

ACADEMIA JUDICIAL INTERNACIONAL

CIENCIA, TÉCNICA Y  
∞ PODER JUDICIAL ∞

---

# PRINCIPIOS BÁSICOS EN LA INVESTIGACIÓN DE PRODUCTOS FARMACEÚTICOS

Carlos Zala  
Lucas Marletta  
Luis Cresta  
Ernesto J. Felicio  
José Blanc  
Ethel Feleder  
Gustavo Jankilevich  
María Cristina Cortesi  
Rodolfo Vincent  
Víctor Hugo Quiñones  
Mariana Kurlat  
Susana Faura  
Carlos McReddie  
Victoria Zolezzi  
Daniel Flores

---

Coordinadora  
**Dra. Delia Beatriz Iñigo**

**LA LEY**

# CLASIFICACIÓN DE LOS PRODUCTOS FARMACÉUTICOS

2

# MEDICAMENTOS GENÉRICOS, BIODISPONIBILIDAD Y BIOEQUIVALENCIA ¿QUÉ NECESITAMOS SABER?

por ETHEL C. FELEDER

## 1. INTRODUCCIÓN

El descubrimiento de una nueva molécula comienza en el contexto de la ciencia básica dentro del ámbito de un laboratorio, donde se produce la síntesis de una nueva droga junto con el hallazgo de una respuesta biológica *In Vitro* que anticipa un potencial efecto terapéutico. Una extensa batería de ensayos denominados pre-clínicos —ensayos *In Vitro* en tejidos, modelos animales, ensayos físico-químicos y de manufactura— preceden a la primera administración de esa nueva molécula en un reducido número de seres humanos (ensayos de Fase I). El propósito de los ensayos preclínicos es el de obtener datos que apoyen, con cierto grado de seguridad la decisión del uso del fármaco en seres humanos. Las etapas de farmacología clínica se van procediendo posteriormente con el objeto de evaluar la eficacia y seguridad del fármaco y se suceden en paralelo con el desarrollo galénico y el escalamiento de la forma farmacéutica. Si todas estas etapas se desarrollan exitosamente, entonces, los resultados de los ensayos realizados para evaluar la eficacia y seguridad terapéutica, junto con los resultados de manufactura son analizados en el contexto de un dossier que es presentado ante la Agencia Regulatoria de aplicación y la nueva molécula es introducida al mercado farmacéutico para su comercialización.

Generalmente, desde el momento en que la molécula entra a la etapa clínica hasta que el dossier es aprobado por la entidad regulatoria para su comercialización transcurre un lapso de entre 10 a 13 años. El costo subyacente alcanza a los 800 a 1700 millones de dólares y solamente una única droga de cada 10 es introducida en el mercado. El desarrollo clínico y preclínico de una nueva droga sufre el efecto pirámide; falta de eficacia, problemas de seguridad, dificultades de fabricación son los principales motivos para la caída de un principio activo en el camino hacia su aprobación.

Finalmente, el medicamento que contiene esa nueva molécula y es aprobado para su comercialización es considerado el producto "innovador". Un medicamento innovador u original es aquel que contiene un principio activo nuevo, con el que se ha realizado un proceso de investigación y desarrollo completo, desde su síntesis química hasta su utilización clínica.

Este proceso de desarrollo de un medicamento innovador es realizado en el marco de la protección de patentes. La patente —propiedad del Laboratorio productor (también llamado innovador) que, descubre, es dueño o licencia la nueva molécula— protege la invención otorgándole el derecho exclusivo de comercialización por un período de 20 años durante los cuales el titular puede impedir que terceros exploten su idea inventiva. El laboratorio productor, propietario de los derechos, comercializa al medicamento innovador bajo un nombre de marca registrada.

Una vez caducados los derechos de patente, la misma pasa a ser de dominio público, entonces los principios activos incluidos en los medicamentos innovadores, pueden también ser comercializados como especialidades farmacéuticas fabricadas por diferentes laboratorios. A partir de ese momento, un medicamento que ha demostrado su seguridad y eficacia por el uso continuado, puede ser considerado por la Autoridad Sanitaria competente para ser reconocido como medicamento genérico.

## 2. DEFINICIONES

A continuación definiremos una serie de términos que son necesarios para el entendimiento de la situación de las especialidades medicinales que se prescriben en la práctica médica.

Los términos *especialidad medicinal* y *medicamento* se refieren al producto farmacéutico terminado y se utilizan indistintamente dentro del texto. Los términos *droga*, *molécula*, *fármaco* y *principio activo* se refieren a la droga independiente del producto farmacéutico y se utilizan indistintamente.

### 2.a) Equivalencia Farmacéutica

Una especialidad farmacéutica es equivalente a otra de referencia cuando tiene el mismo principio activo, la misma dosis, la misma forma farmacéutica, la misma vía de administración y estándares de calidad comparables.

### 2.b) Bioequivalencia

Una **especialidad medicinal** es bioequivalente a otra de referencia cuando siendo equivalentes farmacéuticos sus biodisponibilidades (velo-

cidad y cantidad de droga absorbida) después de la administración en la misma dosis molar son semejantes en tal grado, que pueda esperarse que sus efectos sean esencialmente los mismos. De alguna manera, la bioequivalencia es un aspecto adicional que garantiza la calidad de una nueva especialidad medicinal (genérica) en relación a la especialidad medicinal de referencia.

### 2.c) Equivalencia Terapéutica

Se define que dos especialidades medicinales son equivalentes terapéuticos, cuando han demostrado la equivalencia farmacéutica y la bioequivalencia entre ambas. Desde el punto de vista legal esta definición implica que una de las especialidades farmacéuticas puede sustituir a la otra en el tratamiento de una enfermedad o síntoma en un paciente (concepto de intercambiabilidad). Desde el punto de vista práctico, por intercambiabilidad se entiende la posibilidad de prescribir indistintamente un producto farmacéutico genérico y un innovador en un mismo paciente, esperando la misma eficacia y seguridad terapéutica. De esta forma, el perfil de eficacia y seguridad de una especialidad farmacéutica genérica está garantizado para su uso clínico a través de la demostración de la equivalencia farmacéutica y de los ensayos de bioequivalencia. El Laboratorio productor de una especialidad medicinal genérica, a través de la demostración de bioequivalencia, no necesita repetir los ensayos de eficacia y seguridad para los principios activos que ya fueron previamente aprobados.

### 2.d) Medicamento Genérico

El medicamento genérico es una especialidad medicinal que demuestra ser **equivalente farmacéutico y bioequivalente** a un medicamento innovador -que es utilizado como referencia legal y definido por la entidad reguladora de aplicación. El medicamento genérico se prescribe bajo el nombre de la molécula y es intercambiable en tanto prescripción con la especialidad medicinal innovadora.

### 2.e) Medicamento Similar

Es el producto que contiene la(s) misma(s) sustancia(s) terapéuticamente activa como base de su formulación, así como formas farmacéuticas, vías de administración, posología, indicaciones, contraindicaciones, precauciones, advertencias, reacciones adversas, pruebas de disolución y otros datos correlativos semejantes al producto registrado en el país, pudiendo diferir en características tales como tamaño y forma, excipientes, período de vida útil, envase primario. El medicamento similar se comercializa con un nombre de marca y por definición, no requiere demostrar bioequivalencia para su comercialización.

A continuación se muestra una tabla que resume las características de las especialidades medicinales innovadora, genérica y similar.

**Tabla 1: Clasificación de Especialidades Medicinales**

| Medicamento      | Equivalencia Farmacéutica | Bioequivalencia demostrada               | Autorización sanitaria previa | Equivalencia Terapéutica | Intercambiable | Derechos de patente |
|------------------|---------------------------|--|-------------------------------|--------------------------|----------------|---------------------|
| <i>Innovador</i> | Sí                        | Ensayos Clínicos de Seguridad y Eficacia | Sí                            | Si                       | Si             | Sí                  |
| <i>Genérico</i>  | Sí                        | Sí                                       | Sí                            | Si                       | Si             | No                  |
| <i>Similar</i>   | Sí o No                   | No                                       | Sí                            | No                       | No             | No                  |

### 3. MARCO REGULATORIO

De esta forma, focalizaremos esta revisión a la situación particular en la Argentina. En nuestro país, no existe legislación referida a los medicamentos genéricos. En el Decreto Nacional N° 150/92 (Artículo 1º) se definen los siguientes términos: medicamento, principio activo o droga farmacéutica, nombre genérico y especialidad medicinal o farmacéutica, pero no se incluye al medicamento genérico. La ley nacional 25.649 del año 2002 de Promoción de la utilización de medicamentos por su nombre genérico define a la **Especialidad Medicinal Genérica** como aquella especialidad medicinal identificada por el nombre genérico que corresponda a su composición; es decir establece la prescripción por nombre genérico, pero no define el término dentro del concepto de la especialidad medicinal.

La Disposición de la Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica (A.N.M.A.T.) 3185 que entra en vigencia en el año 1999 y establece la exigencia de demostración de bioequivalencia para principios activos de alto riesgo sanitario es la primera regulación que introduce el concepto de bioequivalencia y equivalencia terapéutica tal como se lo aplica en los países del primer mundo, ya que dispone la obligatoriedad de ejecución de ensayos de bioequivalencia para la obtención de registros de comercialización para especialidades medicinales que son consideradas de riesgo sanitario alto. En dicha disposición el listado de principios activos se extiende a 15 (Tabla 2). En la actualidad cualquier especialidad medicinal listada en la mencionada Disposición y que se comercialice en nuestro país debe haber demostrado la bioequivalencia con el producto de referencia. En

tal sentido, la Administración Nacional de Alimentos, Medicamentos y Tecnología Médica toma la iniciativa en el tema de bioequivalencia y dispone una serie de normativas que regulan la obligatoriedad de bioequivalencia para otros principios activos como los antiretrovirales, inmunosupresores y algunos otros fármacos que presentan características biofarmacéuticas o de seguridad particulares (Tabla 2). Finalmente la disposición 5040/06 con su modificatoria del año 2007 define un Régimen de Buenas Prácticas de Investigación para la realización de Ensayos de Biodisponibilidad y Bioequivalencia, posicionando a nuestro país dentro del marco regulatorio internacional para este tipo de ensayos.

La aplicación gradual de la exigencia de bioequivalencia para las especialidades medicinales es un criterio sugerido por la Organización Panamericana de la Salud (OPS 1997) para ser aplicado en la Región de las Américas y fue adoptado por nuestra Agencia Regulatoria. La aplicación paulatina del concepto de gradualidad debería ser el comienzo de un extenso camino que permita garantizar la calidad de todos los medicamentos que consume la población. En la actualidad en nuestro país, la exigencia de bioequivalencia se extiende a unos 30 principios activos. Dentro de Latinoamérica, Argentina es uno de los países que lideran la región. Es por ello, que la educación de la comunidad médica en estos temas, pasa a ser un punto clave para la prescripción.

**Tabla 2. Listado de Principios Activos y sus Disposiciones asociadas con exigencia de obligatoriedad de bioequivalencia**

| Disposicion | Principios Activos  |
|-------------|---|
| 3185/99     | Carbamazepina- Oxcarbamacepina- Fenitoína- Carbonato de Litio- Etosuximida- Quinidina-Valproato- Warfarina- Digoxina- Teofilina- Ciclosporina-Tolbutamida-Verapamilo- Levodopa/IDCC |
| 3311/01     | Antiretrovirales  |
| 229/00      | Piridostigmina  |
| 2807/02     | Isotretinoína   |
| 2446/07     | Sirolimus- Everolimus- Tacrolimus- Micofenolato de mofetilo   |

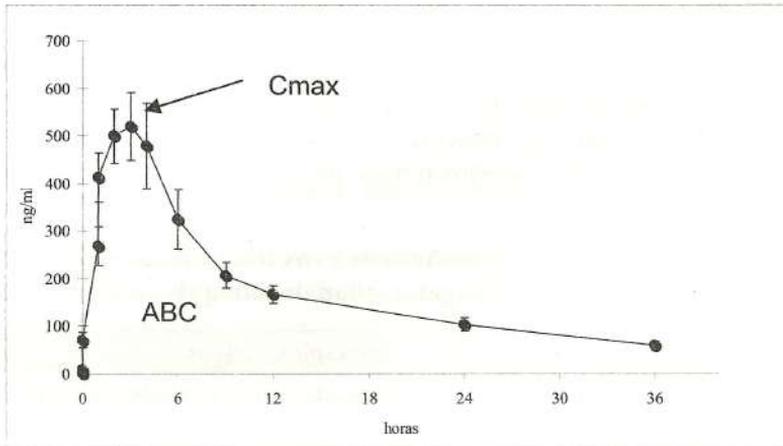
#### 4. CONCEPTOS DE BIODISPONIBILIDAD Y BIOEQUIVALENCIA:

Cuando un medicamento (especialidad medicinal) es administrado a un ser humano, el principio activo contenido en él sufre una serie de procesos farmacocinéticos dentro del organismo que determinan la concentración de dicho activo en la biofase (sitio de acción) para ejercer su acción terapéutica. Las etapas de absorción, distribución, metabolismo y eliminación modifican la concentración final del activo en el organismo. La biodisponibilidad (BD), resultado de las etapas mencionadas, se entiende entonces,

como la velocidad y la cantidad de droga que es absorbida y se encuentra disponible para ejercer su efecto. Los niveles del fármaco que se encuentran en el fluido biológico y determinan la biodisponibilidad están asociados con los efectos clínicos, de forma tal que la BD es una herramienta muy eficaz para establecer indirectamente la eficacia y seguridad de una droga.

La BD de un principio activo se determina a través de parámetros farmacocinéticos definidos, como el Area bajo la Curva Concentración-Tiempo (ABC) y la Concentración Máxima (Cmax) (Fig. 1) que se estiman a través de la cuantificación de los niveles de la droga en los fluidos biológicos, especialmente en plasma o sangre.

**Figura 1. Curva Concentración-Tiempo para un principio activo contenido en una especialidad medicinal**



Debido a que la BD es dependiente de las características de la especialidad medicinal (forma farmacéutica, vía de administración, etc.) en donde se formule el principio activo, el desarrollo de una nueva molécula debe estar acompañado de un adecuado desarrollo farmacéutico para asegurar que la droga se encuentre disponible eficientemente en el organismo para ejercer un óptimo efecto terapéutico. Para el caso de nuevas moléculas, los ensayos de BD son exigidos por las Agencias Regulatorias como evidencia de la forma en que la droga es liberada de la nueva especialidad medicinal y se encuentra disponible en el sitio de acción. En el caso de especialidades medicinales genéricas, la BD comparada o Bioequivalencia (BE) es exigida como evidencia comparativa de la exposición sistémica y es el ensayo que asegura que dos especialidades medicinales (innovador y genérico) de distinto origen de fabricación proporcionan similar biodisponibilidad y por consiguiente similar efecto terapéutico. La bioequivalencia asegura la equivalencia terapéutica entre especialidades medicinales innovadoras y genéricas, y por ende la intercambiabilidad en la prescripción.

Sin embargo, no siempre es requerido realizar ensayos clínicos de bioequivalencia para aceptar la intercambiabilidad de dos productos farmacéuticos con la misma dosis, preparación y principio activo. En el caso de una especialidad medicinal que se administra por vía parenteral (ej., intravenosa, intramuscular, subcutánea o intratecal), la dosis que llega a circulación sistémica corresponde a toda la dosis administrada, ya que el principio activo se administra disuelto y no sufre etapa de absorción, como en cambio sucede con algunos productos de administración oral. En este caso no se precisan los ensayos de BE para comercializar una especialidad medicinal genérica. Los estudios de BE para fármacos que se administran por otras vías, como la inhalatoria, se analizan caso por caso en las Agencias Regulatorias; pero en general la bioequivalencia se demuestra a través de ensayos clínicos. Nuestra Agencia Regulatoria define por Disposición 2814/02 las formas farmacéuticas que no requieren la realización de estudios de equivalencia.

## 5. ESTUDIOS DE BIOEQUIVALENCIA

El ensayo de bioequivalencia es un ensayo clínico, que se realiza en seres humanos; y es el que asegura a través de la comparación de biodisponibilidades, la intercambiabilidad entre el medicamento genérico y el medicamento innovador; en este caso test y referencia, respectivamente.

Cuando se plantea realizar un ensayo de BE el primer paso es el diseño de un protocolo de investigación. Una extensa búsqueda bibliográfica del estado de arte de la información científica y médica conocida sobre la droga y/o producto farmacéutico precede a la redacción del protocolo. El objetivo principal de un estudio de bioequivalencia es la comparación de biodisponibilidades y la determinación del cumplimiento de los criterios regulatorios universalmente definidos para bioequivalencia entre productos farmacéuticos.

Como se mencionó anteriormente, los parámetros farmacocinéticos sobre los que va a recaer principalmente la conclusión de si existe o no bioequivalencia entre los dos productos Test y Referencia, son el área bajo la curva (ABC) y la concentración máxima alcanzada (Cmax).

### 5.1. Puntos Finales Primarios

Determinar las concentraciones del principio activo, y/o metabolito con actividad biológica, en función del tiempo en las muestras biológicas de cada sujeto luego de la administración de los productos test y referencia.

### 5.2. El diseño del Ensayo

El diseño clásico de un estudio que intenta evaluar dos especialidades medicinales es el de un ensayo abierto, cruzado simple, con dosis única,

randomizado y balanceado. Sintéticamente, el diseño del ensayo define la administración de una única dosis de los productos en investigación a sujetos adultos sanos de ambos sexos. El ensayo es abierto, en tanto el investigador como el sujeto conocen la medicación administrada. El diseño cruzado implica que el ensayo se realiza en dos diferentes períodos de dosificación, donde en cada uno de ellos se administra a cada sujeto experimental el producto test (T) o de referencia (R), y en el siguiente aquel preparado que no hubieran tomado en la primera fase. Existe una separación temporal (período de lavado) entre estos dos períodos que depende del tipo de fármaco. Por lo general se establece como tiempo mínimo de este intervalo el correspondiente a 5 semividas de eliminación. La randomización esta dada por la asignación al azar del orden o secuencia de administración de los productos en investigación. Se requiere un balance inicial de las secuencias en que estos se administran.

### 5.3. El número de sujetos

El cálculo del tamaño muestral se realiza partiendo del supuesto de que se están comparando dos medidas iguales y que el intervalo de confianza del 90% de la razón de estas dos medidas no exceda de  $\pm$  el 20% del valor de referencia. Los logarítmicos de los dos parámetros principales,  $C_{max}$  y ABC, son las medidas que se van a utilizar para la determinación del tamaño muestral. Diversos autores han estudiado y definido las ecuaciones matemáticas y estadísticas que permiten estimar la cantidad de sujetos que deben ser incorporados a un estudio fijando los errores estadísticos de Tipo I y II en 0.05 y 0.20, respectivamente, y considerando el coeficiente de variación (o variabilidad) de los parámetros estudiados.

La decisión del tamaño de muestra también es fundamental en el diseño, ya que la sobreestimación de la muestra redundaría en un gasto innecesario de recursos, con menor riesgo estadístico; y por el otro lado, la incorporación de menor cantidad de sujetos que los necesarios podría conllevar una incertidumbre en los resultados (conocida como error de tipo II).

### 5.4. Muestreo

La farmacocinética de la molécula es el dato clave que permite definir un correcto muestreo en el momento de diseñar el protocolo de investigación, y que conduce a posteriori a estimar los parámetros que van a definir la bioequivalencia entre dos especialidades medicinales. El muestreo elegido debe correlacionar el perfil farmacocinético de la molécula con la forma farmacéutica que se administra (ej. Droga de vida media corta en un comprimido de liberación extendida) y debe cubrir armónicamente las etapas de absorción, distribución y eliminación. Las Agencias Regulatorias, suelen definir un número mínimo de muestreos que pueden variar entre 10 a 18 muestras por período de tratamiento. La evaluación de la bibliografía pre-

via con datos de concentración en función del tiempo, facilita la elección muestral.

### 5.5. Definición de Población en Estudio

Los estudios de bioequivalencia suelen conducirse en sujetos adultos sanos de ambos sexos. Las características de la población en estudio se definen en el protocolo de investigación a través de los criterios de inclusión y exclusión. El criterio para definir a un sujeto como sano desde el punto de vista médico debe estar expresamente definido en el protocolo de investigación. Los protocolos de investigación en bioequivalencia, tienen criterios universalmente aceptados para definir a un sujeto sano. La definición de la participación de un determinado sujeto en un protocolo de investigación debe ser controlada por el Investigador Médico.

La participación de adultos sanos en ensayos de bioequivalencia ha demostrado que no conlleva riesgos importantes para el sujeto en investigación, si se respetan los criterios médicos generales de exclusión como personas con antecedentes de alergia, personas embarazadas o amamantando, personas con antecedentes médicos previos, etc.; y si se respetan los lineamientos previstos en el protocolo de investigación.

### 5.6. Análisis Farmacocinético y Criterios de Bioequivalencia

El parámetro  $C_{max}$  se obtiene directamente de los resultados de las concentraciones en el fluido biológico. Se considera a la  $C_{max}$  como el valor de concentración más alto obtenido, y es un parámetro que sirve para estimar la velocidad y cantidad de absorción.

El ABC se obtiene a partir de cálculos matemáticos de las concentraciones en el fluido biológico. Este parámetro brinda información sobre la cantidad de fármaco que se absorbe y pasa a la circulación sistémica para que pueda ejercer su efecto biológico. Este parámetro, corresponde, tal y como dice su nombre, al área bajo la curva que van formando las concentraciones obtenidas en los diferentes tiempos.

Existen otros parámetros farmacocinéticos que pueden obtenerse en estos ensayos clínicos, aunque son menos relevantes a la hora de concluir si existe o no bioequivalencia, tales como la vida media ( $t_{1/2}$ ), el aclaramiento (CI) y el tiempo de residencia medio (MRT), ajustados a la biodisponibilidad.

Se recomienda que tanto el ABC como el  $C_{max}$  se analicen también con transformación logarítmica para normalizar los datos. Los datos transformados de ABC y  $C_{max}$ , que son variables continuas, se comparan habitualmente mediante el análisis paramétrico de varianzas (ANOVA), y sólo en el caso de que se obtengan con este método diferencias entre los periodos

(efecto periodo) o entre las secuencias (efecto secuencia) se debe realizar un análisis ni paramétrico, para anular la influencia de los resultados.

Para poder afirmar que dos preparados son bioequivalentes debe demostrarse que la diferencia de los dos parámetros cinéticos que miden velocidad de absorción y cantidad total de fármaco absorbida no sobrepasan unos límites considerados. Las recomendaciones de la FDA y de la Unión Europea que fueran posteriormente adoptadas por casi todas las agencias regulatorias del mundo (con mínimas variantes), para considerar a dos especialidades medicinales como bioequivalentes, suponen el establecimiento previo de una diferencia entre ambos preparados, en términos de ABC y Cmax, que pueda asumirse como clínicamente relevante. Esa diferencia define un límite denominado "región de bioequivalencia". Se recomienda que, salvo en casos explícitamente determinados, se establezca como criterio de bioequivalencia que los intervalos de confianza estándar de la formulación T con respecto la R se encuentren dentro del 20% (80-120% para los datos no transformados y 80-125% para los datos con transformación logarítmica), pudiéndose ampliar este intervalo por causas estadísticas (notable asimetría de los valores promedio de los parámetros) o clínicas (gran variabilidad interindividual o amplio margen terapéutico). De esta forma la bioequivalencia se demuestra si el promedio de la razones de los parámetros farmacocinéticos y sus respectivos intervalos de confianza del 90% se encuentran dentro de los límites de la región.

## 6. CONCLUSIONES

El resguardo en la calidad de los medicamentos es fundamental para garantizar el cuidado de la salud de la población que los consume. En tal sentido, el medicamento genérico, demostrando equivalencia farmacéutica y bioequivalencia, permite garantizar dicha calidad, medida en términos de seguridad y eficacia. La disponibilidad de medicamentos genéricos en el mercado garantiza la accesibilidad de la población general a tratamientos de calidad comprobada. En tal sentido, la bioequivalencia constituye una herramienta eficaz para dicho propósito.

A pesar de que en nuestro país, no existe legislación sobre medicamentos genéricos; la exigencia obligatoria de ensayos de bioequivalencia para la comercialización de aproximadamente 30 principios activos, es el comienzo de un largo camino que debe incrementarse gradualmente año tras año para mejorar la calidad de nuestros medicamentos, y por ende, la calidad en salud.

## BIBLIOGRAFÍA

ATKINSON, A., DANIELS C., DEDRICK R., GRUDZINSKAS C., MARKEY S., 2001, *Principles of Clinical Pharmacology*. Academic Press, San Diego, CA.

- CHOW SH., LIU J.P., 2002, *Design and Analysis of bioavailability and bioequivalence studies*, Marcel Dekker, Inc.
- Decreto N° 150, 1992, Poder Ejecutivo Nacional. República Argentina.
- DILETTI E., HAUSCHKE D., STEINJAS V.W., *Sample size determination for bioequivalence assessment by means of confidence interval*, Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol 1992; 30 Suppl 1: S51-8.
- DIMASI, J., 2001, *New drug development in the USA from the 1963 to 1999; Risks in new drug development-Approval success rates for investigational drugs*. Clinical Pharmacology and Therapeutics, 69, 286-307.
- Disposición A.N.M.A.T. 3185/99. *Apruébanse las recomendaciones técnicas contenidas en el documento "Cronograma para exigencias de estudios de equivalencia entre medicamentos de riesgo sanitario significativo"*.
- Disposición A.N.M.A.T. 5040/06 Con Disp 1746/07. *Apruébase el Régimen de Buenas Prácticas para la Realización de Estudios de Biodisponibilidad/Bioequivalencia*.
- Disposición ANMAT 2814/02. *Formas Farmacéuticas que no requieren Estudios de Equivalencia*.
- EMILIO J., LUCKABAUGH D., 1998, *Manual del Centro para la Evaluación e Investigación de Fármacos (CDER)*. [en línea] Ministerio de Salud y Servicios Sociales. Food and Drug Administration. U.S.
- Expert Committee on Specifications for pharmaceutical preparations*, 1996, WHO Technical Report Series N° 863., 34 th Report. Geneva.
- Glosario de términos especializados para la evaluación de medicamentos*, 1990, OMS-OPS, Washington.
- Guidance for Industry, Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products - General Considerations*, 2003, U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER).
- Guidance on the Investigation of Bioavailability and Bioequivalence*, 2001, European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, Committee for Proprietary Medicinal Products.
- Ley de Patentes de Invención y Modelos de Utilidad* (Ley 24.481 modificada por la Ley 24.572 T.O. 1996 - B.O. 22/3/96). Modificada por la Ley 25.859. Instituto Nacional de la Propiedad Intelectual, Republica Argentina.
- Ley 25.649 Promoción de la utilización de medicamentos por su nombre genérico*, Ministerio de Salud Pública, Republica Argentina.
- PATTERSON S., JONES B., 2006, *Bioequivalence and Statistics in Clinical Pharmacology*, Chapman & Hall/CRC, Taylor & Francis Group, Baw Cark.