

Entendiendo los estudios de bioequivalencia.

*Rossanna Di Maio**, *Jorge Moreale***

Resumen

El incremento de los costos de los medicamentos se ha convertido en un aspecto trascendente en la política sanitaria de muchos países, comprometiendo los presupuestos de los sistemas de salud públicos y privados. Uno de los mecanismos para limitar el gasto farmacéutico es la convivencia en el mercado de medicamentos “originales” o “innovadores”, con otros llamados “genéricos” de menor costo.

En Uruguay se está comenzando a desarrollar una política de medicamentos que incluye los medicamentos genéricos y se ha establecido una lista prioritaria de aquellos en los que es necesario demostrar intercambiabilidad, por estudios “in vivo” o “in vitro”. Los estudios “in vivo” son los de Bioequivalencia, que tienen por objetivo demostrar que el medicamento genérico posee un aceptable grado de similitud con el original, presentando un comportamiento farmacocinético tan semejante que se puede asumir que son intercambiables. Una vez establecida la bioequivalencia se puede prescribir el medicamento genérico en base a la evidencia de eficacia y seguridad establecida durante las fases de investigación clínica para el producto original y asumir que son equivalentes terapéuticos.

El siguiente artículo pretende realizar un análisis profundo sobre los principales conceptos vinculados e implicados en la bioequivalencia y aborda la metodología aplicada en la realización de un estudio de bioequivalencia, a modo de aporte a la información médica colectiva, imprescindible a la hora de discutir sobre este tema de interés actual.

Palabras claves: medicamentos, genéricos, bioequivalencias, costos.

Abstract

The rise in the cost of medication has become a significant issue in many countries' health policies and is jeopardizing the budgets of public and private health systems. One of the ways to restrict pharmaceutical expenditure is the coexistence on the market of “original” or “innovative” drugs and the so-called “generic” drugs at lower prices.

A policy is emerging in Uruguay that includes generic drugs. There is a list of products regarding which it is considered a priority to prove that they are interchangeable, by means of “in vivo” or “in vitro” studies. In vivo studies are bioequivalence studies whose objective is to show that a generic drug has an acceptable level of similarity to the original, with pharmacokinetic behaviour that is similar to such a degree that it can be assumed that they are interchangeable. Once bioequivalence has been established, the generic drug can be prescribed on the basis of the proof of safety and effectiveness established during the original product’s clinical testing phases, on the assumption that the generic drug is therapeutically equivalent to the original.

This article attempts to carry out an in-depth analysis of the principal concepts linked to and implied by bioequivalence and addresses the methodology applied during a bioequivalence study, in order to contribute to collective medical information essential in discussions of this topic.

Key words: drugs, generic, bioequivalence, cost

Fecha de recibido: 01/08/2012

Fecha de aceptado: 14/08/2012

Correspondencia: Rossanna Di Maio | •Biomedicas@um.edu.uy

1. Introducción

Un problema que el médico enfrenta a diario en la práctica asistencial, es la sustitución de medicamentos originales por medicamentos similares o genéricos. Esta modalidad está promovida por las instituciones de salud dado que los beneficios económicos son muy importantes¹. A efectos de llevar a cabo esta sustitución se debe disponer de la evidencia científica que permita contestar la siguiente pregunta: ¿cuál es el desempeño farmacocinético y especialmente, la biodisponibilidad de este medicamento sustitutivo en relación al original? Los estudios de bioequivalencia

dan respuesta a esta pregunta al aportar la evidencia para decidir la sustitución. Si se demuestra que el principio activo tiene el mismo desempeño farmacocinético en el medicamento genérico que en el original, entonces podemos considerarlos intercambiables y la evidencia de eficacia clínica y seguridad del original se aplica al genérico^{2,3}.

La sociedad necesita medicamentos eficaces y seguros que deben ser investigados con rigurosidad. La inversión y el riesgo que esto requiere ha llevado a otorgarle a la empresa creadora del medicamento un periodo de

comercialización protegido (patente de invención). Pasado ese periodo y comprobadas las virtudes terapéuticas del producto en cuanto a efectividad y seguridad, se generan nuevos intereses de parte de las empresas farmacéuticas para comercializar medicamentos copia o similares al original y de la propia sociedad para reducir los costos de tratamientos con el mismo principio activo. Para que la libre competencia

*Químico Farmacéutico-Alumno de la Maestría en Farmacología Clínica UM
** Médico- Alumno de la Maestría en Farmacología Clínica UM.

satisfaga el interés social de abaratamiento de costos y mayor accesibilidad y asequibilidad, se ha establecido subrogar la investigación clínica por un estudio de Bioequivalencia².

La demostración de la Bioequivalencia farmacocinética es la condición necesaria, en la mayoría de los casos, para poder afirmar que dos medicamentos con la misma cantidad de un mismo principio activo producen el mismo efecto terapéutico (equivalencia terapéutica) y pueden ser responsables de la aparición de los mismos efectos adversos (seguridad)³.

En el mercado, además de “medicamentos originales” (son aquellos pertenecientes al laboratorio fabricante, con patente vigente), se dispone de “equivalentes farmacéuticos” (formulaciones farmacéuticas que contienen la misma cantidad de la misma sustancia activa, en las mismas formas de dosificación y que cumplen los mismos o similares estándares farmacopeicos que el original) y de “alternativas farmacéuticas” (productos medicinales que contienen el mismo principio activo pero en diferente preparación química (sal, éster, etc), forma de dosificación, potencia, etc).

Un medicamento genérico es aquel vendido bajo la denominación del principio activo, que es bioequivalente a la marca original, con igual composición, forma farmacéutica y biodisponibilidad que ésta.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) se habla de “Bioequivalencia” cuando dos especialidades medicinales, siendo equivalentes o alternativas farmacéuticas, tienen biodisponibilidades que son semejantes después de la administración en la misma dosis molar, en tal grado, que pueda esperarse que sus efectos sean esencialmente los mismos. Un medicamento es “Equivalente terapéutico” si contiene la misma sustancia o principio activo y desde el punto de vista clínico, muestra la misma eficacia y seguridad del original cuya eficacia y seguridad ha sido establecida y se toma como referencia^{4,5}.

2. Marco teórico.

Hasta finales de los años setenta en EEUU, los fármacos genéricos habían sido comercializados sin estudio de bioequivalencia, evidenciándose problemas de seguridad y eficacia con genéricos de Digoxina, Fenitoína, antidepresivos tricíclicos y antidiabéticos orales. A partir de entonces la Food and Drug Administration (FDA) estableció la necesidad de la comparación farmacocinética para la demostración de la bioequivalencia entre dos formulaciones de un mismo principio activo, basado en la cantidad total de fármaco absorbido, medido como el Área Bajo la Curva (ABC) de las concentraciones del fármaco frente al tiempo y en la velocidad de absorción, medida como la Concentración máxima (C_{máx}). Fue a principios de los años noventa

cuando se establecieron los parámetros que actualmente se siguen utilizando para establecer bioequivalencia^{2,5}.

La “Biodisponibilidad” se define como la velocidad y la magnitud de absorción de un fármaco desde una forma de dosificación hasta su sitio de acción (biofase) en el organismo⁴. En 1996 la OMS define a esta como la cantidad y velocidad con las que el principio activo contenido en una forma farmacéutica alcanza la circulación sistémica, determinadas mediante la curva concentración/tiempo o la excreción urinaria. Dos medicamentos de acción sistémica presentan igual biodisponibilidad cuando al ser administrados a un mismo individuo logran la absorción del fármaco en igual extensión y velocidad en el sitio de acción o en un fluido biológico (desde el cual tiene acceso a su sitio de acción)⁶.

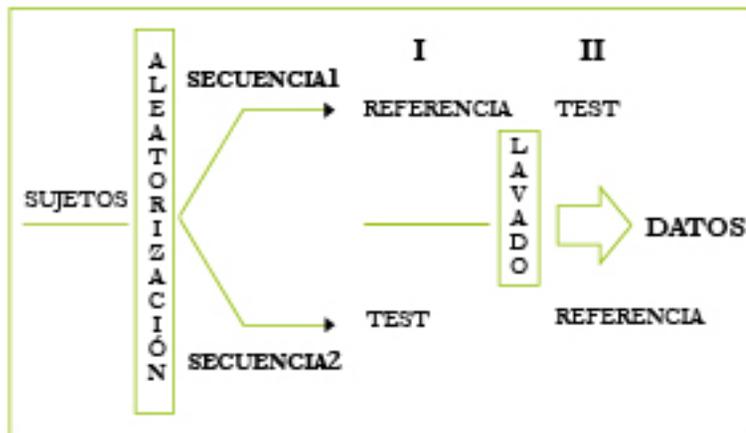
La “Biodisponibilidad absoluta” es una medida de la eficacia de la vía de administración y la vía intravenosa la referencia absoluta porque cuando se inyecta por esta vía, ingresa al medio interno el 100% de la dosis administrada. Para medirla se administra un mismo principio activo por vía intravenosa y por otra vía que se quiere estudiar. Se hace un muestreo seriado de sangre venosa y se grafican las concentraciones del fármaco en función del tiempo, el área que queda bajo la curva es proporcional a la cantidad de fármaco que hay en el organismo en el intervalo

considerado. Si realizamos los cocientes de las ABC de la vía a estudiar sobre el ABC de la vía intravenosa, esto representa la fracción de dosis administrada que efectivamente alcanzó la circulación sistémica¹.

La “Biodisponibilidad relativa” es una medida del desempeño entre dos formas farmacéuticas y/o vías de administración diferentes. Es una medida de la absorción de un mismo principio activo desde dos formas farmacéuticas similares (ej. vía oral y se evalúan dos presentaciones diferentes). Lo que se evalúa en este caso es la forma farmacéutica, ya que la vía de administración es la misma. Un caso de biodisponibilidad relativa son los estudios de Bioequivalencia en los cuales se comparan equivalentes farmacéuticos administrados por la misma vía¹.

Los estudios de bioequivalencia son ensayos clínicos, cuyo objetivo es la demostración de la similitud en biodisponibilidad de dos formulaciones farmacéuticas de un mismo principio activo a partir de la comparación de sus características farmacocinéticas. En la mayoría de los casos, el diseño de los estudios de bioequivalencia es el de un ensayo clínico cruzado y con asignación aleatoria de dos secuencias de tratamiento, con dos periodos y con administración de una dosis única de los fármacos en estudio en cada uno de los periodos (diseño cruzado 2 x 2) como se muestra a continuación⁵.

3. Período.



Los pacientes en el ensayo, reciben las dos formulaciones que se estudian, pero en diferente orden. Lo que se asigna aleatoriamente no es el fármaco, sino, el orden en el que lo recibirán, es decir, la secuencia de tratamiento. Cada día del estudio se denomina período, en él se administra una única dosis de cada una de las formulaciones, generalmente en ayunas. Entre cada administración de fármaco existe un período de lavado de una duración suficiente para permitir que se hayan eliminado del organismo todo el medicamento y sus metabolitos antes de administrar la segunda dosis. Habitualmente es suficiente esperar un mínimo de cinco vidas medias para asegurar la completa eliminación y evitar efectos residuales de las formulaciones³.

Los criterios que se aplican en la selección de los participantes en este tipo de estudios tienen por objetivo, reducir la variabilidad aportada por las características

demográficas y antropométricas de los mismos o por situaciones patológicas, de tal forma que si se evidencian diferencias relevantes en el comportamiento farmacocinético de los medicamentos estudiados, éstas no puedan ser atribuidas a la heterogeneidad de los participantes, sino a que realmente los fármacos se comportan de manera diferente. Por este motivo se eligen voluntarios sanos, que pueden ser de ambos sexos, de peso normal o de índice de masa corporal dentro de límites normales, de edades comprendidas entre 18 y 55 años, no fumadores ni bebedores. Es deseable que los voluntarios estén previamente fenotipificados, es decir, que se les realice test genéticos específicos para evaluar ciertas vías metabólicas cuyas enzimas presentan polimorfismos genéticos como el grupo de las Citocromo P450, para así poder excluir los voluntarios con cocientes metabólicos extremos u “outliers” (metabolizadores rápidos

o lentos) del grupo a efectos de homogeneizar al máximo la población y evitar sesgar los resultados. Esto es particularmente necesario para aquellos fármacos con alta variabilidad en su aclaramiento sistémico^{1,7}.

El número de voluntarios que deben participar se calcula fundamentalmente a partir de la variabilidad interindividual descrita para los principales parámetros de evaluación de la biodisponibilidad (ABC y $C_{m\acute{a}x}$) que se puede obtener a partir de estudios piloto, de ensayos clínicos previos o de datos disponibles en la literatura científica.

Por regla general, cuanto mayor es la variabilidad interindividual de los parámetros farmacocinéticos es necesario un mayor número de participantes. El tamaño muestral de los ensayos de bioequivalencia es el principal factor del que depende la probabilidad de concluir erróneamente que dos formulaciones no son bioequivalentes.

Todas las condiciones ambientales que rodean la realización del estudio y a sus participantes se estandarizan al máximo posible para reducir fuentes de variabilidad no controlada. Así la ingesta de líquidos y la dieta son iguales todos los días del estudio, el ejercicio físico se reduce a los mínimos imprescindibles, se prohíbe la ingesta de alimentos o bebidas (como zumo de pomelo) que pueden modificar el comportamiento farmacocinético.

Por último, la administración de los fármacos en estudio se realiza de forma estandarizada e idéntica a todos los participantes. Es muy importante conocer la farmacocinética de un fármaco para decidir cuándo se van a tomar las muestras de sangre a los sujetos participantes. Siempre se tomará una muestra antes de administrar los preparados. Con aquellos principios activos, con una rápida absorción y eliminación, será preciso concentrar la toma de muestras en las primeras horas de administración, pero deberá hacerse de forma más continuada y prolongada pasadas las primeras horas. Si no se escogen bien los momentos de la toma de las muestras puede que a la hora de realizar el análisis farmacocinético final se encuentre con que faltan datos esenciales de concentraciones plasmáticas, que hagan que tengan que desecharse algunas curvas o incluso el estudio completo. La dosis a seleccionar, debe estar comprendida dentro del rango de las dosis del fármaco de referencia autorizadas para su comercialización^{1,5}.

En los ensayos de bioequivalencia se evalúa la similitud farmacocinética de ambos productos farmacéuticos. Es decir, el aceptable apartamiento de concentraciones sanguíneas o de exposiciones sistémicas al fármaco tras la administración del medicamento Test (T), donde T es el medicamento de prueba y el medicamento de Referencia (R), donde R es el medicamento original ó en caso de éste no

estar disponible, el medicamento determinado por la autoridad competente en base a la mayor experiencia en el mercado. La condición para que el similar sea considerado bioequivalente al original es que logre demostrar, con una confianza del 90%, que el cociente T/R de medias de ABC y $C_{m\acute{a}x}$ se ubique entre 0.8 y 1.25. El medicamento T debe además registrar similar $T_{m\acute{a}x}$ que el R^{2,8}.

Los parámetros farmacocinéticos universalmente utilizados en los estudios de bioequivalencia se dividen en primarios (Área Bajo la Curva o ABC y Concentración Máxima o $C_{m\acute{a}x}$) y secundarios (Tiempo Máximo o $T_{m\acute{a}x}$ y constante de eliminación o Ke). El ABC nos informa sobre la cantidad de fármaco que se absorbe y pasa a la circulación sistémica para que pueda ejercer su acción. La $C_{m\acute{a}x}$ y $T_{m\acute{a}x}$ se obtienen directamente de las concentraciones plasmáticas y reflejan la velocidad con la que el fármaco puede ser utilizado por el organismo^{1,3,8}.

La principal preocupación de las autoridades sanitarias es el riesgo que supondría para el paciente la aceptación errónea de que un producto es bioequivalente cuando en realidad no lo es. Por este motivo solamente se deben utilizar procedimientos estadísticos en los que este riesgo no excede del 5% aceptable. El riesgo de que no podamos concluir que dos formulaciones son bioequivalentes, cuando en realidad lo son, es menos

preocupante por lo que se suele considerar un 20%.

El análisis estadístico es un poco diferente de otros estudios, ya que en este caso la hipótesis nula es que las dos formulaciones son diferentes (o sea, bioinequivalentes), de tal forma que si asumimos un error alfa de 0,05 la probabilidad de que se concluya erróneamente que dos formulaciones son bioequivalentes es de sólo un 5%. Con un poder estadístico de un 80% tendremos una probabilidad de un 20% de no ser capaces de demostrar la bioequivalencia de dos formulaciones que realmente sí lo son^{3,4,9}.

Cuando realizamos un estudio de bioequivalencia, las diferencias que se encuentran entre las dos formulaciones se pueden deber a distintos factores. Estos pueden ser el orden en el que se administran las formulaciones (efecto secuencia), el día en que se realiza la administración de cada una de ellas o el periodo de administración (efecto periodo), el posible efecto del fármaco administrado en el primer periodo sobre el fármaco administrado en el segundo periodo (efecto de arrastre o “carry-over”), a la formulación de la que se trate (efecto tratamiento), al diferente comportamiento del fármaco en los individuos a los que se administra (variabilidad interindividual) y a otro factor que, a diferencia de los anteriores, no está controlado mediante los requisitos o peculiaridades del diseño del estudio y que corresponde a

un conjunto de factores aleatorios o variabilidad residual. Es fundamental antes de realizar el análisis de la bioequivalencia comprobar que no existe efecto periodo, secuencia, de arrastre ni de tratamiento. El hallazgo de un efecto periodo nos sugiere que existe algún tipo de problema en la realización del estudio: diferencias en el manejo, análisis y almacenamiento de las muestras biológicas (por lo que todas las muestras del mismo individuo de los dos periodos deberían analizarse simultáneamente), diferencias climáticas, dietéticas, actividad física, etc. La existencia de efecto de arrastre nos indica un mal diseño del ensayo (periodo de lavado insuficiente) y suele invalidar los resultados del estudio para extraer conclusiones sobre la bioequivalencia^{6,9,10}.

El estudio estadístico mediante el ANalysis Of VAriance (ANOVA) permite identificar en que magnitud contribuyen los factores secuencia, periodo, tratamiento y variabilidad interindividual al resultado final del estudio y si alguno de ellos incide de forma decisiva en la obtención de una conclusión. El ANOVA informa si existe diferencia estadísticamente significativa entre los factores mencionados, pero no la magnitud ni del sentido de las diferencias^{4,10}.

Para que dos formulaciones se consideren bioequivalentes, la diferencia en la velocidad y la magnitud de la absorción entre ellas debe ser inferior a 20%.

Para que dos formulaciones sean bioequivalentes se necesita un intervalo de confianza del 90% para el cociente de las medias de ABC y C_{máx} (con transformación logarítmica) para T y R comprendido entre 80% y 125%^{10,11,12}.

Un objetivo secundario de los estudios de bioequivalencia es el de evaluar y comparar la seguridad de ambos preparados. Para la valoración de la tolerancia de un fármaco, se registran y describen temporalmente todos los eventos adversos comunicados espontáneamente por los voluntarios. Además es recomendable que al inicio de cada visita y coincidiendo con la administración del fármaco y con cada una de las extracciones de sangre se pregunte sobre la posible aparición de efectos adversos. En el análisis de la causalidad de los eventos adversos se establece la imputabilidad en base a criterios predeterminados (como cierto, probable y posible). La valoración de la intensidad del evento adverso se hace también según una escala arbitraria, definida previamente de tres grados (leve, moderada y grave)^{1,3}.

Con el fin de proteger a los voluntarios expuestos a un ensayo clínico, los estudios de bioequivalencia deben seguir las recomendaciones éticas internacionales (Declaración de Helsinki y sus revisiones). El protocolo del estudio debe ser aprobado por el Comité de Investigación y el Comité de Ética correspondiente al centro donde se realizará

el estudio. Antes de participar en el ensayo, los voluntarios deben dar su consentimiento tras ser informados de forma verbal y por escrito. Finalmente, la empresa promotora debe asegurar a todos los participantes por si pudiera surgir algún acontecimiento adverso.

Los estudios de bioequivalencia son estudios de investigación “in vivo” en seres humanos y por tanto deben cumplir las disposiciones vigentes en nuestro país: Decreto N°189/998 (incorpora al Derecho interno la Resolución MERCOSUR GMC 129/96: “Reglamento de Buenas Prácticas de Investigación en Farmacología Clínica”), Decreto N°12/007 (Anexo I: “Protocolos para el estudio de equivalencia biofarmacéutica in vivo”) y el Decreto N°379/008 (aspectos éticos sobre Investigación en Seres Humanos). El Decreto N°261/009 (realización de todos los estudios de biodisponibilidad comparativa y/o bioequivalencia “in vivo” de medicamentos en nuestro país), el Decreto N°369/010 (aprobación de las Referencias para la realización de Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia de Medicamentos) y el Decreto N°97/011 (nuevo período de transición-cronograma operativo) reglamentan aspectos específicos sobre los estudios de bioequivalencia.

Los medicamentos a los que en nuestro país (según Decreto del MSP N°12/007) se les exige demostrar equivalencia

biofarmacéutica son: productos de uso oral de liberación inmediata que actúan por absorción sistémica, productos de uso oral de liberación modificada que actúan por absorción sistémica, productos no-orales y no-parenterales que actúan por absorción sistémica (parches), productos de uso tópico que actúan por absorción sistémica, productos en forma de sprays nasales o inhaladores que actúan por absorción sistémica. Algunos medicamentos, según determinadas características de solubilidad y permeabilidad, pueden solicitar “Bioexención” que es la autorización de comercialización que se le concede a un medicamento mediante la demostración “in vitro” de su equivalencia biofarmacéutica con la referencia establecida.

En agosto de 2000 la FDA publica el documento “Excepción de estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia in vivo para formas farmacéuticas orales sólidas de liberación inmediata”¹³ que se basa en la clasificación Biofarmacéutica que estratifica a los principios activos en cuatro categorías de acuerdo a su solubilidad y permeabilidad, de la siguiente manera: Clase 1 (alta solubilidad y alta permeabilidad), Clase 2 (baja solubilidad y alta permeabilidad), Clase 3 (alta solubilidad y baja permeabilidad) y Clase 4 (baja solubilidad y baja permeabilidad). En este documento se establece que la demostración de bioequivalencia puede no ser necesaria para medicamentos

conteniendo principios activos comprendidos en la Clase 1. En determinados casos, para los medicamentos bioeximibles, se acepta que la equivalencia biofarmacéutica sea dirimida a través de estudios “in vitro” (como los test de disolución) que comparen el medicamento T y R. El concepto de bioexención se aplica exclusivamente a medicamentos de administración oral. Se supone que si la disolución es el paso previo y determinante de la absorción, las diferencias que allí se constaten entre el medicamento T y el R tendrán directa consecuencia sobre la bioequivalencia. Esta estrategia puede reducir los costos económicos y éticos de la puesta en el mercado de los medicamentos genéricos^{11,12}.

Conclusiones.

En base a lo expuesto, el conocimiento de los parámetros farmacocinéticos de velocidad y grado de absorción (ABC y $C_{m\acute{a}x}$) nos permite determinar si el medicamento T cumple con los criterios de bioequivalencia exigidos por la normativa vigente, o sea, que los cocientes T/R de las medias de ABC y $C_{m\acute{a}x}$ con sus respectivos intervalos de confianza se encuentran incluidos en el rango de bioequivalencia de 0.8 y 1.25.

La demostración de la bioequivalencia farmacocinética es la condición “*sine qua non*” que permite afirmar que dos medicamentos con la misma cantidad de un mismo principio activo producen el mismo efecto terapéutico (equivalencia terapéutica), pueden ser responsables de la aparición de los mismos efectos adversos (seguridad) y pueden ser considerados intercambiables en la práctica clínica.

Una vez demostrada bioequivalencia farmacéutica entre dos medicamentos, estaremos autorizados a utilizar en forma indistinta el medicamento T o R en situaciones clínicas similares (intercambiables). De esta manera, estamos asumiendo que ambos medicamentos tienen suficiente similitud o que sus diferencias son tan discretas que del punto de vista práctico resulta difícil su diferenciación y los consideramos equivalentes terapéuticos. ■

Bibliografía

1. ESTÉVEZ FE. Estudios de bioequivalencia: enfoque metodológico y aplicaciones prácticas en la evaluación de medicamentos genéricos. Rev Med Uruguay 2000, 16: 133 - 143.
2. MONTPART E, MARTÍN MP. Estudios de bioequivalencia y especialidades farmacéuticas genéricas. OFFARM. 2002; 21 (1).
3. FAGIOLINO P, EIRALDIR, VÁZQUEZ M. Intercambiabilidad de medicamentos. Bioequivalencia y Equivalencia terapéutica. Acta Farm. Bonaerense 2005, 24(2): 179 - 89.
4. FAGIOLINO P, VÁZQUEZ M, IBARRA M. Biodisponibilidad y Bioequivalencia de medicamentos. Departamento de Farmacología y Biofarmacéutica. Facultad de Química. UdelAR. Tópicos de actualización en Neurobiología. 2005, 23: 333 - 48.
5. WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Fortieth Report. Geneva: WHO; 2006. WHO Technical Report Series 937.

6. LAOSA O, GUERRA P, LÓPEZ-DURÁN JL, MOSQUETERA B, FRÍAS J. Estudios de bioequivalencia: la necesidad de establecer la fiabilidad de los medicamentos genéricos. *Rev Perú Med Exp Salud Pública* 2009; 26(4): 553 - 62.
7. FENOTIPIFICACIÓN. Biodisponibilidad & Bioequivalencia. Bd Beq S.A., Hospital Italiano, Montevideo, Uruguay. Disponible en: <http://www.bdbeq.com.uy/fenotipo.htm> Acceso 14/08/2012.
8. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH (FDA-CDER). Bioavailability and bioequivalence studies for orally administered drug products – general considerations. Rockville, MD: CDERFDA; 2002. Disponible en: <http://www.fda.gov/cder/guidance/4964dft.pdf>
9. GUERRA LÓPEZ P, LUBOMIROV R. Medicamentos genéricos y estudios de bioequivalencia 34: 609 - 21.
10. ABAD F, MARTÍNEZ E, GALVEZ MA. Estudios de bioequivalencia: análisis y aspectos metodológicos. Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario de la Princesa. Madrid. Serie Científica Madrid 2001.
11. GUIDELINES ON REGISTRATION REQUIREMENTS TO ESTABLISH INTER-CHANGEABILITY. “Bioavailability and bioequivalence Requirements”. WHO Technical Report Series, N° 863, 1996 (WHO-96), Code of Federal Regulations. Washington, 1998. Título 21, part 320.
12. THE EUROPEAN AGENCY FOR THE EVALUATION OF MEDICINAL PRODUCTS. EMA. Evaluation of Medicines for Human Use. Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). London 26, Julio 2001, pág.13.
13. SIRISUTH N, EDDINGTON ND. In-Vitro-In-Vivo Correlation Definitions and Regulatory Guidance. *International Journal of Generic Drugs*. RL disponible en: <http://www.locumusa.com/pdf/journal/ijcomp.pdf>