

ASPECTE ACTUALE ÎN BIODISPONIBILITATEA MEDICAMENTELOR CURRENT ASPECTS IN THE BIOAVAILABILITY OF DRUGS

¹Sergiu Parii, ¹Eugeniu Nicolai, ¹Alina Ungureanu, ²Elena Parii, ¹Vladimir Valica

¹Centrul Științific al Medicamentului, IP USMF „Nicolae Testemițanu”, Republica Moldova

²Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale, Republica Moldova

Rezumat. Biodisponibilitatea unui medicament este determinată în mare măsură de proprietățile formei de dozare, care depinde parțial de formularea și fabricarea acestuia. Diferențele privind biodisponibilitatea între formulările unui anumit medicament pot avea o semnificație clinică, prin urmare, a ști dacă formulările medicamentoase sunt echivalente este esențial. Echivalența terapeutică a diferitelor formulări ale aceluiași medicament, în prezent, poate fi stabilită numai prin testare la om.

Cuvinte cheie: biodisponibilitate, medicament, echivalență.

Abstract. Bioavailability of a drug is largely determined by the properties of the dosage form, which depend partly on its design and manufacture. The differences in bioavailability among formulations of a given drug can have clinical significance, thus, knowing whether drug formulations are equivalent is essential. Therapeutic equivalence of different formulations of the same drug can be established at present only by testing in man.

Keywords: bioavailability, drug, equivalence.

Obținerea de noi forme farmaceutice capabile să producă un efect terapeutic dorit și cu efecte adverse absente sau minime a fost întotdeauna de importanță deosebită pentru știința farmaceutică.

Wagner J. G., fondatorul Biofarmaciei, a definit biodisponibilitatea (Bd) ca fiind un parametru farmaceutic specific fiecărui medicament, parametru ce poate fi exprimat prin două variabile: cantitatea de substanță activă eliberată dintr-o formă farmaceutică și absorbită în circulația sistemică pe de o parte și viteza cu care substanța activă este eliberată și absorbită.

Totodată, Organizația Mondială a Sănătății (OMS) definește biodisponibilitatea ca cantitate de substanță activă absorbabilă (potențial).

Food and Drug Administration (FDA) definește biodisponibilitatea ca cantitate de substanță activă eliberată, absorbită și care ajunge la locul de acțiune, manifestându-și efectul terapeutic.

American Pharmaceutical Association (APA) definește biodisponibilitatea ca cantitate de substanță activă absorbită și nemodificată.

În final, biodisponibilitatea (disponibilitatea biologică) exprimă cantitatea de substanță activă, precum și viteza cu care aceasta este cedată de medicament, este absorbită în organism, ajunge la locul de acțiune și își manifestă efectul biologic.

Multe decenii, prescrierea medicamentelor și eliberarea lor s-a făcut conform postulatului echivalenței. Postulatul echivalenței prevedea că doza indicată pe eticheta medicamentului este și doza absorbită de organism. Observațiile făcute de-a lungul ultimilor 30 de ani, care s-au

dovedit a fi semnificative statistic, au semnalat apariția unor insuccese terapeutice din cauza subdozărilor, sau a unor accidente datorate supradozărilor, ca urmare a utilizării unui medicament în aceeași posologie (doze și ritm de administrare), dar diferit fiind indivizii la care este administrat, fie formularea preparatului sau tehnologia de preparare, fie numai șarjele. Aceste observații au infirmat postulatul echivalenței.

A fost introdus postulatul bioechivalenței, care stabilește că doza indicată pe etichetă nu este egală cu doza absorbită și care este fondat pe un nou parametru farmaceutic al formei farmaceutice, și anume biodisponibilitate.

Conform postulatului bioechivalenței, pot fi considerate bioechivalente numai preparatele cu aceeași biodisponibilitate.

Tipurile de echivalență sunt: chimică, farmaceutică, farmacologică, terapeutică, biologică (bioechivalență).

Echivalența chimică: echivalență între medicamente care conțin aceeași substanță activă, în aceeași doză, dar în forme farmaceutice diferite.

Echivalența farmaceutică: echivalență între medicamente cu aceeași substanță activă, aceeași doză, același tip de formă farmaceutică, dar cu substanțe auxiliare diferite sau/și tehnologie diferită.

Echivalența farmacologică: echivalență între medicamente cu același efect farmacologic, chiar dacă substanța activă diferă, cu condiția că ambele structuri se metabolizează în organism la aceeași structură chimică activă (ex. promedicamentele sau „prodrugurile”).

Echivalența terapeutică: echivalență între medicamente cu aceeași eficacitate terapeutică la același individ, în același dozaj, indiferent dacă medicamentul prezintă numai echivalență chimică, farmaceutică sau farmacologică.

Echivalența biologică (bioechivalența): echivalență chimică și farmaceutică, plus biodisponibilitate identică între cele două preparate.

Bioechivalente sunt considerate două preparate farmaceutice cu substanțe active echivalente chimic, care administrate la același individ, în aceeași posologie, realizează concentrații plasmatiche și tisulare echivalente în timp.

Practic, două produse farmaceutice cu substanța medicamentoasă identică sunt considerate bioechivalente (deci, pot fi înlocuite la bolnav fără risc), dacă biodisponibilitatea lor este diferită nesemnificativ (< 5%).

Consecințele sunt de ordin terapeutic: modificarea efectului în privința parametrilor acestuia (latența, durata și intensitatea efectului), dar pot fi chiar și consecințe toxicologice: efecte adverse, intoxicații.

La administrarea unei singure doze, dacă scade viteza de absorbție sunt afectate mai ales efectele medicamentelor simptomatice (ex. analgezice, spasmolitice, hipnotice), medicamentelor cu debut rapid.

Dacă administrarea se face în doze repetate și prin modificarea biodisponibilității scade cantitatea absorbită și deci scade concentrația sanguină, este afectat efectul terapeutic al medicamentelor administrate cronic (ex. antihipertensive, antidiabetice etc.).

Prin scăderea vitezei de absorbție, este posibil să apară și efecte adverse locale, medicamentele rămânând mai mult timp la locul de administrare (ex. antibiotice cu spectru larg de acțiune, ca tetraciclina).

Exemple de medicamente la care se înregistrează diferențe semnificative în biodisponibilitate, între diferite produse farmaceutice: digoxina, acid acetilsalicilic, tetraciclina, cloramfenicol.

Din punct de vedere clinic, variațiile de biodisponibilitate pot fi semnificative pentru substanțele medicamentoase care au un indice terapeutic de siguranță mic sau/și se absorb limitat (ex. digoxina, fenitoina).

- Farmacistul poate să înlocuiască un medicament cu altul cu condiția ca medicamentele să aibă aceeași substanță activă și să fie bioechivalente.
- Nu se recomandă substituirea în anumite cazuri: substanțe active cu indici terapeutici mici, medicamentele destinate unor maladii cu mortalitate mare (ex. antianginoase, cardiotonice, antidiabetice), substanțe cu particularități deosebite de farmacocinetică, medicamente cu acțiune retard.

Tipurile de biodisponibilitate și modalitățile de determinare

Determinarea biodisponibilității se bazează pe criteriile:

- farmacocinetic;
- farmacoterapeutic.

Criteriul farmacocinetic: se evaluează concentrația substanțelor active în lichidele biologice ale organismului (sânge, urină, salivă, bilă, lcr), la diferite intervale de timp de la administrare.

Criteriul farmacoterapeutic: se determină efectul farmacodinamic, la diferiți timpi de administrare.

Se trasează pe grafic:

- curba variației concentrației sanguine în funcție de timp (fig. 1);
- curba variației efectelor în funcție de timp.

Dacă se fac ambele determinări, se înscrie pe grafic curba efectelor în funcție de concentrația sanguină.

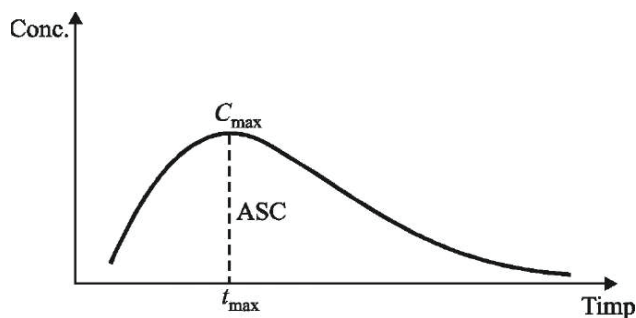


fig. 1

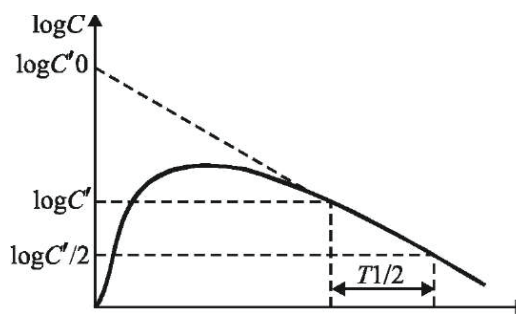


fig. 2

Pe aceste curbe se pot determina respectiv următorii parametri:

- aria suprafeței de sub curbă (ASC), concentrația maximă (C_{max}) și timpul necesar obținerii concentrației maxime (t_{max}), timpul de înjumătățire - $T1/2$ (fig.1 și fig. 2);
- timpul de debut al efectului (latența), efectul maxim, timpul efectului maxim, durata efectului;
- concentrația minimală eficace (C_{min} sau CME), concentrația maximală eficace (C_{max}), concentrația medie eficace (C_{ss}).

Determinarea ariei de sub curbă (ASC).

ASC reprezintă cantitatea totală de substanță medicamentoasă din organism și se calculează ca sumă a trapezelor trasate sub curbă, între doi timpi de dozare, succesivi (fig 3).

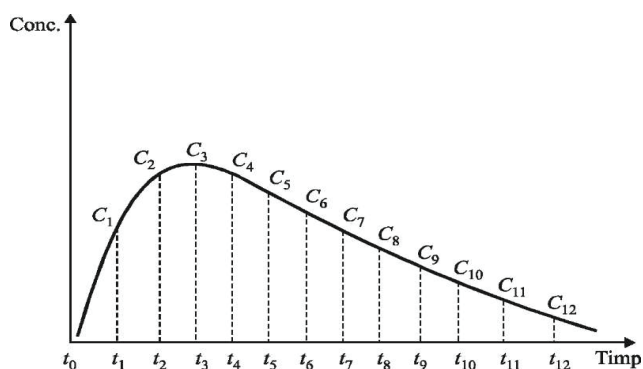


fig. 3

Din punct de vedere al metodologiei de determinare, există trei tipuri de biodisponibilitate:

- absolută;
- relativă;
- relativă optimală.

Biodisponibilitatea absolută

Biodisponibilitatea absolută corespunde cantității de substanță activă care ajunge la locul de acțiune, în biofază. Întrucât determinările în biofază sunt dificil de efectuat, biodisponibilitatea absolută se determină în plasmă, la nivelul circulației generale, arterială sau venoasă. În consecință, biodisponibilitatea absolută corespunde fracțiunii de substanță activă, din forma farmaceutică de soluție apoasă, care după administrare ajunge în circulația sanguină generală.

Calea intraarterială este calea de referință absolută, cu biodisponibilitate maximă întrucât, substanța activă fiind introdusă direct în sângele circulației generale arteriale, etapa absorbției și primul pasaj (intestinal, hepatic și pulmonar) sunt depășite.

Dar deoarece calea intraarterială este o cale de administrare foarte rar utilizată în clinică, în mod obișnuit, drept referință este luată calea intravenoasă.

Biodisponibilitatea absolută se determină când se cercetează biodisponibilitatea unei substanțe active noi. Se compară biodisponibilitatea acestei substanțe, administrate în soluție apoasă pe diferite căi, cu biodisponibilitatea pe cale intravenoasă sau intraarterială (considerate căi de referință). Testările se efectuează pe același individ.

Exemple

- Medicamente cu biodisponibilitate absolută foarte mare (90-100%) *per os*: litiu (antidepresiv), diazepam (tranchilizant), fenobarbital și fenitoina (antiepileptice), clonidina (antihipertensiv), sulfametoxazol (sulfamidă antimicrobiană), trimetoprim (chimioterapic antimicrobian), warfarina (anticoagulant), digitoxina (cardiotonic) (tabelul 1).
- Medicamente cu biodisponibilitate absolută redusă (25-50%) administrate *per os*: nifedipina și propranolol (antihipertensive), verapamil (antiaritmie), neostigmina (colinergic), oxacilina (antibiotic), morfina (analgezic).

Măsurile luate în caz de biodisponibilitate absolută este sub 75% ($F < 0,75$) sunt:

- evitarea căii respective și alegerea altor căi; de ex. nitroglicerina și izoprenalina (sublingual), strofantina (intravenos), streptomina (intramuscular);
- administrarea pe aceeași cale, dar cu o doză ridicată, suficientă pentru atingerea concentrației sanguine eficiente terapeutic; de ex.: propranolol, nifedipina, oxacilina, neostigmina.

În cazurile în care, $F < 0,75$ indică o biodisponibilitate deficitară pentru acea cale, se presupune fie o absorbție incompletă pe calea respectivă, fie o metabolizare a substanțelor active înainte de a ajunge în circulația generală (efectul primului pasaj).

În aceste cazuri este necesară o estimare detaliată a biodisponibilității absolute.

Estimarea detaliată a biodisponibilității absolute

Valoarea biodisponibilității absolute este determinată de două procese:

- absorbția, exprimată prin coeficientul de absorbție (f),

Tabelul 1. Medicamente cu biodisponibilitate absolută, per os, foarte mare ($F > 90\%$)

Medicamente (exemple)	Clasa chimică	F(%)
1	2	3
Amoxicilina	Penicilină	93 ± 10
Cefalexina	Cefalosporină	90 ± 9
Clordiazepoxid	Benzodiazepină tranchilizantă	100
Clorpropamida	Sulfamidă hipoglicemiantă	> 90
Clonidina	Imidazol antihipertensiv	100
Diazepam	Benzodiazepină tranchilizantă	100
Digitoxina	Glicozizi cardiotonici	> 90
Indometacina	Acid carboxilic heterociclic (AINS)	98
Litiu	Cation timoreglator	100
Metronidazol	5 - nitroimidazol antiparazitar	99 ± 8
Fenobarbital	Barbituric anticonvulsiv	100 ± 11
Fenitoina	Hidantoină antiepileptică	98 ± 7
Acid salicilic	Salicilat antiinflamator	100
Sulfametoxazol	Sulfamidă sistemică antimicrobiană, semiretard	100
Sulfizoxazol	Sulfamidă sistemică antimicrobiană, cu eliminare rapidă	96 ± 14
Teofilina	Metilxantină antiastmatică	96 ± 8
Tolbutamid	Sulfamidă hipoglicemiantă	93 ± 10
Trimetoprim	Diaminopirimidină antimicrobiană	100
Acid valproic	<i>n</i> - dipropil acetic acid antiepileptic	100
Warfarina	Cumarină anticoagulantă	100

– primul pasaj, exprimat prin coeficientul de extracție (E).

Primul pasaj determină:

– fracțiunea de substanță activă extrasă la nivelul primului pasaj, de către un organ (intestin, ficat, plămâni), epurată prin metabolizare și sustrasă circulației generale, exprimată prin coeficientul de extracție al organului (E);

– fracțiunea de substanță activă nesupusă epurării, rămânând nemetabolizată (F’).

Considerând doza administrată unitară $D = 1$, atunci $F' = 1 - E$.

Rezultă următoarea relație ce exprimă biodisponibilitatea absolută: $F = f(F') = f(1 - E)$.

Efectul primului pasaj (E)

Primul pasaj reprezintă procesul prin care substanța activă suferă o epurare (metabolizare), între momentul administrării și timpul la care ajunge în circulația generală.

Efectul primului pasaj este reprezentat de pierderea de substanță activă prin metabolizare la nivelul căii de administrare și diminuarea concentrației sanguine circulante și deci a efectului terapeutic.

Efectul primului pasaj se exprimă prin coeficientul de extracție al organului care extrage substanța activă și o metabolizează (E).

Nivelele primului pasaj:

- intestinal (I),
- hepatic (H),
- pulmonar (P).

Exemple de medicamente ce suferă un puternic efect la primul pasaj și nu pot fi administrate *per os*: hormonii polipeptidici (insulina, ACTH), hormonii steroizi sexuali (testosteron, progesteron), anestezice locale (procaina, lidocaina).

Evaluarea primului pasaj în studiu clinic se efectuează prin determinarea concentrațiilor sanguine și ariilor de sub curbă (ASC), pentru diferite căi de administrare comparativ cu calea intraarterială sau calea intravenoasă, la același individ și cu aceeași doză.

Calea intraarterială (i.a.) reprezintă calea de administrare de referință absolută pentru determinarea efectului primului pasaj întrucât, pe această cale, substanța activă este introdusă direct în circulația generală arterială și nu suferă nici un prim pasaj. Calea intraarterială însă este o cale de administrare foarte rar utilizată în clinică.

Calea intravenoasă (i.v.) impune primul pasaj pulmonar.

În experiment clinic se determină efectul global al primului pasaj, de exemplu pentru calea *per os*:

- suma $E_I + E_{I'}$ când calea de referință este calea i.v.;
- suma $E_I + E_H + E_P$ când calea de referință este calea i.a.

Formula de calcul, pentru calea *per os* (p.o.):

$$E = 1 - \frac{ASC_{p.o.} \cdot ASC_{p.o.}}{ASC_{i.v.} \cdot ASC_{i.v.}}$$

Evaluarea primului pasaj în experiment animal.

În experiment animal, se poate determina detaliat efectul primului pasaj.

Coeficientul de extracție intestinal:

$$E_i = 1 - \frac{ASC_{p.o.} \cdot ASC_{p.o.}}{ASC_{i.v.} \cdot ASC_{i.v.}}$$

Coeficientul de extracție hepatic:

$$E_H = 1 - \frac{ASC_{p.o.} \cdot ASC_{p.o.}}{ASC_{i.v.} \cdot ASC_{i.v.}}$$

Coeficientul de extracție pulmonar:

$$E_p = 1 - \frac{(ASC_{p.o.})}{(ASC_{i.v.})}$$

Coeficientul de absorbție (f)

Determinarea este posibilă prin utilizarea moleculelor marcate și se efectuează în general în experiment animal. Se măsoară în sânge sau plasmă radioactivitatea totală, aceasta corespunzând, deci, atât moleculelor de medicament, cât și moleculelor de metaboliți ai medicamentelor.

$$\text{Formula de calcul: } f = f' - \frac{ASC_{p.o.} \cdot ASC_{p.o.}}{ASC_{i.v.} \cdot ASC_{i.v.}}$$

unde:

$ASC_{p.o.}$ = aria de sub curba concentrațiilor sanguine sau plasmatiche, ale radioactivității totale, după administrare *per os*;

$ASC_{i.v.}$ (i.a.) = aria de sub curba concentrațiilor sanguine sau plasmatiche, ale radioactivității totale, după injectare i.v. sau i.a.

Prin această metodă se determină cu precizie coeficientul de absorbție (f) dacă, în urma posibilului efect al primului pasaj intestinal, metaboliții se absorb. În caz contrar, în valoarea lui f va fi inclus și efectul primului pasaj intestinal (E).

Medicamentele cu un coeficient de absorbție nesemnificativ, *per os*, nu pot fi administrate pe această cale, pentru efecte sistemice. Ex.: strofantina (cardiotonic), antibiotice aminoglicozidice (tip streptomycină), sulfamidele intestinale (ftalilsulfatiazol).

Biodisponibilitatea relativă

Biodisponibilitatea relativă se exprimă prin:

- cantitatea de substanță activă dintr-un medicament, care după administrare ajunge în circulația generală;
- viteza cu care se realizează acest proces.

Biodisponibilitatea relativă se determină când cu substanța respectivă nu se poate prepara o soluție apoasă injectabilă pentru calea intravenoasă și, în consecință, nu se poate determina biodisponibilitatea absolută a substanței active. Evaluează comparativ două căi de administrare

diferite, două forme farmaceutice diferite sau formulări diferite, precum și un medicament nou comparativ cu medicamentul „leader” (primul introdus în terapie sau cel mai eficace cunoscut). Se exprimă procentual.

Formula biodisponibilității relative: $B_{rel} = \frac{ASCT_{ASCT}}{ASCR_{ASCR}} \times 100$,

unde: $ASCT = ASC$ a preparatului testat,
 $ASCR = ASC$ a preparatului de referință.

Dacă dozele nu pot fi aceleași, se ajustează formula cu dozele respective.

Valoarea ASC exprimă întreaga cantitate de substanță absorbită, dar este independentă de viteza absorbției, pe care nu o reflectă. Din această cauză, pentru evaluarea biodisponibilității relative, nu este suficient să se compare ASC , pentru că este foarte posibil ca valorile celor două ASC să fie egale, dar nesuperpozabile, deoarece desfășurarea lor în timp nu este aceeași (fig. 4).

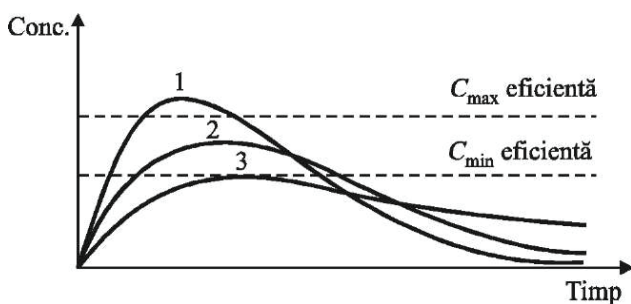


fig. 4

În consecință, B_{rel} se exprimă nu numai prin ASC , ci și prin viteza de absorbție, respectiv prin concentrația maximă, timpul pentru obținerea concentrației maxime sau timpul de debut al efectului, durata efectului, intensitatea efectului, concentrația minimală eficientă și concentrația maximală eficientă.

Biodisponibilitatea relativă optimală

Evaluează comparativ biodisponibilitatea a două forme farmaceutice, din care una este forma de referință cu biodisponibilitatea maximă. Deci, necesită determinarea biodisponibilității pentru fiecare formă farmaceutică și cunoașterea formei farmaceutice cu biodisponibilitatea optimă. Teoretic, se consideră că forma farmaceutică cu biodisponibilitatea maximă este soluția și, ca urmare, forma de referință utilizată este în general soluția apoasă (tabelul 2).

Motivații (scopuri) pentru studiile de biodisponibilitate pot fi numeroase:

- formularea unei substanțe active noi;
- modificarea dozei de substanță activă în produsul farmaceutic;
- schimbarea căii de administrare;
- o nouă formă farmaceutică;
- modificarea posologiei (doza administrată și ritmul

Tabelul 2. Această ordine este relativă și poate să fie modificată, în funcție de substanța medicamentoasă și de substanțele auxiliare utilizate.

Forme farmaceutice lichide	Forme farmaceutice solide
soluție apoasă emulsie U/A soluție uleioasă emulsie A/U suspensie apoasă suspensie uleioasă	puđră granule comprimate, gelule, capsule moi forme cu eliberare rapidă forme cu eliberare prelungită forme cu eliberare controlată

administrării);

- modificarea formulării medicamentului;
- studiul variabilității șarjelor de fabricație;
- studiul influenței factorilor fiziologici (vârstă, sex, alimentație);
- studiul influenței factorilor patologici (afecțiuni hepatice etc.);
- studiul influenței ritmurilor circadiene;
- studiul interacțiunilor între două sau mai multe substanțe active;
- evaluarea bioechivalenței a două forme farmaceutice de același tip sau diferite;
- studiu farmacocinetic;
- studiu farmacogenetic.

Fiecare dintre aceste motivații conduce la realizarea unui protocol de studiu special, adaptat scopului.

Stabilirea protocolului de determinare a biodisponibilității se face în funcție de scopul urmărit și ținând seama de reguli generale. Scopul se referă la tipul de biodisponibilitate ce urmează a fi determinat. Regulile generale se referă la: metodele de dozare a substanțelor active, alegerea subiecților, condițiile experimentale.

Concluzii

Metodele de dozare trebuie să fie foarte sensibile și specifice pentru substanța respectivă; subiecții să fie perfect sănătoși și cât mai apropiați ca rasă, sex, vârstă, greutate, activitatea pe care o desfășoară; posologia poate fi în doză unică sau în doze repetate; pentru referință, în funcție de scop se alege: cale i.v., soluția apoasă, sau medicamentul „leader”; frecvența și durata prelevării probelor și dozărilor se stabilesc în funcție de timpul de înjumătățire a substanțelor active în sânge ($T_{1/2}$); alimentația indivizilor este în funcție de posologie (în doză unică, experimentul se face pe nemâncate; în doze repetate – alimentația este dată la aceleași intervale și la fel pentru toți indivizii). Studiul se face încrucișat și randomizat.

În studiul încrucișat fiecare individ primește toate preparatele cercetate, succesiv, cu pauze între preparate. Stabilirea timpului la care se face încrucișarea și ordinea în care se primesc preparatele se face pe bază de tabele speciale (de randomizare), diferite, în funcție de numărul preparatelor farmaceutice și $T_{1/2}$.

Bibliografie

1. Abdou, H. M., 1989, Dissolution, Bioavailability and Bioequivalence, Mack Publ. Co., Pennsylvania, 266-282. Biswal S, J.Sahoo, P.N.Murthy, 2009, Physicochemical Properties of Solid Dispersions of Gliclazide in Polivinylpyrrolidone K90, AAPS PharmSciTech, Vol. 10, No.2, 329-334.
 2. Adegbolagun, O. A., Osumah S. E. Comparative evaluation of the biopharmaceutical and chemical equivalence of some commercially available brands of ciprofloxacin hydrochloride tablets. *Tropical journal of pharmaceutical research*, 2007; 6(3): 737-745.
 3. Akinleye, M.O, Odulaja, J.O. Comparative Evaluation of Physicochemical Properties of Some commercially available Brands of Metformin Hcl tablets in Lagos, Nigeria. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 2012; 2(2): 41-44.
 4. Al Ameri, M.N., Kumar, A., Perrett, D., Arthur Tucker, A., Johnston, A. (2012). The differences between the branded and generic medicines using solid dosage forms: In-vitro dissolution testing. *Results in Pharma Sciences*, 2012;2: 1-8.
 5. Ammar, H.O., H.A. Salama, M. Ghorab, A. Mahmoud, 2006, Formulation and Biological Evaluation of Glimepiride-Cyclodextrin-Polymer Systems, *Int. J. Pharm.* 309, 129-138.
 6. Augsburger, L. L. *Pharmaceutical Dosage Forms – Tablets*. Baltimor, Maryland, USA, Taylor and Francis, 2008.
 7. Dillen, K., Vandervoort, J. Factorial design, physicochemical characterization and activity of ciprofloxacin-PLGA nanoparticles. *Int J Pharm*, 2004; 275(1-2): 171-187.
 8. Dunne, S., Dunne, C., Walter Cullen, W. A review of the differences and similarities between generic drugs and their originator counterparts, including economic benefits associated with usage of generic medicines, using Ireland as a case study. *BMC Pharmacology and Toxicology*, 2013; 14(1): 1-19.
 9. Fusier I. T. C., Husson M.C. Medicines containing pharmaceutical excipients with known effects: a French review. *Pharm World Sci PWS*, 2003; 25(4): 152-155.
 10. *Guidance for Industry: Immediate Release Solid oral Dosage Forms, Scale-Up and Post-Approval Changes: Chemistry, Manufacturing and Controls, In Vitro Dissolution Testing, and In Vivo Bioequivalence Documentation*. Rockville, MD, USA, US Food and Drug Administration, 1995.
 11. *Guidance for Industry: Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms*. Rockville, MD, USA, US Food and Drug Administration, 1997.
 12. Kyriacos S. B. C., Saf, W., Mroueh, M., Bou Maroun, A., ElKhoury, G., Shehayeb, R. In Vitro Testing of Ciprofloxacin Formulations and Preliminary Study on BCS Biowaiver. *Journal of food and drug analysis*, 2009; 17(2): 78-84.
 13. Mandell, L., Tillotson, G. Safety of fluoroquinolones: An update. *The Canadian Journal of Infectious Diseases*, 2002; 13(1): 54-61.
 14. Meredith, P. Bioequivalence and other unresolved issues in generic drug substitution. *Clin Ther*, 2003; 25(11): 2875-2890.
 15. Mumoli, N. C. M., Luschi, R., Carmignani, G., Camaiti, A. Allergic reaction to Croscarmellose sodium used as excipient of a generic drug. *QJM*, 2011; 104(8): 709-710.
 16. Sweetman, S. C., (Ed), 2007, *Martindale, The Complete Drug Reference*, 35th Ed., Pharmaceutical Press, London, Chicago, 399-400.
 17. United States Pharmacopoeial Convention, 2007, *The United States Pharmacopoeia 30th*, US Pharmacopoeial Convention Inc., Rockville, 2226-2227.
-