendo diferir en características tales como tamaño y forma, período de vida útil o envase primario; en estos casos, la equivalencia se refiere específicamente a una equivalencia farmacéutica ⁵.

Los equivalentes farmacéuticos están definidos por la OMS como aquellos productos que contienen la misma cantidad de principio activo, en la misma forma farmacéutica, están destinados a ser administrados por la misma vía y cumplen con estándares de calidad idénticos o comparables ⁵.

En el presente trabajo se realizó un estudio comparativo de todos los productos que, en su forma farmacéutica comprimidos, contienen 200 mg de carbamacepina (CBZ), con el propósito de establecer equivalencia farmacéutica entre ellos. La elección de la CBZ se realizó considerando que es una droga de estrecho margen terapéutico y por lo tanto clasificada por la Autoridad Sanitaria como de Alto Riesgo Sanitario ⁶. Además se tuvo en cuenta un trabajo anterior ⁷ donde se determinaba la equivalencia farmacéutica de comprimidos de CBZ, pero que, dado el tiempo transcurrido y la incorporación de nuevas marcas, debía ser actualizado.

La CBZ, un iminoestilbeno relacionado químicamente con los antidepresivos tricíclicos del tipo de la imipramina, se utiliza como antiépiléptico, analgésico y antimaníaco, siendo muy eficaz frente a las convulsiones tónico-clónicas generalizadas y crisis parciales, pero no frente a ausencias típicas, mioclonías y convulsiones febriles ⁸.

Debido a que la humedad afecta la estabili-

dad de la droga por formación de cristales de la forma dihidrato, que producen el endurecimiento de los comprimidos y por lo tanto disminuye la velocidad de disolución de los mismos y consecuentemente su biodisponibilidad (biocaducidad), se deberán almacenar en recipientes herméticos a temperatura por debajo de 40 °C, preferentemente entre 15 y 30 °C ⁹. Esta será una información relevante que deberán suministrar todos los productos que contengan CBZ, para que los pacientes preserven las características señaladas durante el almacenamiento en sus domicilios.

MATERIALES Y MÉTODOS

Sustancia de Referencia

CBZ (Figura 1) patrón de trabajo, de pureza 98,1% Sobre Droga Tal Cual (SDTC), origen: Laboratorio de Control de Calidad del Colegio de Farmacéuticos de la Provincia de Buenos Aires.

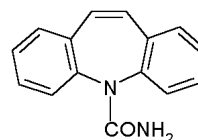


Figura 1. Fórmula estructural de la Carbamacepina.

Reactivos

Etanol 96%, preparado según Farmacopea Argentina 7^a Edición ¹⁰, a partir de Alcohol Etilico Absoluto p.a. (Dorwil, Argentina). Lauril Sulfato de Sodio p.a. (Anedra, Argentina)

Muestras

De la información obtenida a través de las Bases de Datos del registro de aprobaciones de especialidades medicinales de ANMAT ¹¹, del Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires ¹² y de vademécums de uso habitual, se listaron todos los productos conteniendo CBZ 200 mg comprimidos, aprobados para su comercialización. Las muestras se adquirieron en farmacias oficiales y hospitalarias, entre diciembre 2002-marzo 2003. Se analizaron comprimidos de trece marcas, todas ellas dentro de su período de validez, a las que se designó con letras A, B, C, etc.

Los resultados obtenidos fueron informados al Ministerio de Salud (Informe de la Beca Carrillo-Oñativia), donde constan los nombres de los laboratorios y números de lote de los comprimidos analizados

Método Analítico

Para cuantificar la droga en los diferentes ensayos se utilizó el método analítico de absorción al ultravioleta, a 285 nm, en medio de etanol al 96%, codificado en la Farmacopea Británica (BP) ¹³ con modificaciones operativas.

La determinación espectrofotométrica se realizó en un espectrofotómetro UV-Visible Shimadzu 1603, cuyas pruebas de calibración se realizaron de acuerdo al procedimiento establecido en la BP ¹⁴.

Validación del Método analítico

Se determinaron los siguientes parámetros de validación: linealidad, sensibilidad, precisión y selectividad, siguiendo lineamientos de USP ¹⁵.

Para evaluar linealidad se construyó una curva de calibración en un rango de concentraciones de 4-15 µg/mL. La sensibilidad fue evaluada por el valor de la pendiente de la curva de calibración.

La precisión del sistema se calculó como el coeficiente de variación (CV) de seis lecturas de la absorbancia a 285 nm y a dos niveles de concentración, de la sustancia de referencia disuelta en etanol 96% .

Debido a la falta de información sobre los excipientes de todos los productos en estudio, se decidió evaluar la precisión del método usando el producto establecido como referencia oficial para los estudios de Bioequivalencia ¹⁶.

La selectividad se determinó para cada producto mediante el método que relaciona la señal, en nuestro caso absorbancia, a dos longitudes de onda (240 y 285 nm), tanto para una solución de la sustancia de referencia como para una solución de la muestra.

Preparación de la muestra

Se pesaron y pulverizaron 10 comprimidos. Del polvo obtenido se pesó una cantidad equivalente a 60 mg de CBZ, se disolvió en 25 mL de etanol 96% y se calentó a reflujo durante 3 min. Luego se agitó magnéticamente durante 10 min y se transfirió la solución a un matraz aforado de 100 mL, completando a volumen con etanol 96%. Se centrifugó una porción adecuada durante 5 min a 2500 rpm y se diluyó 1 mL del sobrenadante a 50 mL con etanol 96%, se midió la absorbancia de la solución resultante a 285 nm. El procedimiento se realizó por triplicado.

Ensayos de Control de Calidad

Se realizaron los siguientes ensayos para establecer equivalencia farmacéutica: evaluación de rótulos y prospectos, descripción de los com-

primidos, identidad del principio activo, contenido de principio activo, contenido de agua, uniformidad de unidades de dosificación, ensayo de disolución y perfiles de disolución.

Para identificar el principio activo se utilizó la espectroscopia derivativa, comparando los espectros de la derivada primera de CBZ patrón y de cada una de las muestras ensayadas.

Para cuantificar CBZ en cada producto se utilizó el método analítico descrito. Las especificaciones respecto al contenido son: 95 a 105% de la cantidad declarada como CBZ (BP) y 92 a 108% (USP)

Se determinó el contenido de agua, mediante el método de pérdida por secado en estufa a 120 °C, durante 2 h, sobre una muestra de alrededor de 1,5 g, según especificaciones de USP23 la muestra no debe perder más del 5% de su peso.

La uniformidad de unidades de dosificación se realizó siguiendo las especificaciones de USP23, en su Capítulo <905> utilizando el ensayo de Uniformidad de Peso ó de Uniformidad de Contenido, según corresponda. Los requisitos para que estos ensayos se cumplan son que la cantidad de CBZ en cada uno de los comprimidos ensayados (n=10) deberá encontrarse en el rango de 85-115% del valor declarado y el CV ser menor ó igual a 6%.

Para el ensayo de disolución se siguieron los lineamientos de USP23, utilizando 900 ml de agua conteniendo 1% de lauril sulfato de sodio como medio de disolución, aparato 2 (paletas), 75 rpm y muestreando a los 60 min, debiéndose disolver no menos del 75% del valor declarado de CBZ (Q₆₀). Además se siguió USP25, al solo efecto de evaluar el comportamiento de los productos frente a las nuevas especificaciones (vigentes en USA desde 1998) que indican, para el Test 2, que a los 15 min debe disolverse entre el 45 y 75% de la cantidad declarada de CBZ (Q₁₅) y a los 60 min no menos del 75% (Q₆₀) y para el Test 3 entre 60 y 85% a los 15 min (Q₁₅) y no menos del 75% a los 60 min (Q₆₀). Se utilizó un equipo de disolución Sotax AT7 (Sotax AG, Basel, Suiza).

El perfil de disolución se realizó en las mismas condiciones que el ensayo de disolución, retirándose alícuotas de 10 ml con reposición de medio fresco a igual temperatura, a los 15, 30, 45, 60, 90 y 120 min.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El método analítico utilizado presentó una respuesta lineal evaluada a través de la curva de

calibración obtenida con cinco niveles de concentración de CBZ patrón, en solución de etanol 96%: 4,28; 5,91; 9,18; 11,82 y 15,30 µg/mL. El intercepto con el eje de ordenadas fue de 0,0151 con un intervalo de confianza para un 95% de probabilidad de $\pm 0,018$ y la pendiente 0,05 con un intervalo de $\pm 0,0017$. El coeficiente de determinación, r^2 fue de 0,9984. Para confirmar los resultados de la regresión se realizó un Análisis de Residuales, siendo la sumatoria de los mismos de 1×10^{-9} . Con la misma finalidad se realizó el Análisis del Factor Respuesta, es decir de la relación entre la señal, absorbancia, y la concentración, que en función de la misma se man-

tuvo constante a lo largo del rango de concentración de trabajo.

La precisión del sistema, expresada como CV % ($n=6$) fue de 0,22% para la concentración de 9,18 µg/mL y de 0,07% para 11,82 µg/mL, mientras que la precisión del método para seis réplicas de la muestra fue de 0,18%.

Con respecto a la determinación de la selectividad, los resultados obtenidos, al relacionar las absorbancias a las dos longitudes de onda utilizadas (240 y 285 nm), no muestran diferencias significativas por lo cual consideramos que no existen sustancias extrañas que interfieran con la absorbancia de la CBZ y por lo tanto el

Muestra	Descripción de los comprimidos	Condiciones de almacenamiento ⁽¹⁾
A	No recubiertos, blancos, redondos, bicóncavos, sin ranurar.	Mantener a temperatura ambiente controlada, entre 15 y 30°C, al abrigo de la luz
B	No recubiertos, blancos, biotogonales, biplanos, de bordes fascetados, unirranurados.	Caja: NO ESPECIFICA. Prospecto: Conservar en lugar fresco.
C	No recubiertos, blancos, redondos, biplanos, unirranurados.	Caja: Conservar a temperatura ambiente entre 5° y 28 °C. Prospecto: Conservar en lugar seco y fresco al abrigo de la incidencia de la luz.
D	No recubiertos, blancos, redondos, biplanos, unirranurados, de bordes fascetados.	Mantener a temperatura controlada entre 15° y 30 °C al abrigo de la luz y la humedad.
E	No recubiertos, blancos, redondos, bicóncavos, ranura en forma de cuña, con el logo en bajo relieve en su reverso.	Conservar al abrigo del calor (no superior a 30 °C) y de la humedad excesiva.
F	No recubiertos, blancos, redondos, biplanos, unirranurados, con inscripción en bajo relieve en el reverso.	Conservar en lugar seco y fresco a temperatura no superior a 30 °C.
G	No recubiertos, celestes, ligeramente moteados, redondos, biplanos, unirranurados.	Mantener el envase bien cerrado, en sitio fresco y oscuro.
H	No recubiertos, blancos, redondos, biplanos, unirranurados, de bordes facetados, con inscripciones en bajo relieve en ambas caras.	Proteger de la humedad y mantener por debajo de 25 °C.
I	No recubiertos, blancos, redondos, bicóncavos, unirranurados, con inscripción en bajo relieve en el reverso.	Conservar a temperatura ambiente entre 15° y 30 °C.
J	No recubiertos, blancos, redondos, bicóncavos, unirranurados.	NO ESPECIFICA.
K	No recubiertos, blancos, redondos, bicóncavos, unirranurados.	Mantener el envase bien cerrado en sitio fresco y oscuro.
L	No recubiertos, blancos, redondos, bicóncavos, unirranurados, con inscripción en bajo relieve en el reverso.	Caja: proteger del calor, de la luz directa y la humedad excesiva. Mantengase entre 15° y 30 °C. Prospecto: debe ser mantenida por debajo de 40 °C (104 °F) preferiblemente entre 15° y 30 °C (59° y 86°F) protegido de la luz y la humedad excesiva.
M	No recubiertos, blancos, redondos, bicóncavos, unirranurados.	En su envase original a temperatura menor a 30 °C.

Tabla 1. Descripción de los comprimidos e información sobre las condiciones de almacenamiento de los productos. ⁽¹⁾ Salvo indicación, las recomendaciones indicadas son iguales en el envase secundario (caja) como en el prospecto.

método es selectivo respecto a los excipientes e impurezas que pudieran estar presentes, para cada producto analizado.

El estudio comparativo de la información contenida en rótulos (envase primario y secundario) y prospectos de todos los productos, se realizó en base a las indicaciones de la OMS que considera que el concepto de intercambiabilidad es aplicable no solo 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 ⁴, como es el caso de la CBZ. Los resultados de este análisis, así como la descripción visual del aspecto de los comprimidos, figuran en la Tabla 1.

Podemos observar que no existe un criterio común para indicar la temperatura a la cual se debe conservar el producto, ya que algunas marcas indican entre 15-30 °C (A, D, I y L) mientras otras aconsejan conservar los comprimidos a temperatura no superior a 30 °C (E, F y M), entre 5-28 °C (C), por debajo de 25 °C (H), en sitio fresco (B, G y K), mientras que el producto J no especifica ninguna condición de conservación. Respecto a las recomendaciones sobre la protección de la humedad, solamente los productos C, D, E, F, H y L lo aclaran expresamente. Los productos G y K indican “conservar el envase bien cerrado”, lo que podría no ser

correctamente interpretado por el paciente, mientras que A, B, I, J y M no dan ningún tipo de recomendación respecto a este importante factor que afecta la estabilidad de la CBZ. Tampoco existe un criterio único para indicar como proteger a la CBZ de la luz. Consideramos que la indicación correcta debería ser “entre 15-30 °C, protegido de la humedad y de la luz”, lo cual no crearía incertidumbre, ni en los farmacéuticos dispensadores ni en los pacientes, respecto de cómo almacenar el producto.

Los resultados obtenidos del ensayo de identidad, luego de superponer los espectros de la derivada primera de una solución en etanol 96% de la sustancia de referencia y de una solución de la muestra, nos indican que todos los productos cumplen con este ensayo.

En la Tabla 2 figuran los resultados obtenidos luego de determinar el contenido de CBZ, de agua y el ensayo de uniformidad de unidades de dosificación, para cada producto, todos cumplen con los ensayos mencionados.

En la Tabla 3 se observan los resultados del ensayo de disolución, discriminándolos según las especificaciones de USP23 y de los test 2 y 3 de USP25 para el nivel L₁. La Figura 2 muestra los perfiles de disolución para todos los productos estudiados. Se puede apreciar que dos productos (C y G) no cumplen según USP 23 en la etapa S₁, pero sí lo hacen en la etapa S₂, no

Muestra	Contenido de CBZ (%SVD± CV) (1) (n=3)	Contenido de Agua (%)	Uniformidad de Unidades de Dosificación	
			Rango (%SVD)	CV (2)
A	98,7 ± 0,83 ^a	2,0 ^b	96,3 - 101,1 (*) ^c	1,5
B	105,1 ± 1,32	1,9	102,0 - 112,0 (*)	2,8
C	97,9 ± 1,03	2,5	96,0 - 105,5 (**)	2,9
D	97,0 ± 0,42	2,6	91,7 - 100,1 (*)	2,3
E	100,2 ± 0,65	1,4	97,7 - 102,4 (*)	1,3
F	93,7 ± 0,62	2,4	93,9 - 96,5 (*)	0,9
G	97,3 ± 0,86	3,6	97,6 - 105,5 (**)	2,5
H	98,6 ± 0,17	1,4	95,8 - 101,2 (*)	1,6
I	97,6 ± 0,83	2,5	95,8 - 100,8 (*)	1,5
J	98,2 ± 1,04	2,4	96,7 - 99,1 (*)	0,7
K	101,5 ± 0,76	4,5	104,6 - 115,0 (**)	3,2
L	104,1 ± 1,36	2,9	101,6 - 106,2 (*)	1,3
M	98,7 ± 0,98	3,4	97,8 - 99,2 (*)	0,5

Tabla 2. Resultados del contenido de CBZ, de agua y del ensayo de uniformidad de unidades de dosificación. (1) Porcentaje sobre valor declarado ± coeficiente de variación. (*) Ensayo de Uniformidad de Peso. (**) Ensayo de Uniformidad de Contenido. (2) CV del valor medio para n=10; Especificaciones: ^a 95% - 105% SVD (BP) 92% -108% SVD (USP); ^b no más de 5%; ^c 85%-115% SVD y CV ≤ 6%.

Muestra	USP 23 ^a		USP 25 (Nivel L ₁)	
	Etapa S ₁	Etapa S ₂	Test 2 ^b	Test 3 ^c
A	Cumple	-	Cumple	Cumple
B	Cumple	-	No Cumple	No Cumple
C	No Cumple	Cumple	No Cumple	No Cumple
D	Cumple	-	No Cumple	No Cumple
E	Cumple	-	Cumple	Cumple
F	Cumple	-	Cumple	Cumple
G	No Cumple	Cumple	No Cumple	No Cumple
H	Cumple	-	Cumple	Cumple
I	Cumple	-	No Cumple	No Cumple
J	Cumple	-	No Cumple	Cumple
K	Cumple	-	Cumple	Cumple
L	Cumple	-	Cumple	Cumple
M	Cumple	-	Cumple	No Cumple

Tabla 3. Resultados del ensayo de disolución. Especificaciones: ^a (Q₆₀) no menos del 75% SVD; ^b (Q₁₅) entre 45 y 75% SVD y (Q₆₀) no menos del 75% ; ^c (Q₁₅) entre 60 y 85% y (Q₆₀) no menos del 75%.

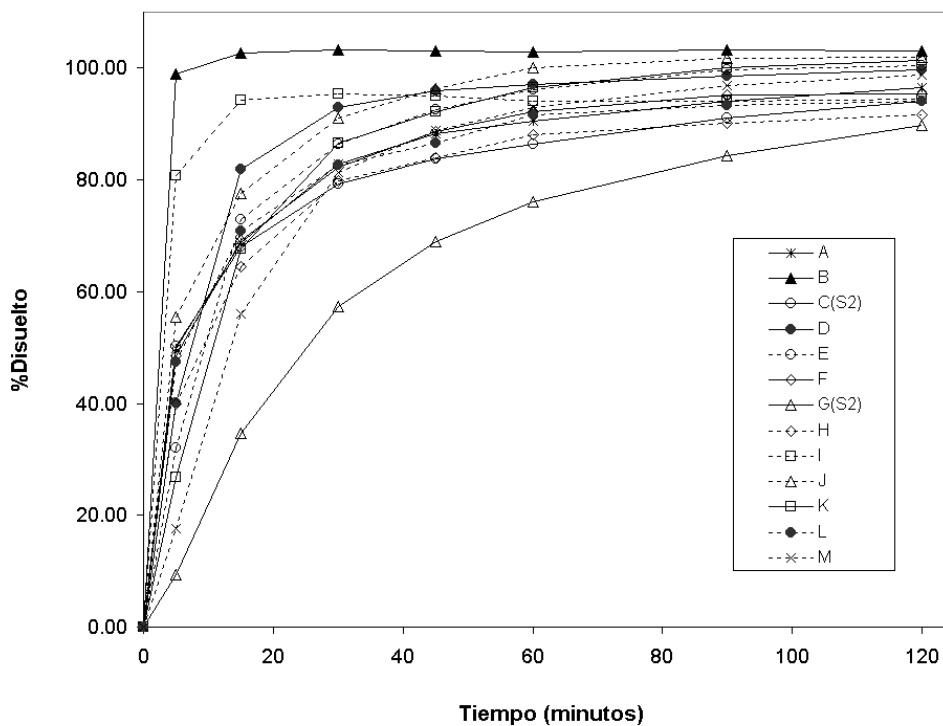


Figura 2. Perfiles de Disolución de los productos analizados.

obstante el producto G presenta un perfil marcadamente mas bajo que los restantes lo cual nos estaria indicando que se disuelve con una velocidad significativamente menor. Respecto de los resultados obtenidos con los test 2 y 3 de USP 25 (nivel L₁) la mayoría de los productos que no cumplen lo hacen por exceso de CBZ disuelta a los 15 min, lo cual, observando los

perfiles de disolución (Figura 2), se traduce en una velocidad de disolución mayor para los productos B, D, I, y J. Los perfiles de disolución ponen en evidencia la importancia de evaluar el impacto de estas diferencias en la velocidad de liberación de la droga en algunos productos, sobre su comportamiento *in vivo*, fundamentalmente teniendo en cuenta que la CBZ es una

droga de estrecho margen terapéutico e inductora de su propio metabolismo.

CONCLUSIONES

En función de los resultados obtenidos se concluyó que todas las especialidades medicinales conteniendo Carbamacepina 200 mg, en su forma farmacéutica comprimidos, existentes en el mercado argentino a la fecha del presente estudio, son equivalentes farmacéuticos con respecto a los ensayos de calidad realizados, aunque no todas presentan la misma velocidad de disolución. Con respecto a la información contenida en rótulos y prospectos, sobre las condicio-

nes de almacenamiento, se concluyó que los productos identificados como A, B, I, J y M no son equivalentes al resto. Esta información es de suma importancia para la CBZ ya que es determinante en términos de su biocaducidad, por lo cual sería deseable lograr una unificación de criterios en este sentido.

Agradecimientos. María V. Piersante es Becaria del Ministerio de Salud, Beca "Ramón Carrillo-Arturo Oñativia" y María C. Escalles es Becaria de Iniciación del Colegio de Farmacéuticos de la Provincia de Buenos Aires.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Resolución Ministerial 326/2002 (Boletín Oficial de la Nación 7/07/02) y Ley 25.649 (Boletín Oficial de la Nación 19/09/02), Ministerio de Salud de la República Argentina.
2. Ley 11.405, Ley de Medicamentos de la Provincia de Buenos Aires, Argentina.
3. Ley 12.895, Modificación de la ley 11-405 (Boletín Oficial de la Prov. de Buenos Aires 26/06/02)
4. World Health Organization (1997) Quality Assurance of Pharmaceuticals. "Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability". Ginebra.
5. Boletín para Profesionales-ANMAT- (2002) Vol. X (nos. 3-4).
6. Disposición ANMAT 3185 (1999).
7. Viñas, M.A., E. Quiroga & D. Klena (2000) *Acta Farm. Bonaerense* **19**: 59-63
8. Florez J. (1997) *Farmacología Humana* (3ª, ed.) MASSON S.A., Barcelona, España pág. 493
9. Wang J. T., G.K. Shiu, T. Ong-Chen, C.T. Viswanathan & J. P. Skelly (1993) *J. Pharm. Sci.* **83**: 1002-5.
10. Farmacopea Argentina 7ª Edición (2003) pág. 994
11. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) <<http://www.anmat.gov.ar>> [en línea] [Consulta: 3 dic. 2002].
12. Departamento de Inscripción de Productos de Consumo-LCSP. Ministerio de Salud de la Pcia. de Bs. As., La Plata.
13. British Pharmacopeia (1998) "Formulated Preparations: Specific Monographs-Carbamazepine Tablets" vol. 2
14. British Pharmacopeia (1998) "Appendix IIB: Ultra-violet and Visible spectrophotometry", pág. 5096
15. USP23/NF18 (1995) "Validation of Compendial Methods" págs. 1982-4
16. Disposición ANMAT 2807 (2002)