

Perfiles de disolución de cinco medicamentos de fluconazol 150 mg cápsulas

Carla Del Carpio-Jimenez

delcarpiojc_daqf@unsaac.edu.pe

R. Giancarlo Gutierrez-Chavez

roger.gutierrezch@unsaac.edu.pe

Paul Cristhian Duran Arancibia

paul.duran@unsaac.edu.pe

Universidad Nacional de San Antonio Abad del Cusco
Cusco - Perú

RESUMEN

El fluconazol es un medicamento antifúngico del grupo de los derivados triazólicos sintéticos, indicado principalmente en candidemia y candidiasis diseminada, candidiasis orofaríngea, esofágica y vulvovaginal, presenta buena biodisponibilidad y baja toxicidad. El estudio comparó los perfiles de disolución de los 5 productos de fluconazol 150 mg más comercializados en la ciudad del Cusco. Se realizaron ensayos de disolución, identificación, valoración y perfiles de disolución según la metodología descrita en la Farmacopea Brasileña 5ª edición. Los medicamentos analizados cumplieron con las pruebas de identificación espectrofotométrica, reconocimiento del átomo de flúor y ensayos de disolución. Finalmente, la comparación de los perfiles de disolución demostró una diferencia significativa ($p < 0.05$), no logrando evidenciarse similitud entre los perfiles de disolución.

Palabras clave: fluconazol; farmacopea; disolución; espectrofotometría uv-vis.

Dissolution profiles of five drugs of fluconazol 150 mg capsules

ABSTRACT

Fluconazole is an antifungal drug that belongs to the group of synthetic triazole derivatives, is indicated for the treatment of candidemia and disseminated candidiasis, as well as oropharyngeal, esophageal, and vulvovaginal candidiasis, presents good bioavailability and low toxicity. The study compared the dissolution profiles of the 5 most marketed fluconazole 150 mg products in the city of Cusco. Dissolution, identification, titration, and dissolution profile tests were performed according to the methodology described in the Brazilian Pharmacopoeia 5th edition. The drugs analyzed complied with spectrophotometric identification, fluorine atom recognition and dissolution tests. Finally, the comparison of dissolution profiles showed a significant difference ($p < 0.05$), no similarity between dissolution profiles was found.

Keywords : fluconazole, pharmacopeia, dissolution, uv-vis spectrophotometry.

Artículo recibido: 02 Setiembre. 2021

Aceptado para publicación: 30 Setiembre. 2021

Correspondencia: delcarpiojc_daqf@unsaac.edu.pe

Conflictos de Interés: Ninguna que declarar

1. INTRODUCCIÓN

La absorción de un medicamento administrado por vía oral y por ende su respuesta clínica dependen en gran magnitud de su disolución (Amidon, Lennernäs, Shah y Crison, 1995) en ese sentido algunas entidades internacionales como la FDA (Food and Drug Administration) y la EMA (European Medicines Agency) han establecido que, el comportamiento *in vivo* de un medicamento puede predecirse utilizando modelos *in vitro*, siempre y cuando la disolución sea el paso limitante para su absorción, por lo que el perfil de disolución *in vitro* se emplea para sustituir los estudios de bioequivalencia (Jung, De Anda, Rubio y Mayet, 2012). evitando la realización de ensayos *in vivo* en humanos. Para comparar los perfiles de disolución de formas sólidas se suele emplear el método de modelo independiente calculando el factor de similitud, f_2 , propuesto por Moore y Flanner, (1996) el cual ha sido aceptado como un parámetro válido para establecer la similitud de dos medicamentos en términos de sus perfiles de disolución. (Graffner, 2006) El fluconazol es muy usado como agente antifúngico, tiene buena biodisponibilidad y baja toxicidad, se utiliza para el tratamiento de diversas infecciones causadas por *Candida*, pertenece a la Clase I del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica y se encuentra en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) del Perú. (Ministerio de Salud, 2019) La Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) cuenta con alrededor de 129 registros sanitarios para productos de fluconazol cápsulas 150 mg, (Ministerio de Salud, 2018) lo que representa muchas posibilidades de elección para el paciente que debe elegir entre un producto u otro hasta 390 veces más caro, debido a que en el mercado peruano existen productos con costos que van desde S/. 0.10 hasta S/. 39.50 soles por cápsula. (Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, 2021)

Teniendo en cuenta que, el fluconazol es un fármaco con alta permeabilidad intestinal (factor de absorción $\geq 85\%$ en humanos) y alta solubilidad acuosa y, con un amplio rango terapéutico, se asume que se le puede considerar en la categoría de medicamentos que no necesitan estudios de biodisponibilidad relativa / bioequivalencia para su comercialización, debiendo demostrar únicamente su alta solubilidad en función al medicamento de referencia. Asimismo, algunos estudios han demostrado que las variaciones en la formulación o la técnica de fabricación pueden generar diferencias

sustanciales en la absorción y, en consecuencia, en la respuesta terapéutica, estos cambios pueden ser monitoreados *in vitro* por el perfil de disolución. (Ginski y Polli, 1999)

En el mercado farmacéutico cusqueño existen numerosas opciones de compra de productos de fluconazol cápsulas, por lo que el estudio del perfil de disolución de estos productos se vuelve aún más relevante, por ello se plantea el presente estudio cuyo objetivo es evaluar 5 productos de fluconazol de 150 mg cápsulas y el de referencia, todos ellos existentes en el mercado cusqueño, respecto a sus perfiles de disolución y poder establecer la similitud entre ellos.

2. ESTRATEGIAS METODOLÓGICAS O MATERIALES Y MÉTODOS

Se llevaron a cabo ensayos de identificación, valoración, ensayo de disolución y perfiles de disolución de los cinco medicamentos de fluconazol 150 mg cápsulas más comercializados en la ciudad del Cusco, codificados con las letras mayúsculas A, C, D, E y F y el medicamento de referencia fue codificado como B, se siguieron los métodos recomendados por la Farmacopea Brasileña 5ª, edición. (Farmacopea Brasileira, 2010)

Identificación

Se realizó la identificación por espectrofotometría y reconocimiento del átomo de flúor, como se detalla a continuación:

- **Espectrofotometría en la región ultravioleta:** Se colocó el equivalente a 0,1 g de fluconazol polvo a un balón de 100 mL, se añadió 70 mL de ácido clorhídrico 0,1 M, llevándolo al ultrasonido por 10 minutos, se completó el volumen, se homogenizó y filtró. Se diluyó con ácido clorhídrico 0,1 M hasta concentración de 0.02% (p/v). Se realizó un barrido en el espectrofotómetro de 200 a 400 nm, la absorbancia máxima se apreció a 261 nm, similar a la del estándar. (Farmacopea de los EE. UU, 2000)
- **El reconocimiento del átomo de flúor (Test de Keller):** Se pesaron 50 mg de fluconazol, se añadió 3 mL de cloruro férrico al 1% (p/v) en ácido acético glacial, luego se agitó añadiéndose ácido sulfúrico cuidadosamente por las paredes del tubo. La coloración que se desarrolló fue anaranjada – amarilla. (Farmacopea Brasileira, 2010)

Valoración

Se pesó el contenido de 20 cápsulas, transfiriéndose el equivalente a 100 mg de Fluconazol a un matraz de 100 mL, se añadió 70 mL de ácido clorhídrico 0,1 M, dejándose en ultrasonido durante 10 minutos, se aforó, homogenizó y filtró. Se tomó 10

mL de esta solución y se diluyó con ácido clorhídrico 0,1 M en un matraz de 50 mL hasta alcanzar una concentración de 0,02% (p/v). Para el estándar, se pesó 0,1 g y se diluyó hasta alcanzar una concentración de 0,02% (p/v). Se midió en el espectrofotómetro a 261 nm, usando como blanco ácido clorhídrico 0,1 M. Se calculó la cantidad de fluconazol usando la siguiente ecuación: (Farmacopea Brasileira, 2010)

$$mg \text{ (Fluconazol / cápsula)} = \frac{Am \times Cst \times P.P \times FD}{Ast \times p.m}$$

Donde:

Am = Absorbancia de la muestra

Cst = Concentración del estándar

P.P. = Peso promedio (fluconazol en cápsulas)

FD = Factor de dilución

Ast = Absorbancia del estándar

p.m. = Peso de la muestra

Ensayo de disolución

Se realizó usando 6 unidades de cada uno de los productos de fluconazol 150 mg, en un equipo de disolución Electrolab Dissolution Tester utilizando el aparato 1 (cestas), con agitación de 100 rpm, y como medio de disolución 900 mL de ácido clorhídrico 0,1 M a $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$. A los 30 minutos se tomó una alícuota de cada vaso, se filtró usando un filtro PVDF de $0,45 \mu\text{m}$ y se realizó la cuantificación en un espectrofotómetro PG Instrument T-80+ UV/Vis, a 261 nm, se usó una curva de calibración elaborada usando el estándar disuelto ($R^2=0,998$), no menos del 80 % de lo declarado se debe disolver en 30 minutos (Farmacopea Brasileira, 2010)

Determinación de los perfiles de disolución

Los perfiles de disolución se establecieron usando las condiciones experimentales anteriores, las muestras se obtuvieron a los 5, 10, 15, 20, 25 y 30 minutos. Se construyeron curvas de concentración vs tiempo para cada producto, se calcularon el factor de similitud (f_2), factor de diferencia (f_1), eficiencia de disolución (EF (%)) y tiempo medio de disolución (TMD), calculando además la correlación lineal entre el porcentaje de eficiencia de disolución y el costo de cada producto.

El factor de diferencia se calculó usando la siguiente ecuación:

$$f1 = \frac{\sum_{t=1}^n |R_t - T_t|}{\sum_{t=1}^n R_t} \cdot 100$$

El factor de similitud se calculó usando la siguiente ecuación (Moore y Flanner, 1996):

$$f2 = 50 \cdot \log \left[\left(1 + \frac{\sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2}{n} \right)^{-0.5} \cdot 100 \right]$$

Donde:

R_t = tasa de disolución del producto de referencia en el tiempo "t".

T_t = tasa de disolución del producto de prueba en el tiempo t.

En tanto que, el porcentaje de eficiencia de disolución se calculó usando la siguiente ecuación ⁽¹⁵⁾:

$$EF(\%) = \frac{AUC_0^T}{Q_{100} \cdot T} \cdot 100$$

Donde:

AUC_0^T = área bajo la curva.

$Q_{\infty} \cdot T$ = Área total del rectángulo formado por la cantidad máxima disuelta y el último punto experimental (tiempo T).

T = tiempo total.

El tiempo medio de disolución (TMD) se calculó usando la siguiente ecuación:

$$TMD = \frac{\sum_{i=1}^n (t_i \cdot \Delta Q_i)}{Q_{\infty}}$$

Donde:

t_i = Tiempo intermedio de cada intervalo.

ΔQ_i = Incremento de la cantidad disuelta de principio activo.

Q_{∞} = Cantidad máxima disuelta de principio activo.

Análisis de datos

Los resultados se analizaron usando la varianza de un factor (ANOVA). Se consideraron significativos los valores de $p < 0,05$.

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La Tabla 1 muestra los resultados de las pruebas de identificación, valoración y disolución de los productos estudiados. En todos los casos el ensayo de identificación estuvo

conforme, en cuanto al ensayo de valoración con excepción del producto E, en el cual se obtuvo un 88,30%, que está fuera del rango establecido por la farmacopea brasileña 5ta. edición, los demás productos cumplieron satisfactoriamente presentando valores entre 90 y 110%.

El ensayo de disolución se cumplió en todos los casos, ya que, no menos del 80% de lo declarado se disolvió en 30 minutos, siendo los productos B (98%) y D (85%) los que obtuvieron los porcentajes más alto y bajo, respectivamente.

Tabla 1

Resultados de identificación, valoración y disolución de cápsulas de fluconazol 150 mg

Ensayos	Especificaciones	A	B	C	D	E	F
Identificación	<i>Espectrofotometría en la región ultravioleta</i> Máximo de absorbancia a 261 nm igual al del estándar	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
	<i>Reconocimiento del átomo de flúor (Prueba de Keller)</i> Coloración amarillo-anaranjada	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Valoración	<i>Espectrofotométrica</i> Entre 90 y 110 % de la cantidad declarada en la etiqueta.	101.59 %	94.06 %	103.58 %	90.56 %	88.30 %	93.49 %
	<i>Microbiológica</i> Entre 90 y 110 % de la cantidad declarada en la etiqueta.	100.37 %	101.27 %	100.61 %	100.17 %	100.26 %	112.39 %
Ensayo de disolución	No menos del 80 % de lo declarado se debe disolver en 30 minutos.	93 %	98 %	93 %	85 %	88 %	88 %

En la Tabla 2 se presentan los porcentajes de eficiencia de disolución y el factor de similitud (f_2) de los productos evaluados. El factor de similitud (f_2) calculado en cada caso muestra que, ninguno de los productos cumple con el criterio de f_2 mayor a 50.

Tabla 2

Resultados del área bajo la curva (AUC), % de eficiencia de disolución, tiempo medio de disolución y factor de diferencia (f_1) y factor de similitud (f_2)

Producto	AUC	% de eficiencia de disolución EF%	Tiempo medio de disolución TMD	f1	f2
A	2898.75	69.27	9.22	15	47,18
B*	2520.00	57.14	12.82	--	--
C	3101.25	74.10	7.77	22	40
D	3266.25	85.39	4.38	33	28
E	2940.00	74.24	7.73	18	36
F	3255.00	82.20	5.34	30	30

En la Figura 1 se muestran los perfiles de disolución, se observa que a los 15 minutos hubo una liberación mayor al 50% del principio activo y más del 75 % a los 20 minutos, aunque existen diferencias marcadas de disolución a los 10, 15 y 20 minutos entre los productos evaluados. El análisis de varianza demostró que existen diferencias estadísticamente significativas entre los perfiles de disolución de los productos evaluados ($p < 0,05$). La diferencia más marcada se obtuvo con el producto D, pues, aunque éste tuvo una disolución de 65% en el minuto 5, sólo llegó a 85% en el minuto 30; en cambio, el producto de referencia B tuvo 9% de disolución en el minuto 5 llegando a 98% en el minuto 30, lo que puede explicarse por la diferencia en la calidad de la materia prima, la cantidad y tipo de excipientes o el tipo de proceso de manufactura. En cuanto a los productos A y C, los perfiles de disolución son más parecidos al producto de referencia, puesto que a los 5 minutos tienen 16 y 30% de disolución respectivamente, llegando a 93% a los 30 minutos.

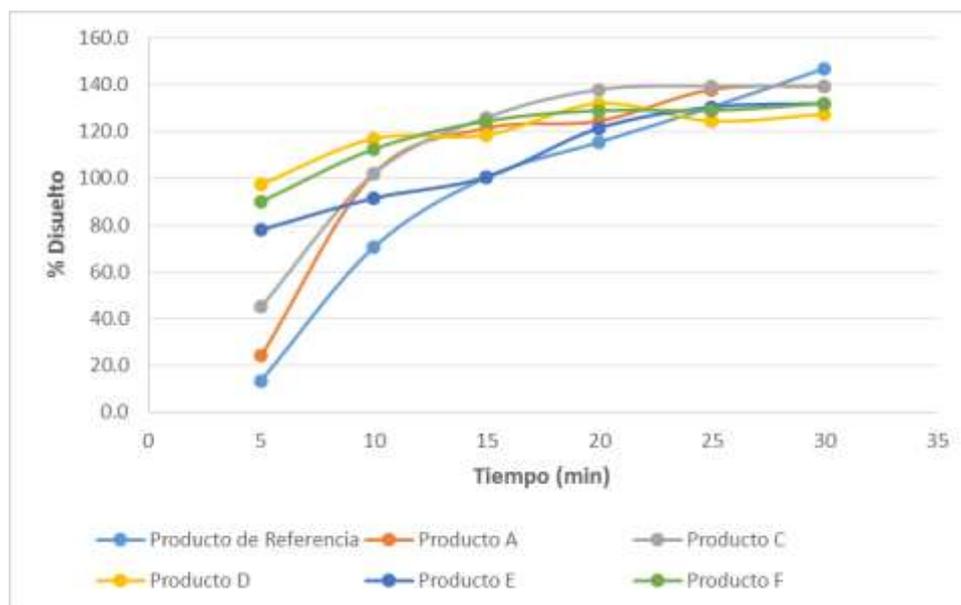


Figura 1. Perfiles de disolución de cápsulas de fluconazol, existen diferencias significativas entre los perfiles de disolución, $p < 0,05$.

En los perfiles de disolución, si la disolución de la referencia se considera rápida, la droga de prueba también debería ser rápida. El valor del factor de similitud calculado debe estar entre 50 y 100. Por otro lado, los perfiles que se consideran diferentes presentan un factor de diferencia superior a 15. (Mahle, 2012)

La evaluación de la disolución de medicamentos ha suscitado gran interés en las últimas décadas, especialmente por su aplicación al estudio de medicamentos sólidos, pues con ciertas excepciones, los principios activos deben disolverse antes de ser absorbidos. (Khan, 1975)

La prueba de disolución es la prueba fisicoquímica más utilizada en la evaluación de la calidad de los medicamentos y para establecer la correlación *in vitro-in vivo*. Asimismo, durante el desarrollo y formulación de medicamentos, se utiliza para seleccionar la composición óptima, establecer la estabilidad y controlar los parámetros fisicoquímicos necesarios en el proceso tecnológico, y en el control de calidad para verificar la reproducibilidad de la liberación *in vitro* de los lotes lanzados al mercado farmacéutico. (Malii y Vislouh, 2018)

La prueba de disolución permite establecer la cantidad de principio activo disuelto en el medio de disolución utilizado, el resultado se expresa en porcentaje y demuestra si el producto cumple con los requisitos contenidos en la monografía correspondiente. Es una prueba física que prevé la liberación de un fármaco de una forma farmacéutica en

condiciones establecidas de velocidad de agitación, cantidad del medio de disolución y el tiempo correcto. Es un proceso controlado por la afinidad entre el principio activo sólido y el disolvente, y por el modo en que la forma farmacéutica lo libera.

Amidon et al. (1995) sugieren que los productos que contienen fármacos de alta solubilidad y alta permeabilidad podrían considerarse bioequivalentes, siempre que presenten una disolución del 85% del fármaco en menos de 15 minutos. Sin embargo, la presencia o ausencia de bioequivalencia sólo puede confirmarse tras un estudio *in vivo*, ya que no existe una correlación *in vitro-in vivo* establecida para la liberación de cápsulas duras de liberación convencional que contienen fluconazol.

Los resultados muestran que los cinco productos de fluconazol 150 mg más comercializados en la ciudad del Cusco, tienen marcadas diferencias en cuanto a perfiles de disolución, lo que indicaría que la liberación *in vitro* del fármaco no es homogénea. En cuanto a la disolución, aunque todos cumplen con la especificación de no menos de 80% se disuelve a los 30 minutos, ninguno de ellos obtuvo un f_2 mayor a 50. Aunque queda claro que, se debe realizar la evaluación en otros medios de disolución fisiológicos para tener la seguridad de que los productos analizados son intercambiables. (Fretes, Vázquez y Lugo, 2016)

En el estudio realizado por Grande et al., (2019) se evaluaron 4 productos de fluconazol de 150 mg comercializados en el mercado peruano, ninguno presentó perfiles de disolución similares al producto de referencia.

En otro estudio realizado en el Ecuador por Guerrero en 2013, se evaluaron cuatro productos de fluconazol cápsulas 150 mg, sólo dos fueron equivalentes al medicamento innovador. (Guerrero, 2013)

En el estudio realizado por Porta, Yamamichi y Storpirtis (2002) se concluyó que la disolución de fluconazol en cápsulas sigue una cinética de primer orden y que dos de los tres productos en estudio presentaron una disolución del 85% del fármaco en un tiempo inferior a 30 minutos, en tanto que el otro presentó una disolución del 85% del fármaco en un tiempo igual o menor de 15 minutos.

En el estudio desarrollado por Yamashita (2013), se demostró que, hubo diferencias significativas entre los perfiles de disolución de productos genéricos y similares de cápsulas de fluconazol en el mercado brasileño, por lo que no se pudo verificar la intercambiabilidad entre ellos, estableciendo que existen diferencias en la actividad

terapéutica de los mismos. Así, este estudio plantea la cuestión de la calidad de los medicamentos comercializados como medicamentos genéricos y similares en Brasil, cuestionando su intercambiabilidad real con los productos de referencia, destacando el impacto de esta falta de similitud en la terapéutica y la necesidad urgente de un mayor control y supervisión de la calidad de estos medicamentos por parte de las autoridades competentes.

El fluconazol es uno de los medicamentos de primera línea para el tratamiento y profilaxis de infecciones por *Candida albicans*, especialmente en pacientes con cáncer que reciben citostáticos y en pacientes VIH positivos, por lo que surge la necesidad de asegurar la eficacia terapéutica de este fármaco.

4. CONCLUSIÓN O CONSIDERACIONES FINALES

La prueba de disolución se perfila como una prueba sustituta de pruebas de bioequivalencia *in vivo* para determinadas categorías de medicamentos administrados por vía oral.

Este estudio demostraría que en el mercado cusqueño existen productos que no serían intercambiables con el medicamento de referencia, sugiriendo que existen productos de fluconazol cuya eficacia terapéutica no está garantizada, por lo que, es urgente el desarrollo de estudios de equivalencia terapéutica y/o bioequivalencia que, permitan establecer la intercambiabilidad y guíen la elección adecuada de este medicamento.

AGRADECIMIENTO

Queremos expresar nuestro agradecimiento a la Dra. Yanet Mendoza Muñoz, Dra. Gladys Susana Oblitas Zanabria, Dr. Edward Luque Florez y Mgt. Carla Susan Sánchez Chávez, por el apoyo brindado.

5. LISTA DE REFERENCIAS

Amidon, G.L., Lennernäs, H, Shah, V.P., Crison, J.R. (1995). A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of *in vitro* drug product dissolution and *in vivo* bioavailability. *Pharm Res.* 12(3), 413-20. doi: 10.1023/a:1016212804288

Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. DIGEMID. Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos. Recuperado de <http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/>

Farmacopea Brasileira 5.ed.(2010). Sao Paulo, Brasil: Atheneu.

- Farmacopea de los EE. UU, USP XXIV & NF 19. (2000). Rockville, MD, EE. UU: The United States Pharmacopeial Convention Inc.
- Fretes, S., Vázquez, M., Lugo, G. (2016). Evaluación comparativa entre los perfiles de disolución de comprimidos similares de Lamotrigina de 25mg y el fármaco innovador, comercializados en Paraguay. Mem. Inst. Investig. Cienc. Salud. 14(2),53-60. Doi: 10.18004/Mem.iics/1812-9528/2016.014(02)53-060
- Ginsnski, J.M., Polli, J.E. (1999). Prediction of dissolution-absorption relationships from a dissolution/ Caco-2 system. Int. J. Pharm. 177(1), 117-125 DOI: 10.1016/s0378-5173(98)00330-5
- Graffner, C. (2006). Regulatory aspects of drug dissolution from a European perspective. Eur J Pharm Sci. 29(3), 288 – 293. DOI: 10.1016/j.ejps.2006.05.003
- Grande-Ortiz, M., Taípe-Cadenillas, S., Villodas-Saldaña, C., Rodríguez-Calzado, J., Moreno-Exebio, L. (2019). Equivalencia terapéutica evaluada mediante estudios in vitro de medicamentos multifuentes: Estudio de casos de amoxicilina, doxiciclina y fluconazol en Lima, Perú. Rev Peru Med Exp Salud Pública. 36(1), 74-80. doi:10.17843/rpmesp.2019.361.3912
- Guerrero Segura, F.F. Determinación de la Intercambiabilidad Terapéutica de Cápsulas de Fluconazol Comercializadas en el país en relación con su innovador Diflucan® (tesis de pregrado). Universidad Central del Ecuador, Ecuador. Recuperado de <http://www.dspace.uce.edu.ec/bitstream/25000/1881/1/T-UCE-0008-26.pdf>
- Jung, H., De Anda, G., Rubio, K., Mayet, L. (2012). Comparación de perfiles de disolución: Impacto de los criterios de diferentes agencias regulatorias en el cálculo de f_2 . Rev. Mex. Cienc. Farm. 43(3), 67-71. Recuperado de <http://www.scielo.org.mx/pdf/rmcf/v43n3/v43n3a7.pdf>
- Khan, K.A. (1975). The concept of dissolution efficiency. J Pharm Pharmacol. 27(1), 48-49. doi: 10.1111/j.2042-7158.1975.tb09378.x
- Mahle, F., Goelzer, F., Adriano, J., Felipe, M., Vier, N., Carli, R.B.G., Rosa, T.,...Lucinda-Silva, R.M. (2007). Avaliação do perfil de dissolução de comprimidos de hidroclorotiazida comercializados no Brasil. Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl. 28(3), 265-271.
- Malii, G., Vislouh, O. (2018). Comparison of fluconazol capsules dissolution profiles. Congress of International Medical Congress for students and young doctors. 7th

edition. The Scientific Center of drug Nicolae Testemitanu, State University of Medicine and Pharmacy, República de Moldova.

Ministerio de Salud. MINSa. Resolución Directoral N° 2251-2018-DIGEMID/DPF/MINSa. Recuperado de http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Alertas/2018/MODIFICACIONES_06-18_2251.pdf

Ministerio de Salud. MINSa. Resolución Ministerial N° 1097- 2019-MINSa. Recuperado de <https://www.gob.pe/institucion/minsa/normas-legales/363414-1097-2019-minsa>

Moore, J.W., Flanner, H.H. (1996). Mathematical comparison of curves with an emphasis on in vitro dissolution profiles. *Pharm Tech.* 20(6), 64-74

Porta, V., Yamamichi, É., Storpirtis, S. (2002). Avaliação biofarmacêutica in vitro de cápsulas de fluconazol. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences.* 38(3), 333-343.

Yamashita, S. Avaliação e comparação do perfil de dissolução do fluconazol 150mg cápsulas produto referência, genérico e similar. (tesis de pregrado). Universidade Estadual Paulista, Araraquara, Brasil.