



**UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
CUAUTITLÁN**

**“Estudio Documental de Intercambiabilidad  
de Medicamentos Veterinarios”**

**TESIS:  
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA**

**P R E S E N T A:  
Pacheco Cortés Carmen**

**ASESORES:**  
Dra. Raquel López Arellano  
D.A.R. Juan José Díaz Esquivel



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN  
UNIDAD DE ADMINISTRACIÓN ESCOLAR  
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES

U. N. A. M.  
FACULTAD DE ESTUDIOS  
SUPERIORES CUAUTITLÁN  
ASUNTO: VOTO APROBATORIO

M. en C. JORGE ALFREDO CUÉLLAR ORDAZ  
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN  
PRESENTE

ATN: M. EN A. ISMAEL HERNÁNDEZ MAURICIO  
Jefe del Departamento de Exámenes Profesionales  
de la FES Cuautitlán.

Con base en el Reglamento General de Exámenes, y la Dirección de la Facultad, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el: Trabajo de Tesis

**Estudio documental de intercambiabilidad de medicamentos veterinarios.**

Que presenta la pasante: Carmen Pacheco Cortés

Con número de cuenta: 305081098 para obtener el Título de la carrera: Química Farmacéutico Biológica

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

**ATENTAMENTE**

**"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"**

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 04 de Junio de 2015.

**PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO**

	NOMBRE	FIRMA
<b>PRESIDENTE</b>	D.A.R. Juan José Díaz Esquivel	
<b>VOCAL</b>	D.E.S.S. Rodolfo Cruz Rodríguez	
<b>SECRETARIO</b>	Q.F.B. José Antonio Garduño Rosas	
<b>1er. SUPLENTE</b>	Q.F.B. Guadalupe Alvarez Avila	
<b>2do. SUPLENTE</b>	M.I. Claudia Mariano Hernández	

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional (art. 127).

IHM/mmgm\*

*A mi mamá:*

---

*Tú me has dado todo sin pedir nada.*

*Gracias por tu apoyo incondicional en todos mis proyectos, especialmente éste, pues gracias a tí es que he terminado una etapa más en mi vida. Eres mi mayor ejemplo a seguir. Te amo.*

*No hacen falta alas  
para hacer un sueño  
basta con las manos  
basta con el pecho  
basta con las piernas  
y con el empeño.*

*No hacen falta alas  
para ser más bellos  
basta el buen sentido  
del amor inmenso  
no hacen falta alas  
para alzar el vuelo.*

**Silvio Rodríguez**

**A Dios.....**

**A la Universidad Nacional Autónoma de México**

*Por abrirme las puertas al universo del conocimiento y permitirme desarrollarme por persona*

**A mi familia**

*Alejandro, Nancy, Antonio, Cristy, Brissy y Totí, éste logro también es de ustedes*

**A Miguel**

*Por todo el apoyo brindado*

**A mis compañeros y amigos**

*Por acompañarme en éste camino y brindarme su cariño, especialmente a Dani y Gaby*

**A la Dra. Raquel López Arellano y el D.A.R Juan José Díaz Esquivel**

*Por la paciencia, confianza y apoyo que me brindaron para realizar éste trabajo.*

**A todos mis profesores**

*Que me entregaron a través de su conocimiento y dedicación las herramientas para preparar mi camino hacia el mundo profesional*

**A mis sinodales**

*D.A.R Juan José Díaz Esquivel, DESS Rodolfo Cruz, Q.F.B José Antonio Garduño Rosas, M. en I. Claudia Mariano Hernández y M.en C. Guadalupe Álvarez Ávila por dedicar parte de su tiempo para la revisión de este trabajo y por las valiosas sugerencias y comentarios para mejorarlo.*

---

## CONTENIDO

CONTENIDO.....	1
ÍNDICE DE FIGURAS.....	3
ÍNDICE DE TABLAS.....	3
ABREVIATURAS .....	4
I. INTRODUCCIÓN.....	6
II.OBJETIVOS.....	7
III. MARCO DE REFERENCIA.....	8
1. Importancia de los medicamentos veterinarios .....	8
2. Importancia de los estudios de intercambiabilidad de medicamentos veterinarios. ....	12
3. Regulación de los estudios de Intercambiabilidad de medicamentos veterinarios .....	14
3.1 Situación nacional.....	14
3.2 Situación internacional .....	15
4. Estudios de intercambiabilidad de medicamentos veterinarios .....	16
4.1 Buenas prácticas de fabricación .....	16
4.2 Tamaño de partícula equivalente.....	17
4.3 Prueba de disolución para demostrar intercambiabilidad.....	18
4.4 Bioexenciones en estudios de bioequivalencia.....	21
5. Estudios de bioequivalencia de Medicamentos Veterinarios.....	23
5.1 Criterios para determinar si un medicamento deberá ser sometido a Bioequivalencia	24
5.2 Metodología de los estudios de bioequivalencia en sangre .....	25
IV. METODOLOGÍA .....	38
V. RESULTADOS.....	39
1. Base de datos generada .....	39
2. Centro virtual de Intercambiabilidad de Medicamentos Veterinarios .....	40
VI. DISCUSIÓN .....	43
1. Información reportada por tipo de documento .....	43
2. Información reportada por lugar de publicación y fecha .....	45
3. Información reportada sobre Estudios de bioequivalencia en animales .....	47
VII. CONCLUSIONES.....	50

---

VIII. BIBLIOGRAFÍA .....	51
IX. GLOSARIO DE TÉRMINOS.....	55
X. ANEXO .....	64
Base de datos completa .....	64



---

## ÍNDICE DE FIGURAS

---

**Figura 1.** Proyecciones del consumo mundial de carne 2010-2050

**Figura 2.** Consumo de Carne de Bovino, Cerdo y Pollo en México

**Figura 3.** Dos ejemplos de estudios de equivalencia *in vitro* mediante pruebas de disolución de formas farmacéuticas sólidas

**Figura 4.** Metodología de los estudios de bioequivalencia

**Figura 5.** Parámetros cinéticos de biodisponibilidad determinados más frecuentemente en bioequivalencia

**Figura 6.** Base de datos generada

**Figura 7.** Página principal del centro virtual generado con la información obtenida

**Figura 8.** Página de acceso a la base de datos

**Figura 9.** Ejemplo de búsqueda de artículos de bioequivalencia en la base de datos del Centro Virtual

**Figura 10.** Información reportada por tipo de documento

**Figura 11.** Clase de información reportada sobre medicamentos veterinarios

**Figura 12.** Información reportada por fecha de publicación

**Figura 13.** Información reportada por lugar de publicación

**Figura 14.** Información reportada sobre bioequivalencia por especie animal

---

## ÍNDICE DE TABLAS

---

**Tabla 1.** Normas Oficiales Mexicanas en materia de enfermedades del ganado en el país

**Tabla 2.** Diseño cruzado en estudios de bioequivalencia

---

## ABREVIATURAS

---

<b>AEMPS</b>	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (España)
<b>ANVISA</b>	Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (Brasil)
<b>ABC</b>	Área bajo la curva de las concentraciones del fármaco en sangre respecto al tiempo (parámetro de cantidad)
<b>ABC<sub>0-LOQ</sub></b>	Área bajo la curva en el último tiempo de muestreo asociada a concentraciones cuantificables
<b>ABC<sub>0-t</sub></b>	Área bajo la curva de concentración plasmática desde la administración hasta el tiempo t
<b>ABC<sub>0-∞</sub></b>	Área bajo la curva de concentración plasmática extrapolada a infinito
<b>BPL</b>	Buenas Prácticas de Laboratorio
<b>BPM</b>	Buenas Prácticas de Manufactura
<b>CDER</b>	Center for Drug Evaluation and Research (Estados Unidos)
<b>C<sub>ee</sub></b>	Concentración del fármaco en sangre en estado estacionario
<b>C<sub>max</sub></b>	Concentración máxima del fármaco en sangre
<b>C<sub>min</sub></b>	Concentración mínima del fármaco en sangre
<b>CVM</b>	Center of Veterinary Medicine (Estados Unidos)
<b>CVMP</b>	Committee for Medicinal Products for Veterinary Use (Unión Europea)
<b>COFEPRIS</b>	Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (México)
<b>EGGVP</b>	European Group for Generic Veterinary Products (Unión Europea)
<b>EC</b>	European Commission (Unión Europea)
<b>EMA</b>	European Medicines Agency (Unión Europea)
<b>FDA</b>	Food and Drug Administration (Estados Unidos)
<b>GMP</b>	Good Manufacturing Practice
<b>ICH</b>	International Conference Harmonization
<b>ISO</b>	International Organization for Standardization

---

<b>Ke</b>	Constante de eliminación
<b>OMS</b>	Organización Mundial de Salud
<b>OCDE/OECD</b>	Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico
<b>SAGARPA</b>	Secretaría de Agricultura, Ganadería, Desarrollo Rural, Pesca y Alimentación (México)
<b>SENASICA</b>	Servicio Nacional de Sanidad, Inocuidad y Calidad Agroalimentaria(México)
<b>SCB</b>	Sistema de Clasificación Biofarmacéutica
<b>SSA</b>	Secretaria de Salud (México)
<b>T<sub>max</sub></b>	Tiempo en que se alcanza la C <sub>max</sub> (parámetro de velocidad)
<b>T<sub>ret</sub></b>	Tiempo transcurrido entre la administración del medicamento y la aparición del principio activo en circulación sistémica
<b>USDA</b>	United States Department of Agriculture
<b>VICH</b>	International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products
<b>UNAM</b>	Universidad Nacional Autónoma de México (México)

---

## I. INTRODUCCIÓN

---

El tratamiento de las enfermedades en los animales ha adquirido cada vez mayor importancia a nivel mundial debido al aumento en el consumo de proteínas derivadas de éstos; por ello, son necesarios medicamentos de calidad, eficacia y seguridad para combatir éstas enfermedades.

El uso de medicamentos genéricos intercambiables a nivel veterinario es una opción para aquellos productores que ven en la medicina de patente una fuerte carga presupuestal. En la industria farmacéutica, la producción de genéricos promueve mayor competencia. Para que un medicamento genérico veterinario se pueda comercializar, se debe garantizar su calidad mediante la realización de estudios de intercambiabilidad, los cuales deben estar armonizados con las principales normativas internacionales (VICH, OMS, EMA, FDA). El principal impacto de no contar con medicamentos genéricos veterinarios que tengan estudios de intercambiabilidad, trae consigo que éstos generen consecuencias en la salud de los animales, los sistemas productivos y los consumidores de proteína animal; además, prolongan y alargan la enfermedad de los animales afectados, obligando a los ganaderos a invertir en otros tratamientos que requieren un gasto monetario mayor, por ello la importancia de contar con medicamentos genéricos de calidad que garanticen el éxito de la terapia, ayuden a la economía de los ganaderos, y sobre todo cumplan con asegurar la salud de los animales.

El trabajo está conformado, primero, por un marco de referencia donde se menciona la importancia que tienen los medicamentos veterinarios para el bienestar de los animales y consumidores de proteína animal, debido a un aumento en la demanda de alimentos de origen animal a nivel mundial. También se muestran datos sobre el consumo de carne en el país y las enfermedades que prevalecen en el ganado en la actualidad; esto con el objeto de enfatizar la necesidad de contar con medicamentos seguros y eficaces.

La autorización de los estudios de intercambiabilidad a nivel nacional y mundiales de suma importancia, por ello se menciona la regulación, reglamentación y legalidad actual, así como los acuerdos u organizaciones existentes para realizar y armonizar éste tipo de estudios.

En el capítulo “Estudios de Intercambiabilidad” se tratan los requisitos técnicos, la metodología y los criterios a tomar en cuenta para llevarlos a cabo.

La finalidad del trabajo es mostrar el resultado de la investigación documental sobre intercambiabilidad de medicamentos veterinarios; para ello se realizó una búsqueda exhaustiva de información en internet: bases de datos, libros, páginas de organizaciones internacionales etc.; para posteriormente elaborar un reporte sobre ésta información.

---

## II.OBJETIVOS

---

### **Objetivo general:**

Buscar, seleccionar, analizar y compilar información sobre intercambiabilidad de medicamentos veterinarios, para generar una base de datos que facilite la consulta a interesados sobre el tema.

### **Objetivos particulares:**

- Realizar una investigación documental y localizar la mayor cantidad de información relacionada con intercambiabilidad de medicamentos veterinarios.
- Analizar el contenido de la información reunida para poder clasificarla en tópicos.
- Organizar la información recopilada en una hoja de Excel para elaborar un reporte en base a los indicadores de clasificación de la información.

---

### III. MARCO DE REFERENCIA

---

#### 1. Importancia de los medicamentos veterinarios

Los medicamentos veterinarios son esenciales tanto para la salud animal como para los humanos, al ser éstos últimos consumidores de productos de origen animal. Los medicamentos existen desde hace mucho tiempo, pero actualmente son más necesarios para controlar, prevenir las enfermedades y proteger el bienestar de los animales debido a la aparición de nuevas patologías, el cambio climático y la propagación de enfermedades a nuevas zonas geográficas (OIE, 2010).

Desde el punto de vista zootécnico<sup>1</sup> se pueden considerar varios grupos de animales sujetos a tratamientos con medicamentos veterinarios: animales de producción, que son todos aquellos proveedores de proteínas y otros componentes nutricionales esenciales para el hombre; animales de trabajo: como los de carga, monta, tiro, terapia, asistencia, guías, rescate, detectores, guardia y protección; animales de entretenimiento, fauna silvestre en cautiverio, animales para la investigación y educación, silvestres y ferales, y el de los animales de compañía o mascotas (SAGARPA, b.2012). En el caso de los primeros, es fundamental asegurar que el uso de los diferentes productos farmacéuticos ayuden a prevenir y/o a corregir la existencia de enfermedades que obstaculicen la producción para que haya disponibilidad de proteína animal de la más alta calidad y sin riesgos posteriores para la salud de los consumidores, además de evitar pérdidas a la industria de productos y subproductos de origen animal.

La producción y el consumo de productos de origen animal han experimentado un rápido crecimiento en todo el mundo atribuido al crecimiento demográfico y el aumento de los ingresos. El informe “Ganadería Mundial”, realizado por la FAO (FAO, 2012) señala que: “Se puede asumir con toda seguridad que durante los próximos 40 años la demanda de productos pecuarios continuará aumentando y representará un desafío, ya que en un determinado momento, quizá en el cercano 2050, habrá 9 150 millones de habitantes que alimentar, 1.3 veces más que en 2010”.

Las proyecciones más completas referidas en el anterior informe (FAO, 2006) indican que en 2050 se consumirá 2.3 veces más carne de ave de corral y entre 1.4 y 1.8 veces más cantidad de otros productos pecuarios que en 2010 (Figura 1). Se prevé que el mayor crecimiento se producirá en los países en desarrollo, donde los niveles de consumo total de productos pecuarios sobrepasan los de los países desarrollados.

---

<sup>1</sup> El termino zootecnia deriva de los vocablos griegos “zoom”(animal) y “techne” (técnica), lo que etimológicamente significa “la ciencia o arte de la cría animal”. Éste término aparece por primera vez en 1844 en la obra “Cours d’agriculture” de DeGasparín; pero fue en 1858 cuando Emilio Baudement describió al animal desde un punto de vista económico y definió Zootecnia como “Ciencia que tiene por objeto estudiar los procedimientos que permiten obtener de los animales la mejor utilidad y el rendimiento más elevado. En 1965, en la Reunión Internacional de expertos de la FAO/OMS, celebrada en Copenhague, el término Zootecnia se aplica a “la Ciencia de la cría, Sanidad e Higiene animal”, ó bien “Ciencia de la Producción y Sanidad Animal

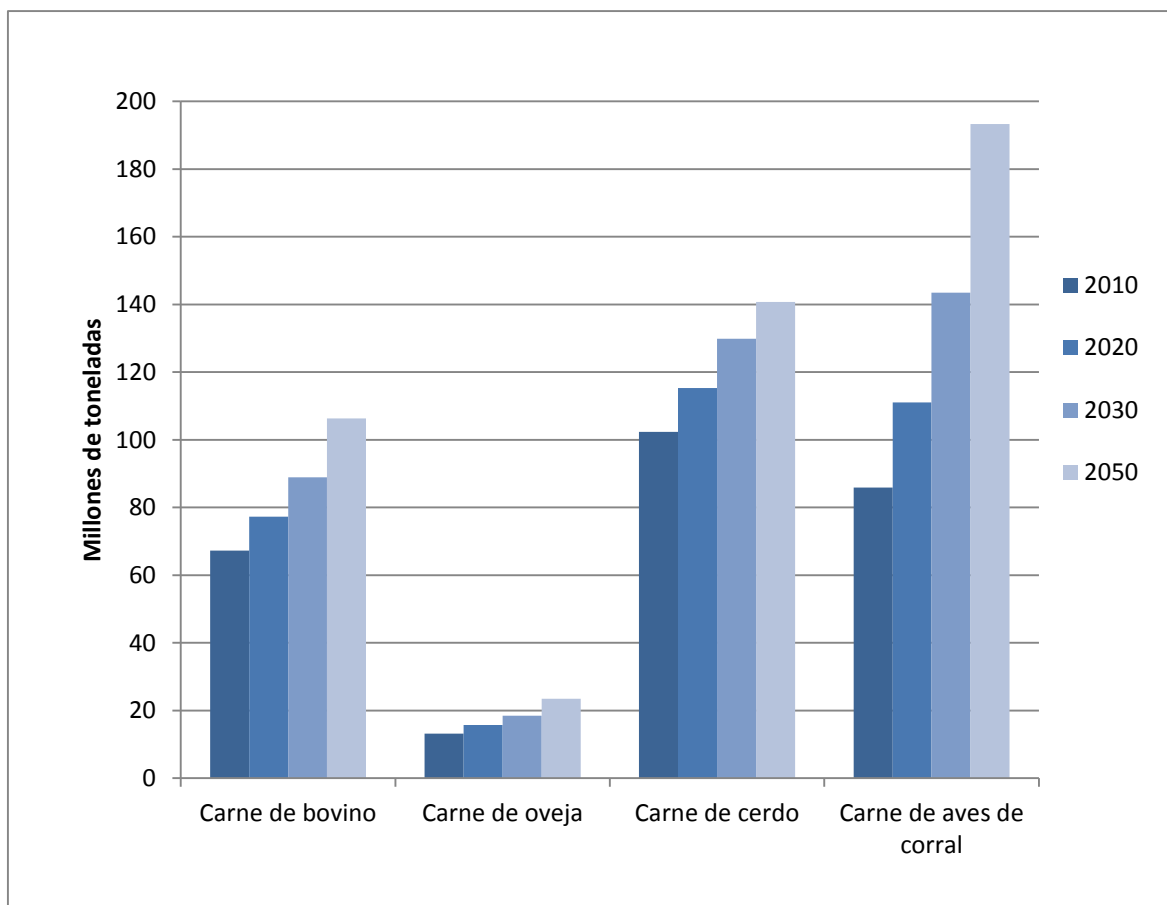


Figura 1. Proyecciones del consumo mundial de carne 2010-2050 (FAO, 2006)

A nivel nacional, el consumo de carne por persona (res, cerdo, ave, ovina y caprina) en 1970 era de 23 kg; para 1990 fue de 34 kg y actualmente es de 63 kg, lo que significa que en las dos últimas décadas registró un incremento de 84.5% (29 kg), en el periodo el aumento en la ingesta de carne de ave paso de 10 a 29 kg, suponiendo que hubo un aumento en el poder adquisitivo de la población en ese periodo; además, la población creció 2.3 veces, con lo cual el número de consumidores registró también un aumento (SAGARPA, a.2012).

En América, México se encuentra en el sexto lugar de consumo de carne (OIE, 2010).

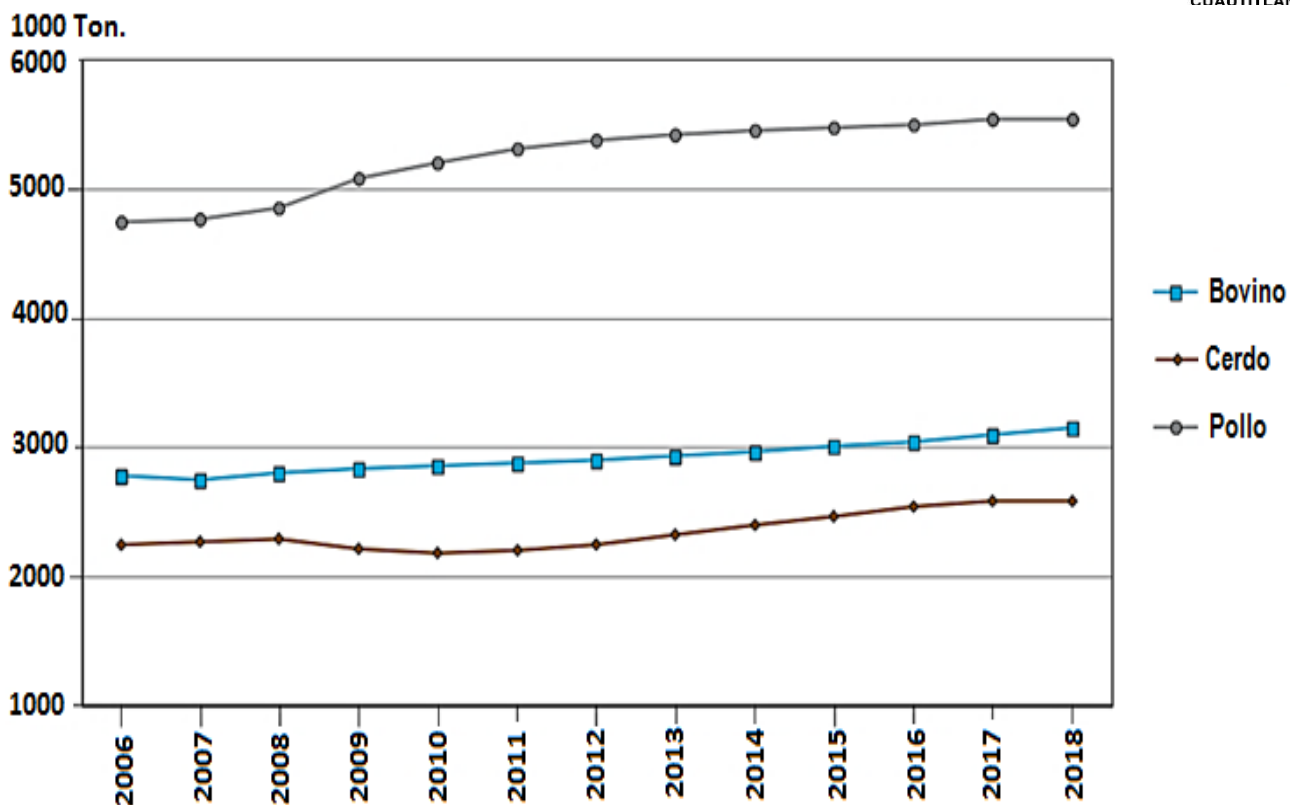


Figura 2. Proyecciones de consumo de carne en México 2006 - 2018 (SAGARPA, 2009)

Los principales tipos de carne que se consumen en el país son pollo, cerdo y res; principalmente pollo por tener un menor costo y ser más accesible a la economía familiar (Figura 2).

El Servicio Nacional de Sanidad, Inocuidad y Calidad Agroalimentaria, en su informe mensual sobre la situación zoonosológica nacional (SENASICA, b.2014), las principales enfermedades del ganado presentes en el país son: Influenza Aviar (gallinas), Enfermedad de Newcastle (gallinas), Salmonelosis Aviar (gallinas), Fiebre Porcina Clásica, Tuberculosis Bovina, Brucelosis (bovinos, ovinos y caprinos), Rabia Paralítica Bovina y Garrapata (presente en todo el ganado). Estas enfermedades forman parte de la lista de la OIE de las 35 enfermedades importantes a nivel mundial (OIE, 2015), por ello se han implementado diversas acciones en contra de éstas enfermedades que se indican en las normas siguientes:



**Tabla 1.** Normas Oficiales Mexicanas en materia de enfermedades del ganado en el país (SENASICA, a.2014)

NORMA	ACCIÓN IMPLEMENTADA
NOM-044-ZOO-1995	Campaña Nacional contra la Influenza Aviar
NOM-013-ZOO-1994	Campaña Nacional contra la Enfermedad de Newcastle
NOM-005-ZOO-1993	Campaña Nacional contra la Salmonelosis Aviar
NOM-037-ZOO-1995	Campaña Nacional contra la Fiebre Porcina Clásica
NOM-007-ZOO-1994	Campaña Nacional contra la Enfermedad de Aujeszky
NOM-031-ZOO-1995	Campaña Nacional contra la Tuberculosis Bovina
NOM-041-ZOO-1995	Campaña Nacional contra la Brucelosis de los Animales
NOM-011-SSA2-1993	Campaña Nacional para la Prevención y Control de la Rabia
NOM-019-ZOO-1994	Campaña Nacional contra la Garrapata

Debido a la situación zoonositaria actual del ganado productivo en México anteriormente expuesta, junto con la tendencia a modernizar y tecnificar en lo posible las ganaderías de bovino, porcino y ave de corral, la demanda de medicamentos veterinarios y productos relacionados crecerá en los próximos años (Proexport, 2004).

---

## 2. Importancia de los estudios de intercambiabilidad de medicamentos veterinarios.

Un medicamento veterinario es cualquier sustancia aplicada o administrada a cualquier animal destinado a la producción de alimentos: los que producen carne o leche, las aves de corral, peces o abejas, tanto con fines terapéuticos como profilácticos o de diagnóstico, o para modificar las funciones fisiológicas o el comportamiento (FAO/OMS, 2011).

Para desarrollar un nuevo medicamento se requiere un largo tiempo y grandes inversiones, debido a que se realiza todo el desarrollo y los ensayos clínicos sobre el nuevo compuesto químico para conseguir la aprobación del nuevo producto, por ello los medicamentos tienen un costo elevado y esto limita su uso. Una vez finalizada la patente, se pueden producir medicamentos más económicos a los que se les denomina medicamentos genéricos<sup>2</sup>, que deben ser igualmente seguros y eficaces que el medicamento de referencia, pero la diferencia es que sólo deben presentar estudios que demuestren que se pueden intercambiar para obtener su registro y autorización de venta (Mariño, 2012).

La existencia de medicamentos genéricos permite que haya mayor competitividad en el mercado, mientras que aumenta el rango de calidad y opciones confiables disponibles para el consumidor.

En todos los lugares autorizados para la dispensación de medicamentos es una práctica común el intercambio entre productos conteniendo el mismo principio activo en la misma dosis, es decir, de un producto genérico y el de patente, o de dos productos similares entre sí. Este intercambio se denomina “Intercambiabilidad de Medicamentos” (Ruiz, 2011). Si se demuestra que el principio activo en el medicamento genérico tiene el mismo perfil de concentraciones sanguíneas que en el medicamento innovador, entonces se pueden considerar intercambiables y la evidencia de eficacia clínica y seguridad del innovador se aplica al genérico (Estévez, 2000).

Para que los medicamentos genéricos puedan intercambiarse con los productos innovadores en el mercado necesitan realizar estudios de intercambiabilidad. La Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS, a. 2015) señala que hay tres tipos de estudios:

### **Prueba A. Buenas prácticas de fabricación (Certificado)**

---

<sup>2</sup> NOM-177-SSA1-2013: Un medicamento genérico es aquel que cuenta con el mismo principio activo y forma farmacéutica, con igual concentración o potencia, que utiliza la misma vía de administración y especificaciones farmacopéicas iguales o comparables, que después de cumplir con las pruebas requeridas, ha comprobado que sus perfiles de disolución, biodisponibilidad u otros parámetros, según sea el caso, son equivalentes a las del medicamento innovador o producto de referencia.

---

**Prueba A (3).** Tamaño de partícula equivalente (Prueba de medición del tamaño de partícula por el método de cascada, con un diámetro de partícula de 0.5 a 5  $\mu\text{m}$ )

**Prueba B.** Perfil de disolución

**Prueba C.** Estudios de Bioequivalencia

Los estudios de bioequivalencia constituyen la metodología aceptada por la mayoría de las agencias regulatorias de medicamentos para autorizar la comercialización de genéricos; éstos estudios tienen por objetivo demostrar que el medicamento genérico posee un grado aceptable de similitud con el original, presentando un comportamiento farmacocinético tan semejante que se puede asumir que son intercambiables entre sí; es decir, si se produce la “equivalencia farmacocinética” se asume que la misma equivalencia existirá en el plano farmacodinámico y –lo más importante– en la eficacia terapéutica (Zapater P, 1999). 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 (Maio & Moreale, 2012).

Algunos medicamentos, según determinadas características de solubilidad y permeabilidad del fármaco que contienen, pueden solicitar una 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 (Maio & Moreale, 2012).

Diversos estudios realizados a nivel internacional han demostrado que no todas los medicamentos que son comercializados como genéricos presentan dicha característica, pues no todos los países cuentan con guías de intercambiabilidad o dentro de su normatividad no es obligatorio realizarlas, por lo que no se puede garantizar la seguridad y eficacia de este tipo de medicamentos (Iragüen, 2008).

El principal impacto de no contar con medicamentos intercambiables para uso veterinario, trae consigo que la venta de medicamentos que no cuentan con los estudios correspondientes, genere consecuencias de salud para los animales, humanos y el medio ambiente. En los animales una dosis menor puede conducir al fracaso terapéutico, y el exceso de dosis puede llevar a la toxicidad (Trolliet, 2001) lo que produce que se prolongue la enfermedad de los animales afectados, obligando a los ganaderos a invertir en otros tratamientos que requieren un gasto monetario mayor. A nivel de la salud pública, científicamente se ha demostrado que son causantes de diversas enfermedades en los consumidores, por ejemplo, los residuos de antibióticos generan efectos adversos en la flora intestinal humana (FDA, 2001).

Por todo lo anterior es importante contar con medicamentos intercambiables que garanticen el éxito de la terapia, así como alternativas que ayuden a la economía de los ganaderos, y sobre todo cumplan con asegurar la salud de los animales.

---

### 3. Regulación de los estudios de Intercambiabilidad de medicamentos veterinarios

#### 3.1 Situación nacional

La industria farmacéutica veterinaria en México es regulada por el Servicio Nacional de Sanidad, Inocuidad y Calidad Agroalimentaria (SENASICA) de la Secretaría de Agricultura, Ganadería, Desarrollo Rural, Pesca y Alimentación (SAGARPA) la cual tiene como funciones principales supervisar los productos farmacéuticos veterinarios vendidos en el mercado nacional y supervisar el funcionamiento de los laboratorios veterinarios establecidos en México.

Como instrumentos para que SENASICA pueda cumplir lo antes mencionado se encuentra la Ley Federal de Sanidad Animal, la cual establece en sus artículos 100, 101 y 104, el requerimiento de realizar, en algunos casos, estudios de bioequivalencia previos al registro legal de fármacos genéricos para el sector animal que permitan constatar su intercambiabilidad con el producto de referencia, toda vez que la patente de este último haya expirado. Para que entraran en vigor estos artículos, se publicó el Reglamento de la Ley de Sanidad Animal, en donde se especifica en el Artículo 156, fracción XII del Título Sexto que para realizar los estudios de Intercambiabilidad se tomarán en cuenta las especificaciones de una guía (SAGARPA, b.2012), pero actualmente no se ha publicado dicha guía y por lo tanto los estudios de intercambiabilidad en México no son un requisito para registrar medicamentos genéricos.

#### Requerimientos para aprobar un medicamento genérico en México (SAGARPA, b.2012)

- I. Especificaciones del producto terminado describiendo la fórmula cualitativa y cuantitativa, así como las características físicas, químicas y biológicas del o los ingredientes activos o antígenos, según la naturaleza del producto
- II. Descripción del envase primario y secundario
- III. Protocolo de fabricación, en el que se indiquen las etapas del proceso de fabricación
- IV. Técnica analítica empleada para determinar el o los ingredientes activos del producto terminado
- V. Para el caso de productos farmacéuticos, químicos, plaguicidas de uso pecuario administradas por vía oral o parenteral deberán indicarse los estándares analíticos, procedimientos de prueba, resultados e interpretaciones. En cada caso deberá especificar claramente la fuente de la técnica descrita.

- 
- VI. Pruebas de estabilidad<sup>3</sup>, que deberán detallar el método analítico utilizado, el desarrollo, las conclusiones y las referencias de la metodología de las pruebas realizadas.
  - VII. Información técnica de usos, dosis y vías de administración, así como especies en las que se recomienda el producto.

Para poder llevar a cabo la exportación de productos veterinarios de México a otros países es necesario conocer la normatividad en cada uno, cómo se lleva a cabo el registro de los productos veterinarios, los costos arancelarios que implica este trámite, el tiempo de vigencia de las licencias y registros, así como la normatividad en función de los límites de tolerancia y la prohibición de algunos principios activos que no pueden comercializarse en los países.

México realizó en 2014 una alianza con la Unión Europea con el objetivo de armonizar los estudios de bioequivalencia de medicamentos veterinarios en México con la VICH y tener alcance internacional.

### *3.2 Situación internacional*

A nivel internacional existe la International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products (VICH), la cual tiene como objetivo armonizar los estudios y datos solicitados por las autoridades de sus países y regiones miembros para autorizar el registro de los medicamentos veterinarios. La conforman la Unión Europea, Japón y Estados Unidos y como observadores Australia, Nueva Zelanda y Canadá. La creación de la VICH surgió de la ICH (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use), la cual armoniza los requisitos técnicos de medicamentos para uso humano a nivel internacional, y de otras iniciativas de armonización de medicamentos veterinarios, en particular las coordinadas por la OIE (Organización Mundial para la Salud Animal), el Codex Alimentarius y el JECFA (Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios) (OIE, 2010).

Uno de los objetivos principales de la VICH es identificar las áreas de falta de armonización entre los países miembros, por ello cuenta con una serie de guías y documentos conceptuales en temas clave, entre los cuales se encuentra la “Guía armonizada para realizar estudios de bioequivalencia de medicamentos veterinarios” (VICH GL52), que en caso de medicamentos genéricos, es una exigencia para su registro en los países

---

<sup>3</sup> Se entiende por pruebas de estabilidad, las que se efectúan a un producto químico, farmacéutico y biológico para determinar el periodo de caducidad y las condiciones de almacenamiento en que sus características físicas, químicas, microbiológicas y biológicas permanecen dentro de límites especificados, bajo la influencia de diversos factores ambientales como temperatura, humedad y luz (SAGARPA, b.2012)

---

miembros. La actualización más reciente de ésta guía corresponde a septiembre de 2014 y fue publicada por la FDA (FDA, 2014).

Actualmente, además de los países que conforman la VICH, sólo en Argentina y Brasil se llevan a cabo estudios de Bioequivalencia en productos veterinarios, pues exportan medicamentos a otros países, pero no son requisito para el registro de ningún medicamento veterinario en el mismo país (Palermo, 2008).

#### 4. Estudios de intercambiabilidad de medicamentos veterinarios

Intercambiabilidad es la condición en la que dos medicamentos son terapéuticamente equivalentes después de demostrar su bioequivalencia, biodisponibilidad, perfiles de disolución u otros parámetros equivalentes (SAGARPA, b.2012), éste concepto incluye la equivalencia de la forma de dosificación, así como de las indicaciones e instrucciones para su uso.

Un medicamento intercambiable es uno que es terapéuticamente equivalente a un medicamento de referencia y que se puede intercambiar en la práctica clínica. (OMS, 2006).

##### 4.1 Buenas prácticas de fabricación (OMS, 2006)

En determinadas situaciones se puede asegurar que un medicamento genérico es intercambiable con un medicamento original únicamente presentando el Certificado de Buenas Prácticas<sup>4</sup>, como es el caso de las siguientes formas farmacéuticas:

- a) **Soluciones parenterales:** Cuando el medicamento genérico se administra parenteralmente (por ejemplo, por vía intravenosa, subcutánea o intramuscular) y el principio activo se encuentra en la misma concentración que el medicamento de referencia, conteniendo el mismo o similar excipiente. Ciertos excipientes (por ejemplo buffer, conservadores y antioxidantes) puede ser distintos, siempre y cuando se pueda demostrar que el cambio en estos excipientes no afecta a la seguridad y / o eficacia del producto farmacéutico.

---

<sup>4</sup>NOM 059 SSA 2013: El Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación es un documento emitido por la Autoridad Sanitaria de un país, posterior a una visita de verificación sanitaria realizada a un establecimiento, para confirmar su estado de cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación conforme a las disposiciones jurídicas aplicables.

- 
- b) **Soluciones orales:** Si el medicamento genérico es una solución acuosa oral (por ejemplo, jarabe, elixir y tintura) y el principio activo se encuentra en la misma concentración que el medicamento de referencia, siempre que los excipientes que contenga no afecten al tránsito gastrointestinal, la absorción o la estabilidad del principio activo.
  - c) **Polvos para la reconstitución como una solución,** la cual satisfaga cualquier criterio anterior.
  - d) **Gases**
  - e) **Óticos u oftálmicos en solución acuosa** que contengan el mismo principio activo en la misma concentración molar, y esencialmente los mismos excipientes en concentraciones comparables. Ciertos excipientes (por ejemplo, conservadores, buffer, sustancias para ajustar la tonicidad o agentes espesantes) pueden ser diferentes siempre que su uso no afecte la seguridad y / o la eficacia del producto;
  - f) **Tópicos preparados como soluciones acuosas** en la que el principio activo se encuentra en la misma concentración que el medicamento de referencia, y contenga el mismo o similar excipiente, siempre y cuando no afecte la seguridad y eficacia del producto. Cuando éstos sean soluciones acuosas para productos inhalatorios, nebulizadores o aerosoles nasales, deben ser destinados a ser administrados con esencialmente el mismo dispositivo, y contener el principio activo en la misma concentración que el medicamento de referencia, y el mismo excipiente o similar.

#### *4.2 Tamaño de partícula equivalente*

La guía de la FDA publicada en 1992 hace referencia de ésta prueba en medicamentos inhalatorios humanos, en México también la COFERPIS refiere ésta prueba en medicina humana.

---

### 4.3 Prueba de disolución para demostrar intercambiabilidad.

Las pruebas de disolución son métodos de control *in vitro* que permiten evaluar las características de liberación de un fármaco desde su forma farmacéutica a un medio de disolución apropiado, en condiciones experimentales cuidadosamente estandarizadas (Arancibia, 1992).

La absorción de un fármaco en la administración oral depende de la liberación del principio activo del medicamento, la disolución o solubilización del fármaco bajo condiciones fisiológicas y la permeabilidad del sistema gastrointestinal. Debido a la naturaleza crítica de estos pasos, la disolución *in vitro* puede ayudar a la predicción del rendimiento *in vivo*. En base a esta consideración general, se utilizan las pruebas de disolución *in vitro* para formas de dosificación oral sólidas, como comprimidos y cápsulas, con el fin de evaluar la calidad del medicamento por lote, desarrollar nuevas formulaciones y asegurar la calidad y el rendimiento del medicamento después de ciertos cambios, tales como cambios en la formulación, el proceso de fabricación, el sitio de fabricación y el aumento en escala del proceso de fabricación. (FDA, 1997)

Tradicionalmente se utilizaban únicamente los estudios de bioequivalencia para demostrar la intercambiabilidad en mayoría de los medicamentos; sin embargo, la FDA (Food and Drug Administration) y la EMA (European Medicines Agency) abrieron la posibilidad de demostrar equivalencia *in vitro* para ciertos medicamentos, mediante pruebas de disolución, las cuales garantizan su eficacia y seguridad, además, evitan la realización de ensayos *in vivo* y disminuyen los costos de desarrollo de los medicamentos (Arango, 2009).

Todos los medicamentos sólidos orales (con sus excepciones) deben someterse a pruebas de disolución. Podrán exentar la prueba de bioequivalencia aquellos fármacos que demuestren experimentalmente o mediante el empleo de equivalencia publicada en fuentes indexadas, que tienen una alta solubilidad. Si éste fuera el caso se deberán realizar pruebas de perfil de disolución en tres diferentes pH (1, 4.5 y 6.8). En caso de que los perfiles de disolución no sean satisfactorios siempre se podrá realizar la prueba de bioequivalencia a la que se considera como el estándar de oro<sup>5</sup>. (COFEPRIS, b. 2015)

Los estudios de disolución de tabletas, cápsulas y comprimidos se realizan *in vitro* mediante procedimientos estandarizados. La forma farmacéutica se coloca en un disolvente cuyo pH, osmolaridad, temperatura y agitación son similares al medio en el cual deberá disolverse, como por ejemplo el medio estomacal o intestinal. A lo largo del tiempo se cuantifica la concentración del principio activo disuelto en el medio, se construyen los perfiles de disolución (Figura 3) y se compara su similitud. (Baggot, 2008)

---

<sup>5</sup> Es una prueba cuya alta efectividad está ya establecida, con sensibilidad y especificidad cercanas al 100%.



---

Procedimiento  
(FDA, 1997)

**Aparatos:** Los métodos utilizados comúnmente son el método de cesta (Aparato 1) y el método de paleta (Aparato 2); estos métodos son sencillos, robustos, están bien normalizados y se utilizan a nivel internacional, son lo suficientemente flexibles como para permitir la realización de pruebas de disolución para una variedad de medicamentos.

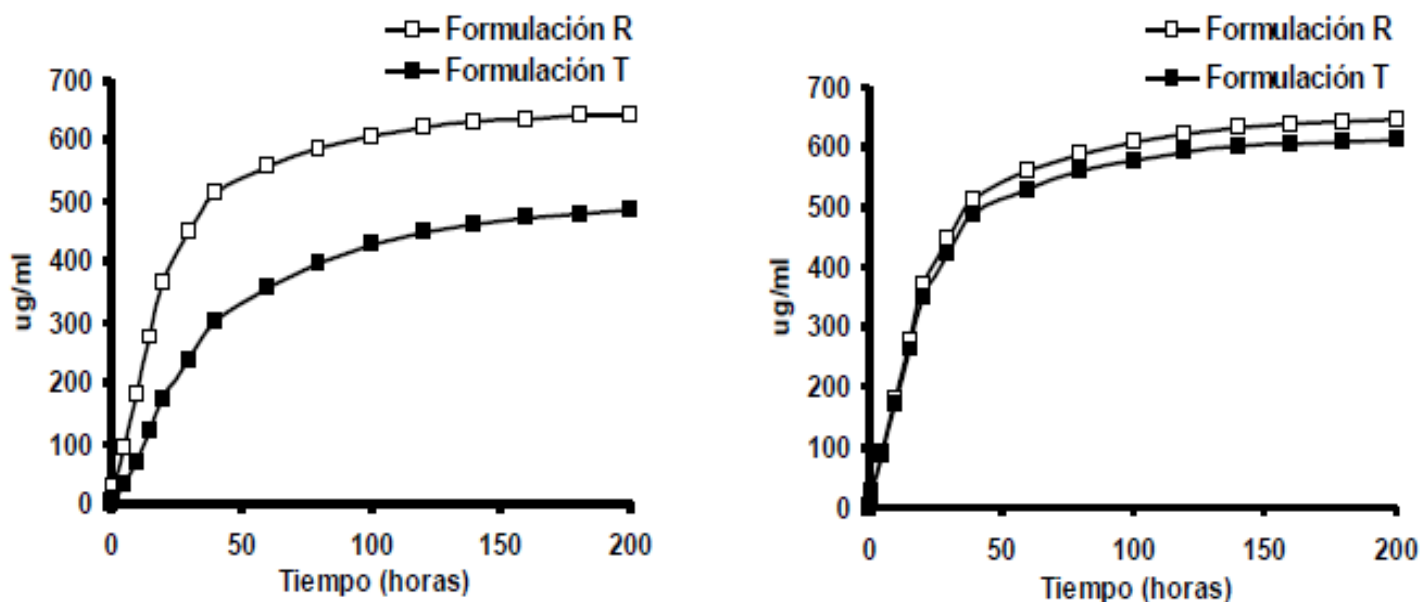
**Medio de disolución:** En lo posible, las pruebas de disolución se deberán realizar bajo condiciones fisiológicas. Esto permite la interpretación de los datos en relación al rendimiento *in vivo* del producto. Sin embargo, no hace falta simular estrictamente al ambiente gastrointestinal en las pruebas de disolución rutinarias. Las condiciones se deben basar en las características fisicoquímicas del medicamento y las condiciones ambientales a las cuales podría estar expuesto tras la administración oral.

Por lo general el volumen del medio de disolución es de 500, 900 ó 1000 mL. Se deberá utilizar un medio acuoso con pH de 1.2 a 6.8 (la misma concentración iónica de los buffer de la USP). Para simular el fluido intestinal, el pH del medio de disolución debe ser de 6.8. Si se utiliza un pH más alto deberá justificarse; por lo general, el pH no deberá excederse de 8.0. Para simular el fluido gástrico, se deberá emplear un medio de disolución con un pH de 1.2 sin enzimas. En caso de necesitar enzimas se deberá evaluar y justificar su uso. Para medicamentos insolubles en agua o poco solubles en agua, se recomienda el uso de un surfactante. La temperatura deberá ser de 37 °C +/- 5 °C.

**Agitación:** Por lo general, se deben mantener condiciones de agitación suave para permitir un poder de discriminación máximo y para detectar medicamentos con pobre rendimiento *in vivo*. Utilizando el método de cesta, la agitación común es de 50-100 rpm; con el método de paleta, es de 50 a 75.

**Validación:** La validación debe incluir: aparatos (la metodología de disolución deberá incluir la prueba de aptitud del sistema utilizando calibradores), procedimientos manuales y automatizados, métodos analíticos empleados en el análisis cuantitativo de las muestras de disolución, así como todos los pasos y procedimientos apropiados de la validación de los métodos analíticos.

En la figura 3, se muestran dos ejemplos de perfiles de disolución: el perfil de la izquierda (formulación de prueba T), muestra una disolución incompleta respecto al perfil de la derecha(formulación de referencia); por lo tanto no son bioequivalentes. En el perfil de la derecha, las diferencias entre los perfiles de disolución de las formulaciones T y R son mínimas y se hallan comprendidas dentro de límites estrechos preestablecidos, por lo se consideran bioequivalentes.



**Figura 3.** Dos ejemplos de estudios de equivalencia in vitro mediante pruebas de disolución de formas farmacéuticas sólidas (Formentini, 2012)

Para considerar un medicamento veterinario bioequivalente la guía de la EMA (CVMP, 2011) menciona que se debe tomar en cuenta lo siguiente:

- El 85% del fármaco se debe disolver dentro de los primeros 15 minutos.
- En caso de que más del 85% no se disuelva en 15 minutos, pero si dentro de 30 minutos se requieren al menos tres puntos: antes de los 15 minutos, a los 15 minutos y cuando la liberación sea cercana al 85%
- Si más del 85% no se ha disuelto en los primeros 30 minutos, se requieren más de tres tiempos.
- La similitud en disolución puede ser determinada usando el estadístico  $f_2$  como se muestra en la siguiente ecuación:

$$f_2 = 50 \log \left\{ \frac{100}{\sqrt{1 + \frac{\sum_{t=1}^n [R(t) - P(t)]^2}{n}}} \right\}$$

$f_2$  =Factor de similitud  
**R(t)** =Media del porcentaje de fármaco disuelto de ejemplo un medicamento veterinario de referencia

**n** =Número de tiempos  
**P(t)**=Media del porcentaje disuelto por ejemplo de un medicamento de prueba

---

Si el valor de  $f_2$  se encuentra entre 50 y 100 se concluye que las dos disoluciones son similares. Cuando el estadístico  $f_2$  no sea factible, la similitud puede ser comparada utilizando métodos de un modelo independiente o de un modelo dependiente, por ejemplo, por comparación estadística multivariable de los parámetros de la función de Weibull o el porcentaje disuelto en diferentes tiempos (FDA, 1997).

Los límites de aceptación de la similitud deben estar predefinidos y justificados con una diferencia no mayor al 10%, además, la varianza de los datos en la disolución de los medicamentos de prueba y de referencia deben ser similares; sin embargo, es aceptable una menor variabilidad en el de prueba. Todo lo anterior se realiza en base a un método estadístico validado (FDA, 1997).

#### 4.4 Bioexenciones en estudios de bioequivalencia

El Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB) es un sistema desarrollado por el Dr. Gordon Amidon que tiene como objetivo definir la formulación, biodisponibilidad y características fisicoquímicas de fármacos específicos; se basa en la solubilidad acuosa y la permeabilidad intestinal del principio activo (CVMP, 2011). Clasifica al principio activo en una de las siguientes cuatro clases:

- a) Clase I: alta solubilidad, alta permeabilidad
- b) Clase II: baja solubilidad, alta permeabilidad
- c) Clase III: alta solubilidad, baja permeabilidad
- d) Clase IV: baja solubilidad, baja permeabilidad

Una bioexención tiene como objetivo omitir los estudios de bioequivalencia de medicamentos veterinarios, si se pueden justificar en las pruebas *in vitro*. Esto aplica a medicamentos de vía oral, sistémica, sólidos y semisólidos de liberación inmediata, siempre y cuando presenten la misma forma farmacéutica; y a principios activos con una alta solubilidad y con una absorción conocida en el animal.

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 de prueba y referencia tendrán directa consecuencia sobre la bioequivalencia (Maio & Moreale, 2012).

---

Hay muy pocos estudios que validen éste sistema en animales, por ello el estudio se basa principalmente en resultados humanos, sin embargo, se pueden aplicar éstos principios en medicina veterinaria si se consideran las diferencias relevantes de las especies, como son la gran variedad de pH's en el tracto gastrointestinal, volúmenes de fluido gastrointestinal y de tiempos de tránsito (CVMP, 2011).

La bioexención de medicamentos basada en el SCB considera lo siguiente (CVMP, 2011)

- a. Solubilidad del principio activo: La cantidad de principio activo deber ser equivalente a dos veces la dosis más alta para el peso corporal máximo esperado en la especie objetivo y deberá ser soluble en un volumen específico de una solución acuosa. La solubilidad debe estar demostrada en una temperatura corporal relevante y dentro de los rangos de pH fisiológicos posibles para cada especie; esta requiere ser investigada en por lo menos tres soluciones buffer dentro de este rango, y además el del pKa si este se encuentra dentro del rango especificado.
- b. Absorción del principio activo: Se considera que un principio activo tiene una absorción completa cuando su absorción es  $\geq$  al 85 % en comparación a una dosis intravenosa de referencia. Una absorción completa es generalmente relacionada a una alta permeabilidad. Cuando hagan falta datos relevantes para determinada especie animal, no se considera que el principio activo presenta una absorción completa.

El medicamento deberá asegurar propiedades de liberación inmediata y demostrar similitud entre los productos bajo investigación, por ejemplo, los medicamentos de prueba y referencia deberán tener una disolución in vitro similar considerando condiciones experimentales de pH relevantes. La disolución in vitro deberá ser realizada dentro de un rango relevante de pH para la especie animal a la cual le será administrado el medicamento. Se podrán requerir estudios adicionales en valores de pH en los cuales la sustancia activa presente mínima solubilidad. No es válido utilizar surfactantes. (CVMP, 2011).

#### Medicamentos solubles para su administración en agua de consumo o en leche

En el caso de formas farmacéuticas solubles en las que el principio activo se presente en una solución previa a la administración, es importante es que la formulación del producto no influya en la biodisponibilidad del principio activo. Deberán proporcionarse los datos que demuestren la solubilidad y estabilidad en la leche o en el sustituto lácteo para productos a ser administrados en ellos. Con el fin de exentar los estudios in vivo, el principio activo deberá demostrar ser altamente soluble en la fracción acuosa de la leche (CVMP, 2011).

---

## 5. Estudios de bioequivalencia de Medicamentos Veterinarios

La Bioequivalencia es definida como la relación entre dos equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas cuando al ser administrados bajo condiciones similares producen biodisponibilidades semejantes (SENASICA, 2013). Los equivalentes farmacéuticos son productos con el mismo principio activo, dosis y forma farmacéutica (no necesariamente con los mismos excipientes), destinados a la misma vía de administración y que cumplen individualmente con los requisitos de calidad establecidos. Las alternativas farmacéuticas, puede diferir también la forma farmacéutica, la dosis y/o la forma química de la especie activa (sal, éster, etc.). La equivalencia farmacéutica no implica necesariamente bioequivalencia ya que las diferencias en excipientes o en el proceso de fabricación pueden dar lugar a diferencias en la disolución o la biodisponibilidad de dos formulaciones orales (Ruiz, 2011).

Los estudios de bioequivalencia se fundamentan en el principio que si se administra un medicamento de prueba y de referencia a dos grupos de sujetos de estudio a la misma dosis y se demuestra que el principio activo en el medicamento genérico da origen al mismo perfil de concentraciones plasmáticas que el medicamento innovador, entonces éstos pueden ser considerados intercambiables y la evidencia de eficacia clínica y seguridad del fármaco innovador se puede aplicar al fármaco genérico con un riesgo mínimo para el que lo consume (Baggot, 2008).

La diferencia básica entre los estudios de bioequivalencia humana y animal es que en el caso de medicamentos veterinarios los estudios son más largos porque se evalúa la bioequivalencia por cada una de las especies en las que se utilizará el medicamento y en el caso de animales para consumo humano se analizan los residuos del medicamento en diferentes matrices (lugar de aplicación del medicamento, plasma o suero, tejido, hígado, riñón); con la finalidad de asegurar la inocuidad alimentaria (Grabowsky, 2012).

Todos los estudios de bioequivalencia deben ser realizados de manera que se asegure la confiabilidad de los datos; para que se acepten a nivel internacional, se deben llevar a cabo con Buenas Prácticas de Laboratorio o Buenas Prácticas Clínicas que están detalladas en la "Serie sobre Principios de Buenas Prácticas de Laboratorio" de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico (OCDE) en la o en la "Guía de consenso (GL9)" de la VICH.

Estos estudios han sido armonizados en las regiones miembros de la VICH, de tal manera que, si se siguen las pautas establecidas, los resultados pueden reproducirse en cualquier parte del mundo (VICH, 2014).

---

*5.1 Criterios para determinar si un medicamento deberá ser sometido a Bioequivalencia*  
(COFEPRIS, a. 2015)

**Criterio 1: Forma farmacéutica**

- Todas las formas farmacéuticas orales de liberación inmediata
- Todas las formas farmacéuticas de liberación modificada
- Todas las formas farmacéuticas no orales de acción sistemática (rectales, vaginales, transdérmicas)
- Formas farmacéuticas en suspensión y emulsión
- Formas farmacéuticas con combinación de activos

**Criterio 2: Margen terapéutico estrecho**

Deben ser considerados todos aquellos medicamentos en los que la relación entre su concentración terapéutica y su concentración tóxica sea muy cercana, así como todos los que presenten efectos tóxicos a sus concentraciones terapéuticas.

**Criterio 3: Grupo terapéutico**

Todos aquellos medicamentos que pertenezcan a los siguientes grupos terapéuticos debido a la necesidad de mantener concentraciones plasmáticas estables y ser utilizados para el tratamiento de padecimientos graves.

- Antibióticos
- Hormonales
- Antineoplásicos
- Cardiotónicos
- Antiepilépticos
- Inmunosupresores
- Virostáticos
- Hipoglucemiantes

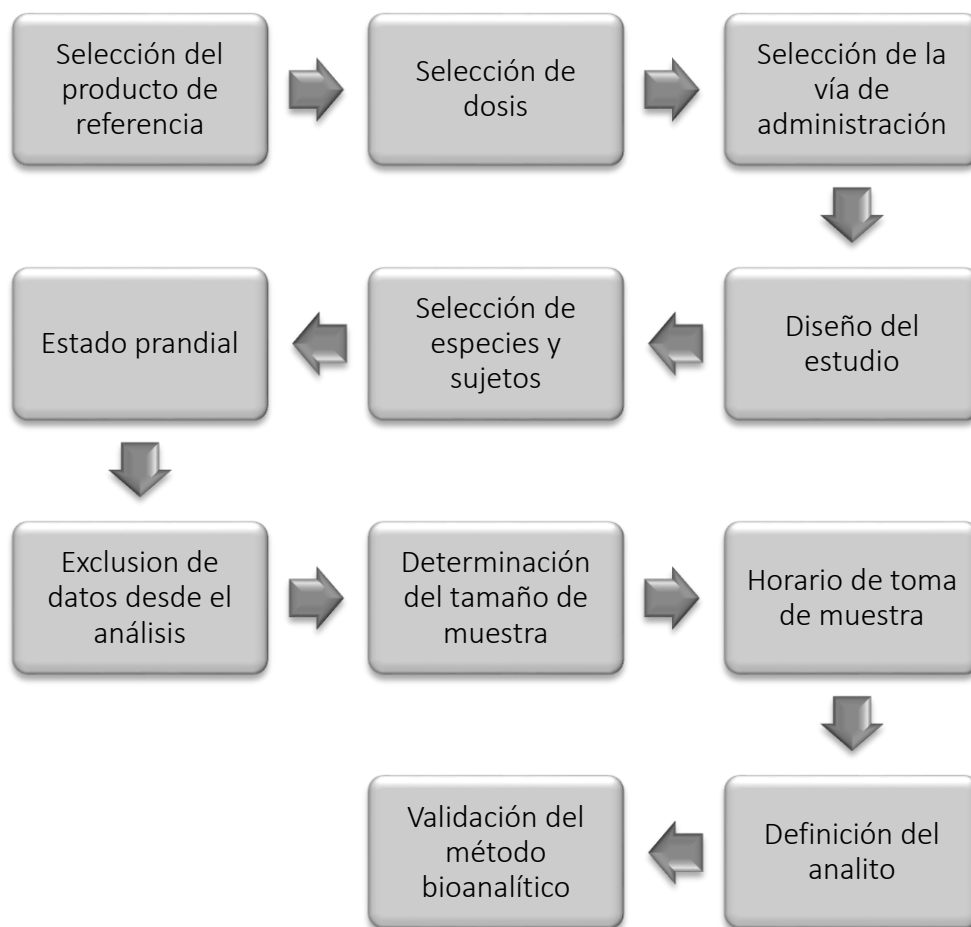
**Criterio 4: Farmacocinético**

- a. Medicamentos con farmacocinética no lineal
- b. Medicamentos con baja absorción conocida
- c. Medicamentos que presenten un alto metabolismo de primer paso (mayor de 70%)
- d. Medicamentos con vías metabólicas combinadas
- e. Medicamentos sin información sobre su farmacocinética

### Criterio 5: Físicoquímico

- a. Fármacos con baja solubilidad
- b. Fármacos con polimorfismo
- c. Fármacos altamente inestables

### 5.2 Metodología de los estudios de bioequivalencia en sangre (VICH, 2014)



**Figura 4.** Metodología de los estudios de bioequivalencia en sangre  
(VICH, 2014)

---

### Selección de medicamentos de prueba y referencia (VICH, 2014)

Para seleccionar los medicamentos que se utilizarán en el estudio generalmente se aplican las siguientes condiciones:

- a. Para realizar los estudios de bioequivalencia se debe utilizar un medicamento de prueba y otro de referencia. Éstos deben contener el mismo principio activo.
- b. El medicamento de prueba debe ser representativo de la formulación final del producto a comercializar.
- c. El medicamento de referencia debe estar asociado a un medicamento veterinario aprobado por la ley.
- d. Antes de realizar el estudio de bioequivalencia, se deben analizar los ensayos de contenido de los dos medicamentos; se recomienda que los ensayos de los lotes de los que fueron obtenidos no difieran de  $\pm 5\%$  uno del otro.
- e. El medicamento de prueba debe provenir de un lote de al menos 1/10 de la escala de producción, a menos que se justifique lo contrario.
- f. Las especificaciones de calidad del principio activo (por ejemplo disolución), se deben establecer desde el lote de prueba del cual se ha demostrado bioequivalencia.

Todo lo anterior, debe estar escrito en un informe individual para cada medicamento. El informe del medicamento de prueba debe incluir el nombre del producto de referencia, la potencia (incluyendo el ensayo de contenido), forma farmacéutica, número de lote, fecha de caducidad, y país de compra. En cuanto al medicamento de referencia se deben proporcionar los datos de potencia (incluyendo el ensayo de contenido), forma farmacéutica, composición, tamaño de lote, número de lote, fecha de fabricación y fecha de caducidad (donde esté disponible).

### Selección de dosis (VICH, 2014)

El estudio se debe llevar a cabo con la mayor dosis designada para el medicamento de referencia, pues las diferencias de formulación se pueden detectar más fácilmente, en la mayoría de los casos. Sin embargo, si puede probarse que el medicamento de referencia exhibe una farmacocinética lineal en todo el rango de dosis, se puede utilizar cualquier dosis si existe una justificación científica de por qué no se puede utilizar la dosis más alta.

Un estudio de bioequivalencia realizado con una dosis superior a la designada puede ser apropiado cuando es necesario un múltiplo de la dosis más alta para alcanzar niveles sanguíneos medibles. En general, la dosis máxima se limita a 3 veces la dosis más alta designada para el medicamento de referencia. El medicamento de referencia debe tener



---

un margen de seguridad adecuado a la mayor dosis designada y exhibir farmacocinética lineal (es decir, no debe haber procesos de absorción o eliminación saturable).

Para medicamentos de referencia con cinética no lineal a través del rango terapéutico, se debe considerar lo siguiente:

- Cuando exista evidencia que indique que la absorción del medicamento puede estar limitada por procesos de absorción saturable, se puede dirigir a dos formulaciones que aparentemente son bioequivalentes cuando son administradas a la mayor dosis aprobada pero no lo son cuando se administran a dosis inferiores. Para evitar esta situación, es preferible utilizar una dosis menor a la mayor dosis aprobada. En este caso, una justificación debe acompañar a la selección de la dosis (que muestra que la dosis está dentro del rango lineal).
- Si hay no linealidad en el rango terapéutico debido a la baja solubilidad, entonces la bioequivalencia debe establecerse tanto en la dosis mayor como en la menor dosis aprobada (o una dosis en el intervalo lineal), en esta situación, pueden ser necesarios dos estudios de bioequivalencia.

En estudios cruzados, se debe administrarla misma dosis a cada animal en todos los periodos<sup>6</sup> de estudio. Se tendrá que considerar el ajuste de dosis en aquellas situaciones en los que se prevén grandes cambios en el peso (por ejemplo, estudios realizados en animales de crecimiento rápido) en un estudio caso por caso<sup>7</sup>.

Las formas farmacéuticas sólidas para vía oral no deben manipularse de manera que se pueda sesgar el estudio, por ejemplo, realizar una molienda o nueva formulación para igualar las dosis. Es aceptable romper las tabletas a lo largo sus líneas de incisión si la uniformidad de las mitades está respaldada por datos farmacéuticos y/o de fabricación (por ejemplo, uniformidad de contenido).

#### Selección de la vía de administración (VICH, 2014)

A menos que se justifique lo contrario, se debe utilizar el mismo sitio y vía de administración para los medicamentos de prueba y referencia. Se debe someter a cada vía de administración aprobada para el medicamento de referencia.

---

<sup>6</sup>Intervalo de tiempo necesario para completar un ciclo repetitivo.

<sup>7</sup>Es una estrategia de investigación dirigida a comprender las dinámicas presentes en contextos singulares, la cual podría tratarse del estudio de un único caso o de varios casos, combinando distintos métodos para la recogida de evidencia cualitativa y/o cuantitativa con el fin de describir, verificar o generar teoría. (Martínez, 2011)

---

Diseño del estudio de bioequivalencia (VICH, 2014)

a. Diseño Cruzado

Es el más utilizado en bioequivalencia es el diseño cruzado, ya que elimina una fuente importante de variabilidad en el estudio: las diferencias intra-individuales de la velocidad de absorción, eliminación y volumen de distribución del fármaco (Tabla 2). En éste tipo de diseño, el mismo grupo de animales recibe las dos formulaciones (prueba y referencia) separadas por un intervalo de tiempo denominado periodo. El orden de asignación de los tratamientos se realiza mediante aleatorización de las secuencias. El diseño del estudio es el siguiente:

**Tabla 2.** Diseño cruzado en estudios de bioequivalencia

	<b>Secuencia 1</b>	<b>Secuencia 2</b>
<b>Periodo 1</b>	Prueba	Referencia
<b>Periodo 2</b>	Referencia	Prueba

b. Diseño paralelo

Diseño aleatorio completo, cada individuo recibe una única formulación. Se utiliza en las siguientes situaciones:

- Si el compuesto original y / o sus metabolitos inducen cambios fisiológicos en el animal (por ejemplo, la enzima microsomal en hígado) que puedan alterar la biodisponibilidad del medicamento administrado en el Período 2.
- Si el compuesto original y / o sus metabolitos (por ejemplo, cinética flip-flop) tiene una vida media de eliminación terminal prolongada y haya riesgo de fármaco residual presente en sangre en el momento de dosificación del Período 2 (es decir, no es práctico realizar un lavado).
- Si la duración del lavado para el estudio cruzado de dos periodos es tan largo como para producir cambios fisiológicos significativos en los sujetos de estudio.
- Si el volumen total de la sangre de la especie impide realizar perfiles de concentración-tiempo por más de un período.

---

c. Diseño Réplica

Es un diseño donde se repite al menos uno de los tratamientos. Si se estima que no se puede llevar a cabo un diseño cruzado sin la inclusión de un número muy elevado de animales, el diseño réplica se puede considerar utilizando tres periodos (replicación parcial cuando, por ejemplo, el medicamento de referencia se replica) o cuatro periodos (replicación completa, donde cada sujeto recibe los medicamentos de ensayo y de referencia dos veces) dentro de cada grupo.

d. Diseño Secuencial

El diseño secuencial se utiliza cuando se intenta demostrar bioequivalencia en el medicamento. Cuando se emplea éste diseño, se pueden ser tratar y analizar los datos de un grupo inicial de animales. Si no se ha demostrado bioequivalencia, se puede reclutar un grupo adicional y combinar los resultados de ambos grupos en un análisis final.

Si se realiza éste estudio, se deben tomar las medidas adecuadas para preservar el error global de tipo I tener claramente definidos los criterios de detección antes de iniciar el estudio.

e. Diseño de dosis únicas versus dosis múltiple

En la mayoría de situaciones, un estudio de bioequivalencia con una dosis se recomienda para medicamentos con liberación inmediata y modificada porque generalmente son el método más sensible para evaluar las diferencias en la liberación del principio activo del medicamento en la circulación sistémica.

Para las formulaciones de liberación prolongada destinadas a la administración repetida, la demostración de bioequivalencia debería basarse en estudios de dosis múltiples si hay acumulación entre las dosis; además, éstos estudios también pueden ser apropiados cuando hay procesos de eliminación saturable o cuando la sensibilidad del ensayo sea insuficiente para permitir la cuantificación del fármaco que caracteriza suficientemente las Áreas bajo la curva tras la administración de una sola dosis.

Tanto los estudios de dosis únicas como de dosis múltiples se pueden realizar utilizando un estudio cruzado o diseño paralelo.

---

### Selección de Especies (VICH, 2014)

Los animales con los cuales se realizará el estudio deben ser de la misma especie a la cual va dirigida el medicamento; los estudios de bioequivalencia se deben realizar en cada una de las principales especies animales incluidas en la etiqueta del producto de referencia aprobado para cada región o país que solicita el registro. La extrapolación de los resultados a las especies menores de una especie en la que se ha establecido bioequivalencia podría ser aceptable si cuenta con argumentos científicos válidos para apoyar dicha extrapolación, teniendo en cuenta la anatomía y fisiología de las especies, las propiedades del principio activo y las de la formulación.

Los animales de experimentación deben estar libres de cualquier tratamiento farmacológico mínimo dos semanas previas a la fase *in vivo* del estudio (dependiendo de la vida media del fármaco y / o sus metabolitos y el impacto fisiológico del medicamento).

Los estudios deben llevarse a cabo con animales sanos que sean representativos de la población objetivo. Especialmente en estudios de diseño paralelo, los grupos de animales de tratamiento deben ser homogéneos y comparables en todas las variables que puedan afectar la farmacocinética del principio activo: la edad, el peso, el sexo, la nutrición, el estado fisiológico, y el nivel de producción (en su caso).

Los animales deben ser asignados al azar y debe ser el mismo número de animales en cada secuencia (diseño cruzado) o cada tratamiento (diseño de estudio paralelo).

Todo lo anterior debe ser incluido en el informe del estudio.

### Estado prandial<sup>8</sup> de las especies (VICH, 2014)

El estado prandial y el momento exacto de la alimentación para todas las especies deben ser compatibles con el bienestar animal (por ejemplo, los rumiantes no deben estar en ayunas) y la farmacocinética del principio activo.

Para caninos y felinos los medicamentos administrados por vía oral, se debe realizar el estudio en ayunas a menos que la aprobación del producto de referencia recomiende la administración sólo en el estado alimentado. El ayuno debe ser un mínimo de 8 horas antes de la dosificación y 4 horas después de la dosificación.

El protocolo del estudio y el informe deben contener la justificación de la realización del estudio de bioequivalencia en condiciones de alimentación o de ayuno y deben describir el régimen de la dieta y la alimentación.

---

<sup>8</sup>Del latín *prandium*, comida.

---

### Exclusión de datos en el análisis (VICH, 2014)

Existen numerosas situaciones en las que se requiere eliminar total o parcialmente los datos del estudio, cuando esto ocurre, debe haber una justificación adecuada; esto se debe realizar antes del análisis de las muestras para evitar sesgos.

Hay situaciones que ocurren frecuentemente como para requerir su estipulación en el protocolo de estudio. Por ejemplo, cuando existe el riesgo de perder todo o parte de la dosis administrada de una formulación oral, por ejemplo, en el vómito. Para ello se debe tomar en cuenta lo siguiente:

- ¿Cuál es el tiempo aceptable entre la administración del fármaco y el vómito? (teniendo en cuenta, por ejemplo, la hora prevista para que el medicamento salga del estómago)
- ¿Cuánto se considera la cantidad permitida de material perdido en el vómito?

### Determinación del tamaño de la muestra (VICH, 2014)

Para estimar el tamaño de muestra adecuado, es muy útil un estudio piloto. Estos estudios suponen que las estimaciones utilizadas (por ejemplo, las diferencias en el tratamiento y varianzas) se realizarán en estudios posteriores. El tamaño de la muestra se define generalmente como el "número mínimo" necesario para demostrar bioequivalencia al realizar las estimaciones. Por esa razón, el promotor debe calcular un tamaño de la muestra para varios escenarios (variaciones y diferencias más grandes de lo esperado) y considerar si hay más animales que deben ser incluidos.

El tamaño de la muestra debe basarse en el número de sujetos donde la farmacocinética prevista tenga la mayor la variabilidad y / o diferencia de medias de los tratamientos.

Cabe señalar que para un estudio sea internacionalmente aceptable debe haber un mínimo de  $n = 6$  (es decir, el número total de animales de estudio en un estudio cruzado de dos períodos, dos secuencias,  $n$  debe ser igual o mayor de 12).

Cuando hay riesgo de pérdida, el promotor podrá optar por incluir animales adicionales.

La selección tamaño de la muestra debe justificarse *a priori* en el protocolo del estudio.

---

## Horarios de muestreo (VICH, 2014)

El programa de muestreo debe incluir el muestreo frecuente alrededor del tiempo máximo ( $T_{\max}$ ) para proporcionar una estimación fiable de la concentración máxima ( $C_{\max}$ ). Para vías de administración diferentes a la intravenosa, el programa de muestreo debe evitar situaciones en las que el primer tiempo de muestreo corresponda con la  $C_{\max}$ . La duración del muestreo de la sangre debería proporcionar una estimación fiable de la extensión de la exposición que se consigue si  $ABC_{0-LOQ}$ <sup>9</sup> es al menos 80% de  $ABC_{0-\infty}$ . Se necesitan al menos 3 muestras durante la fase log-lineal de eliminación con el fin de estimar con fiabilidad la constante de eliminación ( $k_e$ ) y obtener una estimación precisa de  $ABC_{0-\infty}$ .

Para un principio activo con una vida media de eliminación larga, la bioequivalencia puede basarse en valores de ABC menores al 80% de la exposición sistémica total (en adición a  $C_{\max}$ ) siempre que la fase de absorción se haya completado durante el período de recolección de la muestra.

En estudios de dosis múltiples, la primera muestra debe tomarse inmediatamente antes de la dosificación y se recomienda que la última muestra se tome tan cerca como sea posible del final del intervalo de dosificación para asegurar una determinación precisa del  $ABC_t$ . El muestreo también se debe realizar para demostrar que se alcancen las condiciones de régimen permanente (las concentraciones mínimas deben ser muestreadas secuencialmente hasta  $C_{ee}$ <sup>10</sup> sea estable).

El calendario previsto y real de la recolección de muestras para cada animal debe ser incluido en el informe del estudio.

## Parámetros a determinar (VICH, 2014)

Los parámetros cinéticos de biodisponibilidad que se determinan más frecuentemente para evaluar la bioequivalencia entre dos formulaciones son los siguientes (Figura 5):

- Estudios de dosis única:  $C_{\max}$ ,  $T_{\max}$ , Área bajo la curva (ABC)  $ABC_{0-LOQ}$ , y  $ABC_{0-\infty}$ . (ABC proporciona información acerca de la cantidad total de principio activo que llega a sangre)
- Estudios de dosis múltiples:  $ABC_t$ ,  $C_{\max}$ ,  $C_{\min}$  y  $T_{\max}$  en estado estacionario.

---

<sup>9</sup> Área bajo la curva en el último tiempo de muestreo asociada a concentraciones cuantificables. La última concentración cuantificable (el límite de cuantificación, LOQ por sus siglas en inglés) es determinado por la sensibilidad del método analítico. La última concentración cuantificable del fármaco puede ocurrir antes del último tiempo de muestreo.

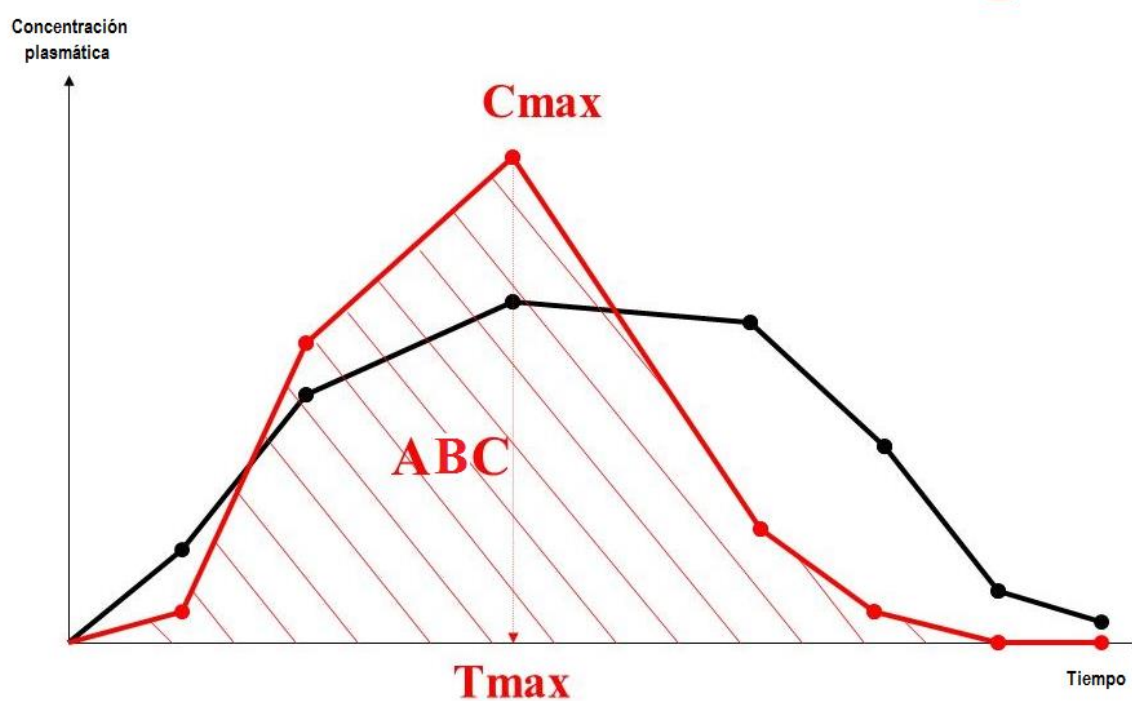
<sup>10</sup>  $C_{ee}$ : La concentración del principio activo o sus metabolitos en la sangre en estado estacionario inmediatamente antes de la administración de la siguiente una dosis.

Si el principio activo es un compuesto endógeno<sup>11</sup>, el cálculo de los parámetros de bioequivalencia debe incluir una corrección para las concentraciones en la línea base, el cual debe ser especificado y justificado *a priori* en el protocolo de estudio.

Los parámetros adicionales que pueden ser relevantes para reportar son  $k_e$ , vida media de eliminación terminal y  $T_{ret}$ <sup>12</sup>.

Los métodos no compartimentales se deben usar para la determinación de los parámetros farmacocinéticos en los estudios de bioequivalencia.

El informe del estudio debe indicar el método utilizado para obtener los parámetros farmacocinéticos en bruto.



**Figura 5.** Parámetros cinéticos de biodisponibilidad determinados más frecuentemente en bioequivalencia

<sup>11</sup> Que se genera dentro del organismo

<sup>12</sup>  $T_{ret}$ : La duración del tiempo entre la administración del medicamento y la aparición del principio activo en circulación sistémica.

---

### Definición del analito (VICH, 2014)

En principio, las evaluaciones deben basarse en las concentraciones medidas del compuesto original porque la  $C_{\max}$  de un compuesto de origen suele ser más sensible a las diferencias entre las tasas de absorción del producto en comparación con la  $C_{\max}$  de un metabolito. En general, la bioequivalencia se debe determinar sobre la base del total de las concentraciones del principio activo (proteína libre más proteína unida).

**Profármaco:** La demostración de bioequivalencia debe basarse en el compuesto de origen a menos que el compuesto original sea un profármaco y que se asocie con concentraciones sanguíneas insignificantes. En los casos donde hay concentraciones sistémicas insignificantes del profármaco, se debe medir el metabolito activo (el compuesto formado tras la absorción del profármaco). Los patrocinadores deben proporcionar justificación científica para que el compuesto se cuantifique en el informe del estudio.

**Enantiómeros:** En la mayoría de situaciones, el uso de un ensayo aquiral será suficiente para la evaluación de bioequivalencia, sin embargo, es necesario el uso de un método analítico específico para el enantiómero cuando se cumplan las siguientes condiciones:

- Los enantiómeros exhiben farmacocinética diferente
- El ABC de los enantiómeros es modificada por una diferencia en sus respectivas tasas de absorción.
- Los enantiómeros tienen diferentes características farmacodinámicas.

Si se cumplen las tres condiciones, será necesario utilizar métodos analíticos quirales (estereoespecíficos); éstos también pueden ser necesarios cuando los medicamentos de prueba o referencia incluyen el uso de un excipiente estereoespecífico (quiral) que pueda alterar selectivamente la absorción de uno o ambos enantiómeros y cuando un medicamento es un enantiómero individual que tiene conversión quiral *in vivo*.

### Validación del método bioanalítico (VICH, 2014)

Ésta fase debe basarse en un método bioanalítico debidamente validado que debe incluir los siguientes aspectos en el informe del estudio:

- Intervalo de linealidad de la concentración
- Efectos de la matriz
- Límite de detección
- Límite de cuantificación
- Especificidad
- Precisión



- Estabilidad del analito y el estándar interno

### Análisis estadístico (VICH, 2014)

Para la evaluación estadística de bioequivalencia se deben utilizar intervalos de confianza del 90% (es decir, de dos colas). Esto debe aplicar a los parámetros individuales de interés, generalmente ABC y  $C_{max}$ . Antes del análisis estadístico, se debe utilizar la transformación logarítmica natural de los parámetros.

- Modelo estadístico: El modelo precisa que de utilizarse el análisis de varianza (ANADEVA) se deben tener en cuenta las fuentes de variación que puedan tener un efecto significativo sobre la variable respuesta.

En un estudio cruzado de dos periodos, dos secuencias y dos tratamientos el modelo incluye secuencia, el animal en la secuencia, período y tratamiento. Los efectos fijos, en lugar de los efectos aleatorios, se deben utilizar en el estudio del periodo y de los efectos del tratamiento. Cuando se utiliza un diseño paralelo, los tratamientos se comparan generalmente utilizando un ANADEVA de una vía (es decir, el tratamiento es el único efecto estudiando por el modelo estadístico). En consecuencia, el error residual (efecto aleatorio) es el error apropiado para comparar estadísticamente los medicamentos de prueba y referencia.

Dependiendo del diseño del estudio, pueden ser apropiados otros métodos estadísticos.

El proceso de modelo y la aleatorización estadística debería definirse *a priori* en el protocolo de estudio.

- Ln-Transformada: Se utiliza para evaluar bioequivalencia porque generalmente mejora la capacidad para cumplir con los supuestos del ANADEVA. Las razones son: modelos farmacocinéticos multiplicativos en lugar de aditivos, estabilidad de las varianzas, comparaciones expresadas generalmente como relaciones en lugar de diferencias.
- Normalización de la dosis: No es apropiado
- En los casos en que se han empleado estudios de dosis múltiples en formulaciones de liberación prolongada y hay acumulación del fármaco se aplican estos criterios a los valores de la  $C_{min}$ .
- En los casos en que un patrocinador tenga intención de utilizar un diseño de estudio alternativo para ajustar los criterios de aceptación en base a la variabilidad

---

del producto de referencia, puede consultar con las autoridades regionales acerca de los métodos estadísticos apropiados y diseños de los estudios.

- Criterios de aceptación del intervalo de Confianza: El ABC y  $C_{max}$  deben estar entre 0.80 y 1.25

#### Informe estadístico (VICH, 2014)

Como mínimo, el informe debe incluir los datos de concentración vs tiempo para cada periodo de estudio y cada animal (indicando período y el tratamiento asociado encada perfil), la asignación de los sujetos a la secuencia, las estimaciones de los parámetros individuales, los métodos utilizados para la estimación de parámetros, un resumen de las estadísticas y el tratamiento estadístico (por ejemplo, ANOVA). Esto permite a las autoridades reguladoras realizar análisis estadísticos y farmacocinéticos, si es necesario.

#### Conclusiones de un estudio de bioequivalencia (VICH, 2014)

De los resultados obtenidos en un estudio de bioequivalencia se pueden extraer tres conclusiones (Montpart E., 2002):

- El medicamento de prueba y el de referencia son iguales en cantidad absorbida y velocidad de absorción. Este resultado implica que el medicamento genérico y el de referencia son bioequivalentes.
- El medicamento de prueba y el de referencia son iguales en cantidad absorbida, pero no en velocidad de absorción. Este resultado no implica necesariamente la no bioequivalencia, pero se tiene que estudiar muy bien la situación dependiendo del fármaco del que se trate.
- El medicamento de prueba y el de referencia no son iguales en cantidad. Si el resultado es de infrabiodisponibilidad o supradisponibilidad, eso implica que genérico y el de referencia no son bioequivalentes. En cualquier caso, la calificación última de bioequivalente o no bioequivalente de un medicamento con respecto al de referencia es establecida por la autoridad local.

---

## Factores que pueden influir en un resultado de no bioequivalencia (Montpart E., 2002)

Dos medicamentos pueden contener la misma concentración en principio activo y no ser bioequivalentes. Hay algunos factores que pueden influir en la no bioequivalencia de un medicamento genérico con respecto al medicamento de referencia

- *Empleo de distintos excipientes:* No es obligatorio emplear en un medicamento de prueba la misma composición de excipientes que los empleados en el medicamento de referencia. A pesar de ello, conviene tener en cuenta y valorar los excipientes empleados en el medicamento de referencia porque en ocasiones la presencia de un excipiente puede condicionar la cinética del medicamento y ser la causa de la no bioequivalencia.
- *Empleo de distintos procesos de fabricación:* Distintos procesos de fabricación que los empleados para la fabricación de medicamentos de referencia pueden conducir a una más rápida o más lenta disolución y/o absorción, y por ello conducir a distintos efectos terapéuticos.

## Otras consideraciones (VICH, 2014)

Las distintas formas farmacéuticas de un mismo principio activo deben ser evaluadas de forma totalmente independiente, realizando estudios de bioequivalencia distintos para cada una de ellas. En cambio, dentro de una misma forma farmacéutica, cuando existan diferentes dosis de principio activo, se puede realizar un solo estudio de bioequivalencia con una de las formulaciones, que suele ser la de mayor cantidad de principio activo, siempre y cuando se cumplan las siguientes premisas:

- Las distintas dosificaciones son fabricadas por el mismo fabricante siguiendo el mismo proceso de fabricación.
- El principio activo presenta una cinética lineal.
- La composición cualitativa de las distintas dosificaciones es la misma.
- La proporción de principio activo/excipientes es la misma.
- El perfil de disolución debe ser similar entre la dosificación con la que se ha realizado el estudio de bioequivalencia y las demás dosificaciones.

---

## IV. METODOLOGÍA

---

El estudio corresponde a un diseño descriptivo, retrospectivo.

Primero se realizó una búsqueda de documentos que contenían temas sobre medicamentos veterinarios, bioequivalencia y salud animal.

Las principales instituciones oficiales y Agencias Regulatorias de Medicamentos que se consultaron fueron las siguientes:

- International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products (VICH)
- Secretaría de Agricultura, Ganadería, Desarrollo Rural, Pesca y Alimentación (SAGARPA)
- Food and Drug Administration, Center for Veterinary Medicine (FDA)
- Organización Mundial de Sanidad Animal
- European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Veterinary (EMA)

Los documentos obtenidos se transformaron a formato “pdf”, para que el formato fuera uniforme en la base de datos.

Al tener ésta información, se clasificó en tópicos generales basándose en su título, tipo de documento, autor, editorial, fecha, lugar de publicación y tema, para posteriormente organizar los datos en una hoja de Excel para que los usuarios de la base de datos localizar fácilmente esa información, pues ésta fue la base del Centro Virtual.

Se elaboró un reporte en base a los indicadores de clasificación de la información recopilada.

## V. RESULTADOS

### 1. Base de datos generada

N° DE DOC	TÍTULO DEL DOCUMENTO	TIPO DE DOCUMENTO	AUTOR	AÑO DE PUBLICACIÓN	PAÍS	PROVEEDOR	LINK( ON LINE)
1	Review of Legislation for Veterinary Medicinal Products	Artículo	EGGVP	2011	Bélgica	European Group for Generic Veterinary Products	<a href="http://www.eggvp.org">www.eggvp.org</a>
2	Aspectos éticos de los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia de Productos Farmacéuticos contenidos en las legislaciones de América Latina	Artículo	Moreno L.	2004	Chile	Centro Interdisciplinario de Estudios en Bioética de la Universidad de Chile	<a href="http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&amp;pid=S1726-569X2004000200012">http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&amp;pid=S1726-569X2004000200012</a>
3	Bioequivalencia de dos formulaciones de amoxicilina-ácido clavulánico para uso oral en perros	Artículo	Hayashida S. y col.	2011	México	Scielo	<a href="http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&amp;pid=S0301-50922011000300001">http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&amp;pid=S0301-50922011000300001</a>
4	Entendiendo los estudios de bioequivalencia	Artículo	Di Maio R. y col.	2012	Uruguay	Universidad de Montevideo	<a href="http://www.um.edu.uy/docs/entendiendo_los_estudios.pdf">http://www.um.edu.uy/docs/entendiendo_los_estudios.pdf</a>
5	Estudios de bioequivalencia: enfoque metodológico y aplicaciones prácticas en la evaluación de medicamentos genéricos	Artículo	Estévez F.	2000	Uruguay	Sindicato Médico del Uruguay	<a href="http://www.smu.org.uy/publicaciones/rmu/2000v2/art5.pdf">http://www.smu.org.uy/publicaciones/rmu/2000v2/art5.pdf</a>
6	Experiencia cubana en estudios de bioequivalencia: intercambiabilidad terapéutica de genéricos	Artículo	González C. y col.	2004	Cuba	Scielo	<a href="http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0034-75152004000100010&amp;script=sci_arttext">http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0034-75152004000100010&amp;script=sci_arttext</a>
7	Biodisponibilidad y Bioequivalencia	Libro	Fomertini E.		Argentina	Universidad Nacional del Litoral	<a href="http://www.unl.edu.ar/categories/view/publicaciones#.UyOB9PI5NI8">http://www.unl.edu.ar/categories/view/publicaciones#.UyOB9PI5NI8</a>

Figura 6. Base de datos generada<sup>13</sup>

<sup>13</sup> Consultar la tabla completa en anexos

## 2. Centro virtual de Intercambiabilidad de Medicamentos Veterinarios



UNAM Universidad Nacional Autónoma de México

Laboratorio de Ensayos de Desarrollo Farmacéutico LEDEFAR

Contacto Mapa del sitio Google Search

### Centro Virtual de Intercambiabilidad de Medicamentos de uso Vet.

- Organización
- Servicios
- Instalaciones
- Investigación
- Publicaciones
- Eventos académicos
- Equipo de trabajo

#### Objetivo

Integrar normas, reglamentos, guías tanto nacionales como internacionales y condiciones que deben de reunir los laboratorios que desarrollen pruebas de intercambiabilidad de productos farmacéuticos para animales con el fin de promover la utilización de medidas sanitarias y fitosanitarias y de procedimientos de evaluación de la conformidad, acordes con la Organización Mundial de Comercio (OMC) y con base en los estándares y recomendaciones de organismos internacionales (OMS, FDA, EMEA, FAO, CODEX ALIMENTARIUS, entre otros).

Inicio

#### Acceso a la base de datos del Centro Virtual

El acceso a la base de datos está restringida. Para poder entrar a esta zona del sitio es necesario identificarse o registrarse. Si no lo ha hecho antes por favor regístrese, esto no tiene costo.

Identificate:

Login :

Password :

ó regístrate:

Nombre :

Apellidos :

**Figura 7.** Página principal del centro virtual (generado con la información obtenida)  
Dirección electrónica: <http://avalon.cuautitlan2.unam.mx/ledefar/cvdidmduv.html>

En la figura anterior (Figura 7) se encuentra la página principal para acceder al Centro Virtual, como su objetivo lo menciona se integraron diversos tipos de documentos que fueron los obtenidos en éste estudio.

Para acceder a la información (se debe estar previamente registrado) se debe ingresar al apartado “Acceso a la base de datos del Centro Virtual” y colocar la palabra clave en el espacio que se indica, en este caso se colocó la palabra “bioequivalencia”; si se desea se puede filtrar la búsqueda por tipo de documento (Figura 8).

También se encuentra la opción de mostrar la base de datos completa.



## Centro Virtual de Intercambiabilidad de Medicamentos de uso Vet.

- Organización
- Servicios
- Instalaciones
- Investigación
- Publicaciones
- Eventos académicos
- Equipo de trabajo

### Objetivo

Integrar normas, reglamentos, guías tanto nacionales como internacionales y condiciones que deben reunir los laboratorios que desarrollen pruebas de intercambiabilidad de productos farmacéuticos para animales con el fin de promover la utilización de medidas sanitarias y fitosanitarias y de procedimientos de evaluación de la conformidad, acordes con la Organización Mundial de Comercio (OMC) y con base en los estándares y recomendaciones de organismos internacionales (OMS, FDA, EMEA, FAO, CODEX ALIMENTARIUS, entre otros).

Búsqueda en la base de datos

### Acceso a la base de datos del Centro Virtual

[Cerrar la sesión](#)

Bienvenido

Utiliza los cuadros de búsqueda para obtener: normas, reglamentos, guías tanto nacionales como internacionales y condiciones que deben reunir los laboratorios que desarrollen pruebas de intercambiabilidad de productos farmacéuticos para animales.

Esta información se ha compilado con la finalidad de promover la utilización de medidas sanitarias y fitosanitarias y de procedimientos de evaluación de la conformidad, acordes con la Organización Mundial de Comercio (OMC) y con base en los estándares y recomendaciones de organismos internacionales (OMS, FDA, EMEA, FAO, CODEX ALIMENTARIUS, entre otros).

[Mostrar toda la base](#)

Búsqueda avanzada:

Búsqueda en el título:

Filtrar la búsqueda mostrando solamente:

Figura 8. Página de acceso a la base de datos

En la Figura 9 se muestra la búsqueda de artículos de bioequivalencia. A la derecha de la tabla se encuentran dos links: el primero es la dirección electrónica (página web) donde se puede encontrar ése documento en línea y el segundo es el archivo pdf de ése documento que se encuentra en ésta base de datos del Centro Virtual.

### Resultados de búsqueda en la base de recursos electrónicos

no	titulo	anio	coleccion_serie	tipo_publicacion	proovedor	link	link local
1	Review of Legislation for Veterinary Medicinal Products	2011		Artículo	European Gro	<a href="#">Link</a>	<a href="#">Link local</a>
2	Aspectos eticos de los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia de Productos Farmaceuticos contenidos en las legislaciones de America Latina	2004	Acta Bioethica	Artículo	Centro Inter	<a href="#">Link</a>	<a href="#">Link local</a>
3	Bioequivalencia de dos formulaciones de amoxicilina-ácido clavulánico para uso oral en perros	2011	Revista Veterinaria México	Artículo	Scielo	<a href="#">Link</a>	<a href="#">Link local</a>
4	Entendiendo los estudios de bioequivalencia	2012	Revista Biomedicina	Artículo	Universidad	<a href="#">Link</a>	<a href="#">Link local</a>
5	Estudios de bioequivalencia: enfoque metodológico y aplicaciones prácticas en la evaluación de medicamentos genéricos	2000	Revista Medicadel Uruguay	Artículo	Sindicato Méd	<a href="#">Link</a>	<a href="#">Link local</a>

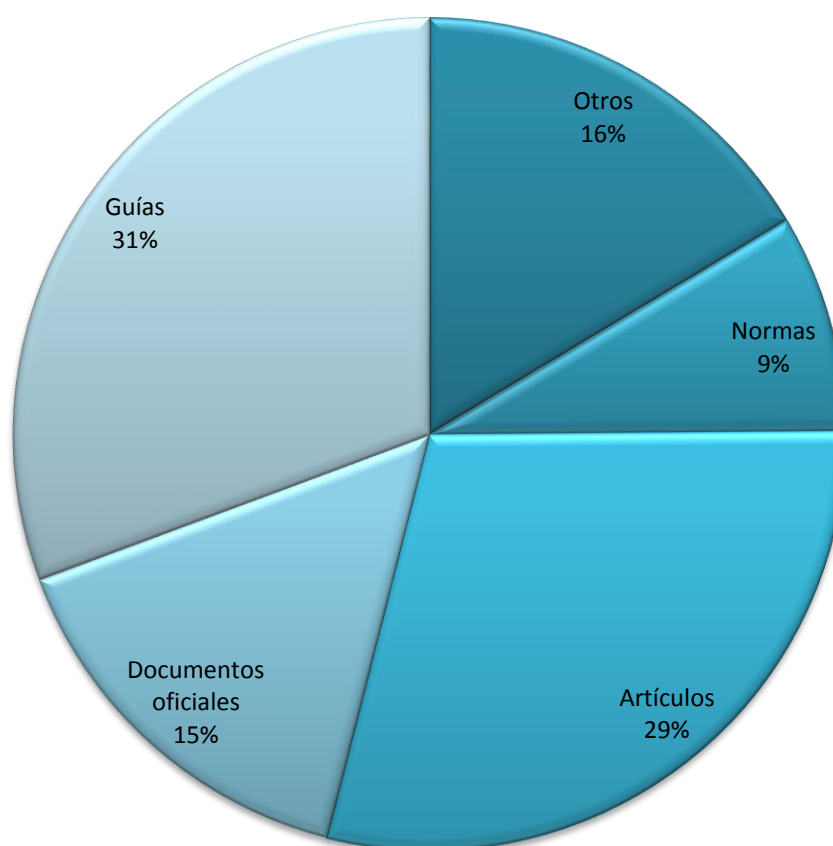
**Figura 9.** Ejemplo de búsqueda de artículos de bioequivalencia en base de datos del centro virtual



## VI. DISCUSIÓN

A partir del banco de información generado (Figura 6) se presentan a continuación las siguientes gráficas, las cuales se realizaron sumando la frecuencia con la que se repetía cada tópico; los menos frecuentes (de 1 a 5 documentos) se colocaron en la clasificación “otros”.

### 1. Información reportada por tipo de documento

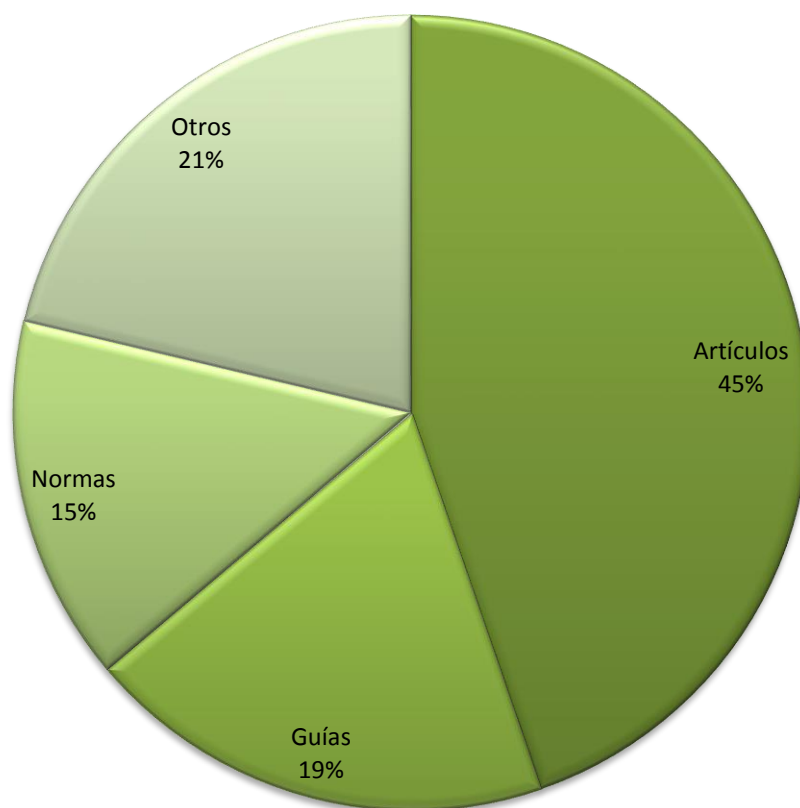


**Figura 10.** Información reportada por tipo de documento

La Figura 10 muestra la cantidad de información encontrada en base a la clasificación “tipo de documento”. Para obtenerla se sumaron los documentos de la misma clase. Como se observa, los que tienen una mayor frecuencia son las guías y artículos. Las guías corresponden principalmente a la realización estudios de bioequivalencia humana, aunque hay algunas de estudios de bioequivalencia veterinaria, principalmente de la VICH, FDA y EMA; también se encontraron guías de cómo realizar ensayos de disolución,

validación de métodos analíticos, Buenas Prácticas de Manufactura y Residuos de medicamentos en animales.

De la información anterior solo 55 documentos (el 25% aproximadamente) pertenecen exclusivamente a medicamentos veterinarios (Figura 11), y de éstos sólo 23 (menos del 50%) tratan temas relacionados a estudios de intercambiabilidad (como medicamentos genéricos, farmacocinética, estudios de bioequivalencia, etc.).



**Figura 11.** Clase de información reportada sobre medicamentos veterinarios

En cuanto a la información reportada sobre medicamentos veterinarios, el mayor porcentaje corresponde a artículos científicos, los cuales tratan principalmente los temas bioequivalencia, biodisponibilidad, farmacocinética, liberación y estudios de intercambiabilidad realizados en animales.

Los documentos encontrados son sobre ensayos clínicos, legislación de medicamentos veterinarios y sobre genéricos veterinarios principalmente.

En cuanto a México los documentos relacionados a medicamentos veterinarios fueron principalmente las siguientes normas: la NOM-012-ZOO-1993 "Especificaciones para la regulación de productos químicos, farmacéuticos, biológicos y alimenticios para uso en

animales o consumo por éstos” , la NOM-024-ZOO-1995 “Especificaciones y características zoosanitarias para el transporte de animales, sus productos y subproductos, productos químicos, farmacéuticos, biológicos y alimenticios para uso en animales o consumo por éstos”, la NOM-022-ZOO-1995 “Características y especificaciones zoosanitarias para las instalaciones, equipo y operación de establecimientos que comercializan productos químicos, farmacéuticos, biológicos y alimenticios para uso en animales o consumo por éstos”, la NOM-029-ZOO-1995 “Características y especificaciones para las instalaciones y equipo de laboratorios de pruebas y/o análisis en materia zoosanitaria” y la NOM-064-ZOO-2000, Lineamientos para la clasificación y prescripción de productos farmacéuticos veterinarios por el nivel de riesgo de sus ingredientes activos. También se incluyeron documentos de SAGARPA sobre ganadería y de COFEPRIS de intercambiabilidad de medicamentos humanos.

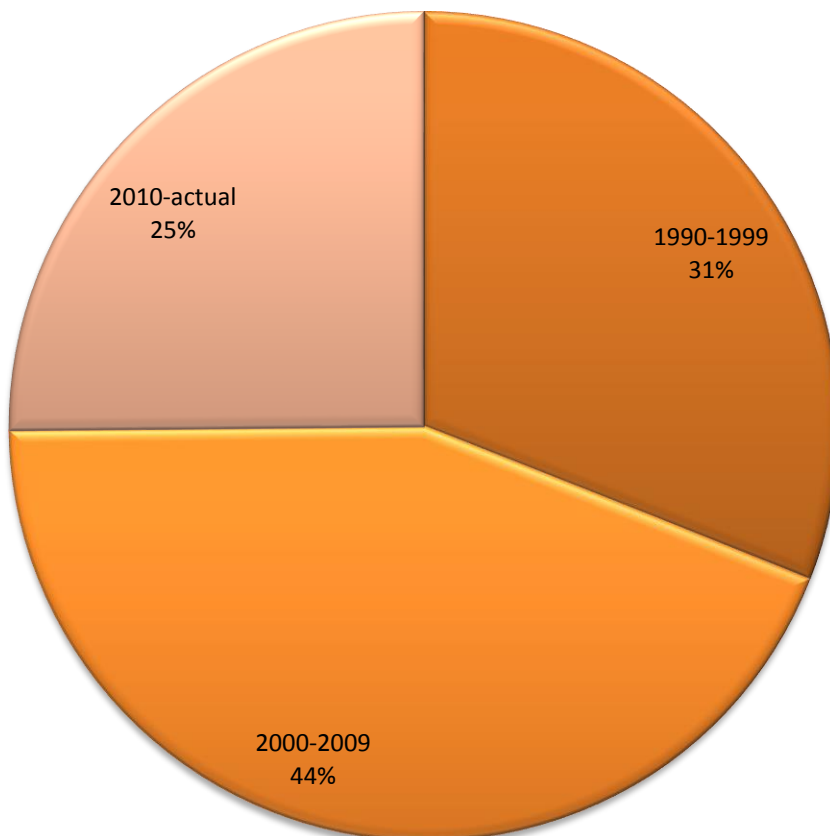
## 2. Información reportada por lugar de publicación y fecha

En la Figura 12 se observa que la mayor cantidad de información encontrada corresponde a la década comprendida entre 2000 y 2009, tomando en cuenta que en el periodo 2010-actual sólo han transcurrido 5 años y casi la tercera parte de la información corresponde a éstas fechas.

A principios de la década de los 80’s ya se empezaban a realizar los primeros estudios de bioequivalencia por Desmond Baggot, quien desde los 70’s empezó a tratar en sus publicaciones la biodisponibilidad y farmacocinética de algunos medicamentos veterinarios en animales domésticos (Baggot, 1977).

La EMA en 1992 publicó una guía de Buenas Prácticas Clínicas para realizar estudios de medicamentos en animales, cabe mencionar que es de las primeras guías enfocadas en el contexto veterinario y 1994 la FDA siguió esta línea y publicó las guías “Evaluation of the Safety of Veterinary Medicinal Products for the Target Animals” y “Animal Drug Manufacturing Guidelines”. Las primeras guías de estudios de bioequivalencia en animales datan de 2001 por la EMA (Guidelines for the conduct of bioequivalence studies for veterinary medicinal products) y por la FDA (“Bioequivalence Guidance”, FDA, 2002).

Actualmente debido a la formación de la VICH, se le está dando mucha importancia a la calidad de los medicamentos veterinarios, así como a la armonización de los estudios de bioequivalencia a nivel internacional.



**Figura 12.** Información reportada por fecha de publicación

En la Figura 13 muestra la cantidad de información encontrada por continente. Se observa que el continente Americano cuenta con más publicaciones principalmente por Estados Unidos (FDA y Universidades), además de que se incluyó toda a la información existente sobre intercambiabilidad de medicamentos humanos en México; Europa también cuenta con una gran cantidad de información perteneciente a los países que conforman la Unión Europea, pues ellos si cuentan con guías de intercambiabilidad en humanos y además a nivel veterinario, sus guías están armonizadas con la VICH.

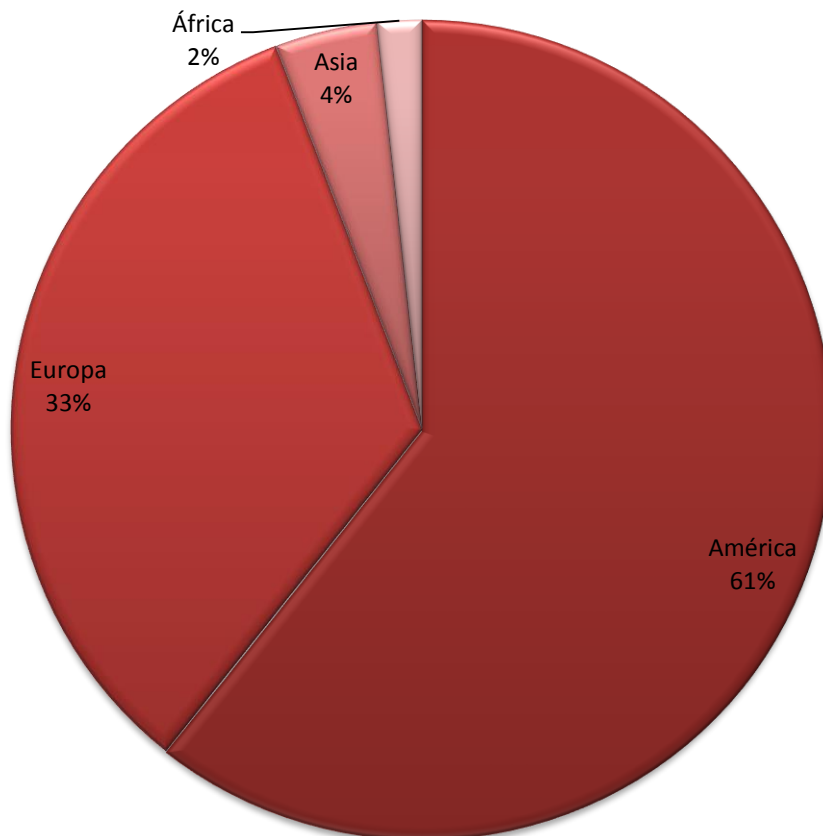


Figura 13. Información reportada por lugar de publicación

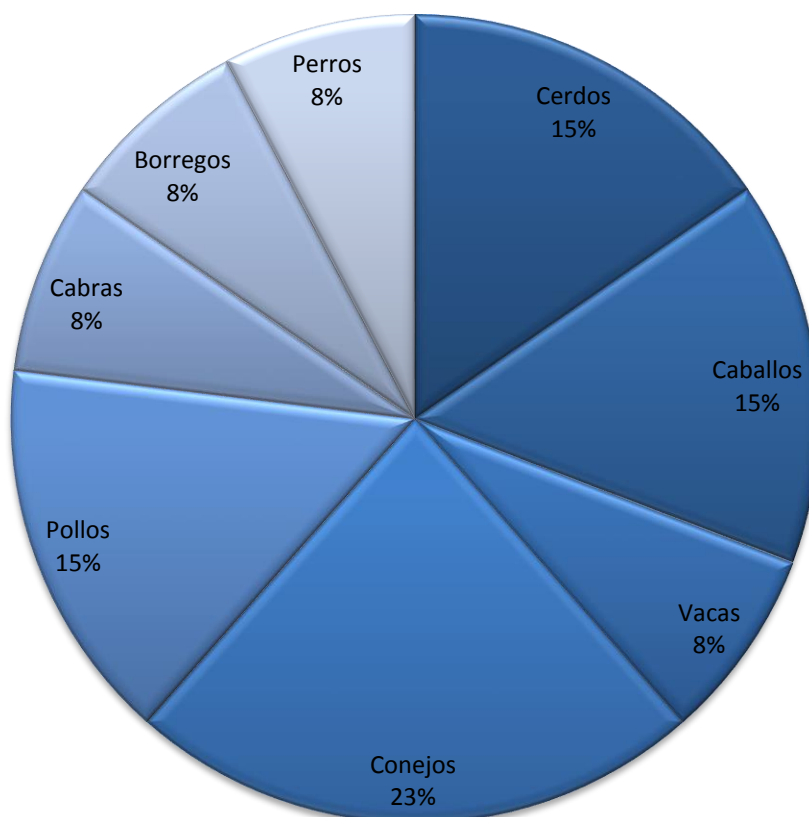
### 3. Información reportada sobre Estudios de bioequivalencia en animales

Los estudios realizados a nivel internacional muestran la importancia de que un medicamento sea intercambiable. Muchos investigadores como Desmond Baggot empezaron desde los 70's a trabajar y entender la biodisponibilidad de los medicamentos en animales. En 1992 se realizó una investigación en caballos sobre como vía de administración y formulación de la forma de dosificación afectan a la biodisponibilidad (velocidad y grado de absorción) de un medicamento y puede por lo tanto, influir en la intensidad y la duración del efecto farmacológico. Lo anterior lo demostró comparando diferentes marcas de medicamentos en diferentes vías de administración (Baggot, 1992).

Lifschitz y colaboradores en realizaron un estudio farmacocinético comparativo de dos formulaciones inyectables de ivermectina administradas por vía subcutánea en cerdos y bovinos; al analizar los parámetros farmacocinéticos entre la formulación de estudio y la de referencia, éstos no presentaron variaciones superiores a las aceptadas para considerar

a los dos medicamentos bioequivalentes, siendo estas de 20 a 25% en relación a la de referencia (Lifschitz, 1999). Por lo anterior, el medicamento se consideró bioequivalente e intercambiable. Lo contrario se evidenció en otro estudio realizado en 2004 por los mismos autores evaluando esta vez cuatro formulaciones de ivermectina administradas por vía subcutánea en terneros, considerando como medicamento de referencia Ivomer<sup>®</sup> del Laboratorio Merial. Al analizar los mismos parámetros los autores evidenciaron que las formulaciones de ivermectina que eran comercializadas como genéricas no cumplían con dicha característica, al constatar importantes diferencias en los procesos de absorción entre las formulaciones (Lifschitz, 2003).

Como se observa en la siguiente figura (Figura 14), las especies más estudiadas son los animales de producción (pollos, cerdos, cabras, vacas, borregos), caballos y los animales de compañía, en este caso perros. Lo primero es de suma importancia pues se muestra que desde décadas anteriores se ha venido realizando éste tipo de estudios para demostrar intercambiabilidad de medicamentos veterinarios, muchos de las investigaciones concluyeron que no eran intercambiables, pero debido a que no hay una regulación que exija que se realicen éstos estudios se siguen comercializando, lo cual repercute en la salud de los animales y en los humanos al ser sus consumidores, por los residuos de medicamentos que puedan quedar en los animales, además como se menciona en la introducción de este trabajo, habrá un aumento de consumo de carne en las próximas décadas.



**Figura 14.** Información reportada sobre bioequivalencia por especie animal

Los antibióticos son otro grupo de fármacos cuya bioequivalencia ha sido muy estudiada en medicina veterinaria. En la figura 15 se confirma lo dicho anteriormente. Sumano y col. evaluaron la bioequivalencia de nueve medicamentos de enrofloxacin disponibles en el mercado para bovinos. Los resultados obtenidos mostraron que solo un medicamento mostró una  $C_{max}$  similar a la formulación de referencia, mientras que la ABC de la concentración en suero de enrofloxacin y sus metabolitos fueron diferentes en todos los medicamentos estudiados. El  $t_{max}$  y  $t_{1/2}$  de los nueve medicamentos presentaron diferencias significativas en comparación con la referencia (Sumano, 2001).

Korchi y col. Evidenciaron la bioequivalencia de dos medicamentos comerciales de oxitetraciclina de larga acción en cerdos (El Korchi, 2001); lo contrario fué señalado por Chong y col al evaluar el mismo antibiótico en conejos con dos medicamentos diferentes (Chong W., 2002).

Aunque los antibióticos tengan un amplio margen de seguridad, la administración de medicamentos no bioequivalentes puede tener consecuencias en los animales, pues al administrar antibióticos en dosis menores se crea resistencia en los microorganismos y hay necesidad de administrar otro tratamiento (Iragüen, 2008); también existe la posibilidad de que los excipientes presentes en la forma farmacéutica permitan la liberación temprana del fármaco, alcanzando concentraciones más elevadas que el medicamento de referencia, lo que podría ser tóxico o que se libere lentamente, lo cual generaría consecuencias en la salud humana al quedar el residuo en el animal.

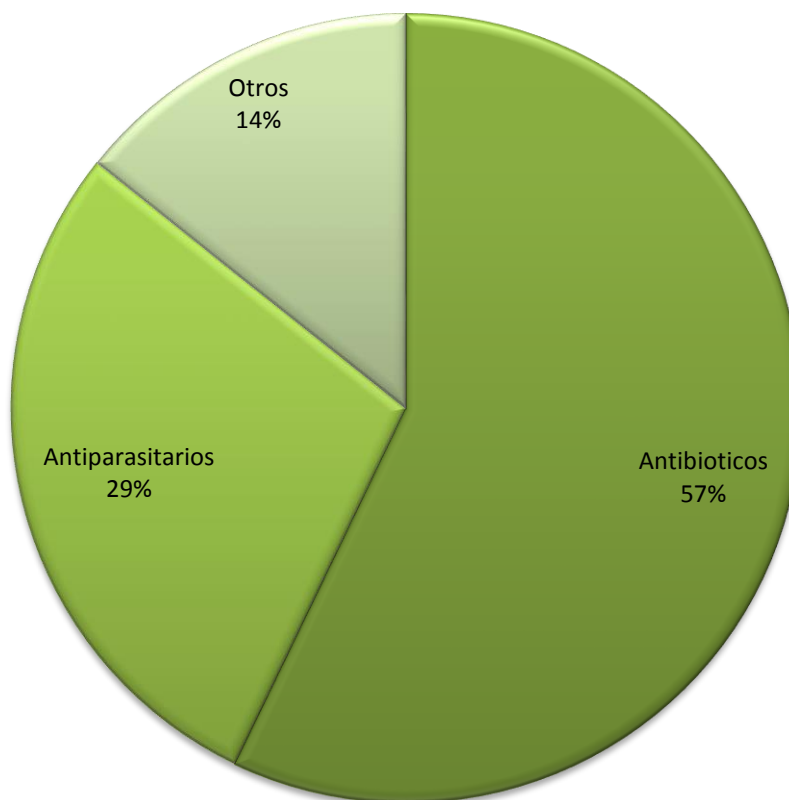


Figura 15. Información reportada por clase de medicamento veterinario

---

## VII. CONCLUSIONES

---

- Se compiló información reportada en internet hasta 2014 sobre intercambiabilidad de medicamentos veterinarios, para generar una base de datos que facilite la consulta a interesados sobre el tema.
- Se realizó una investigación documental exhaustiva en internet para localizar la mayor cantidad de información relacionada con intercambiabilidad de medicamentos veterinarios.
- Se analizó el contenido de la información reunida para poder clasificarla en tópicos y se organizó en una hoja de Excel para elaborar un reporte en base a los indicadores de clasificación de la información.

Actualmente en muchos países no existe regulación en estudios de intercambiabilidad de medicamentos veterinarios, por lo comercializan productos no seguros ni eficaces para animales. Al no ser un medicamento de calidad se generan consecuencias en la salud animal y humana, al ser consumidores de productos de origen animal.

En los países que si cuentan con guías existen diferencias internacionales en las especificaciones del producto, equipos de fabricación y manufactura, que lo podría potencialmente conducir a variaciones internacionales en calidad y rendimiento del producto, por ello hay diferencias en la biodisponibilidad in vivo características de estos productos en las distintas regiones.

Actualmente más países se están sumando a la VICH, incluyendo México, para armonizar la realización de estudios de intercambiabilidad de medicamentos veterinarios, principalmente bioequivalencia.



---

## VIII. BIBLIOGRAFÍA

---

- Arancibia. (1992). Absorption and disposition kinetics of amoxicillin in normal human subjects. *Antimicrob Agents Chemother* . 199-202.
- Arango, Á. P. (2009). Bioexenciones y estudios de bioequivalencia. *Revista electrónica del Centro de la Ciencia y la Investigación Farmacéutica*, 9-15.
- Baggot, D. (1977). *Principles of drug disposition in domestic animals the basis of veterinary clinical pharmacology*. Australia: WB Saunders Company.
- Baggot, D. (1992). Bioavailability and bioequivalence of veterinary drug dosage forms, with particular reference to horses: an overview. *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics*, 160-173.
- Baggot, D. (2008). The Physiological Basis of Veterinary Clinical Pharmacology. *Veterinary Pharmacology, Toxicology & Therapeutics*, 55-86.
- Chong W., e. a. (2002). Lack of bioequivalence of two oxytetracycline formulations in the rabbit. *Journal of Veterinary Science*, 25-30.
- COFEPRIS. (a. 2015). *COFEPRIS, Autorización Sanitaria*. Retrieved Enero 2015, from <http://www.cofepris.gob.mx/AS/Paginas/Registros%20Sanitarios/RegistroSanitarioMedicamentos.aspx>
- COFEPRIS. (b. 2015). *COFEPRIS, Autorización Sanitaria*. Retrieved Enero 2015, from <http://www.cofepris.gob.mx/AS/Documents/Forms/AllItems.aspx>
- CVMP, E. (2011). Guideline on the conduct of bioequivalence studies for veterinary medicinal products. Union Europea.
- El Korchi, e. a. (2001). Disposition of oxytetracycline in pigs after i.m. administration of two long-acting formulations. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 247-250.
- Estévez, F. (2000). Estudios de bioequivalencia: enfoque metodológico y aplicaciones prácticas en la evaluación de medicamentos genéricos. *Rev Med Uruguay*, 133-143.
- FAO. (2006). *World agriculture:towards 2030/2050. Prospects for food, nutrition, agriculture and major commodity groups*. Retrieved Agosto 9, 2014, from [http://www.fao.org/fileadmin/user\\_upload/esag/docs/Interim\\_report\\_AT2050web.pdf](http://www.fao.org/fileadmin/user_upload/esag/docs/Interim_report_AT2050web.pdf)
- FAO. (2012). *Ganadería Mundial 2011: La ganadería en la seguridad alimentaria*. Roma: Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura.

- 
- FAO/OMS. (2011). Comisión del Codex Alimentarius: Manual de procedimiento. 20 edición. Italia: Secretaría del Programa Conjunto FAO/OMS sobre Normas Alimentarias.
- FDA. (1997). *Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms*. USA.
- FDA. (2001). Assessment of the Effects of Antimicrobial Drug Residues from Food of Animal Origin on the Human Intestinal Flora. USA.
- FDA. (2002). *Bioequivalence Guidance*. Retrieved from <http://www.fda.gov/downloads/AnimalVeterinary/GuidanceComplianceEnforcement/GuidanceforIndustry/ucm052363.pdf>
- FDA. (2014, Septiembre). *FDA Animal Veterinary*. Retrieved from <http://www.fda.gov/downloads/AnimalVeterinary/GuidanceComplianceEnforcement/GuidanceforIndustry/UCM415697.pdf>
- Formentini, E. A. (2012). *Universidad Nacional de La Rioja*. Retrieved Julio 2014, from <http://www.fcv.unl.edu.ar/archivos/posgrado/especializaciones/espsaludanimal/informacion/material/FarmacologiaGeneralAplicada/LibrodefarmacologiaBAandBE.doc>.
- Grabowsky, T. (2012). Comparison of bioequivalence study regulatory requirements for human and veterinary drugs. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 233-242.
- Iragüen, D. (2008). Bioequivalencia e intercambiabilidad de medicamentos de uso veterinario. *Avances en Ciencias Veterinarias*, 35-42.
- Lainesse, C. (2012). International Veterinary Bioequivalence Guideline Similarities and Differences. Between Australia, Canada, Europe, Japan, New Zealand and the United States. *The AAPS Journal*, 792-798.
- Lifschitz, e. a. (1999). Bioequivalence of ivermectin formulations in pigs and cattle. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 27-34.
- Lifschitz, e. a. (2003). Pharmacokinetic evaluation of four ivermectin generic formulations in calves. *Veterinary Parasitology*, 247-257.
- Maio, R. D., & Moreale, J. (2012). Entendiendo los estudios de bioequivalencia. *Biomedicina*, 6-14.
- Mariño, E. (2012, Julio). *Blog de la Universitat de Barcelona*. Retrieved Agosto 2014, from <http://www.il3.ub.edu/blog/?p=392>
- Martínez, C. (2011). *El método de estudio de caso. Estrategia metodológica de la investigación científica*. Universidad del Norte.

- 
- Montpart E., e. a. (2002). Estudios de bioequivalencia y especialidades farmacéuticas genéricas. *OFFARM*, 88-92.
- OIE. (2010). Medicamentos veterinarios. Organización Mundial de Sanidad Animal.
- OIE. (2015). *Organización Mundial de Sanidad Animal*. Retrieved from <http://www.oie.int/es/sanidad-animal-en-el-mundo/fichas-tecnicas/>
- OMS. (2006). Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability. *Technical Report Series, No. 937*. oms.
- OMS. (2006). Productos farmacéuticos multiorigen (genéricos) : Guías sobre los requisitos de registro para establecer la intercambiabilidad. In O. C. Farmacéuticas, *OMS Serie de Informes Técnicos, No. 937* (p. 347). OMS.
- OMS. (2006). WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. WHO Technical Report Series.
- Palermo, J. (2008). Bioequivalence studies: relevance for veterinary medicine. *Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science*, 5-19.
- Parlamento Europeo, C. (2004). Directiva 2004/28/CE del Parlamento Europeo y del Consejo. Francia: Diario Oficial de la Unión Europea.
- Proexport, C. (2004). *Estudio de Mercado México – Sector Productos Farmacéuticos*. Retrieved from <http://antiguo.proexport.com.co/vbecontent/library/documents/DocNewsNo8748DocumentNo7213.PDF>
- ProMéxico. (2013). *Industria Farmacéutica*. México, D.F: Secretaría de Economía.
- Ruiz, M. E. (2011). La intercambiabilidad de medicamentos. Consideraciones biofarmacéuticas y terapéuticas. La Plata, Argentina: Facultad de Ciencias Exactas. Universidad Nacional de la Plata.
- SAGARPA. (2009, Enero). *SAGARPA, Alimentación y Competitividad*. Retrieved Junio 2014, 5, from <http://www.sagarpa.gob.mx/agronegocios/Documents/Escenariobase09.pdf>
- SAGARPA. (a.2012). *Consulta de boletines.Delegacion Jalisco*. Retrieved Agosto 3, 2014, from <http://www.sagarpa.gob.mx/delegaciones/Jalisco/boletines/Paginas/B0502012.aspx>
- SAGARPA. (b.2012). *Reglamento de la Ley Federal de Sanidad Animal*. México, D.F: Diario Oficial de la Federación.

---

SENASICA. (2013). NOM-177-SSA-2013. México.

SENASICA. (a.2014). *Normas Oficiales Mexicanas en Materia de Salud Animal*. Retrieved from <http://www.senasica.gob.mx/?id=787>

SENASICA. (b.2014). *SENASICA*. Retrieved Diciembre 2014, from <http://www.senasica.gob.mx/?doc=26787>

Sumano, e. a. (2001). Bioequivalence of four preparations of enrofloxacin in poultry. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 309-313.

Trolliet, G. S. (2001). *Salud Animal*.

VICH. (2014). *FDA. Animal Veterinary. Guidance for Industry*. Retrieved 2014, from <http://www.fda.gov/downloads/AnimalVeterinary/GuidanceComplianceEnforcement/GuidanceforIndustry/UCM415697.pdf>

Zapater P, H. J. (1999). Bioequivalencia y genéricos. Los estudios de bioequivalencia. Una aproximación a sus bases teóricas, diseño y realización. *Revista de Neurología*, 1235-1246.

---

## IX. GLOSARIO DE TÉRMINOS

---

### Alternativa farmacéutica

**SSA (NOM-177-SSA1-2013):** Productos que se administran por la misma vía, contienen la misma dosis molar de la misma sustancia(s) activa(s) pero difieren en la forma farmacéutica (tabletas vs. cápsulas), en la forma química de la sustancia activa (diferentes sales, diferentes ésteres) o en ambas. Pueden o no ser bioequivalentes o terapéuticamente equivalentes al medicamento de referencia. Deben ser previamente autorizadas por la autoridad sanitaria.

**OMS (Technical Report Series, No. 937, 2006, Annex 7):** Dos productos farmacéuticos son alternativas farmacéuticas, si contienen la misma cantidad molar del mismo activo, pero difieren en la forma de dosificación (por ejemplo, comprimidos vs. cápsulas), y / o estructura química (por ejemplo, diferentes sales, ésteres). Las alternativas farmacéuticas ofrecen el mismo principio activo por la misma vía de administración, pero por lo demás no son farmacéuticamente equivalentes. Pueden o no ser bioequivalentes o terapéuticamente equivalentes con el producto de referencia.

**FDA ( Code of Federal Regulations, tit. 21, vol. 5, sec. 320):** Productos que contienen idéntica especie terapéutica o su precursor, pero no necesariamente en la misma cantidad o forma farmacéutica o la misma sal o éster. Cada producto, en forma individual, reúne los estándares de identidad, potencia, calidad y pureza y, cuando es aplicable, uniformidad de contenido, tiempo de desintegración y/o velocidad de disolución.

**EMA (Note for guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence, CPMP, 2000):** Son aquellos que contienen la misma fracción activa pero difieren en la estructura química (sal, éster, etc.) de esa fracción o en la forma de dosificación y la potencia.

### Área bajo la curva

**VICH (VICH GL 52, Nov. 2013, Bioequivalence: Blood Level Bioequivalence Study):** Área bajo la concentración de fármaco en plasma versus la curva de tiempo, que sirve como una medida de la exposición al fármaco.

### Bienestar animal

**SENASICA (Ley Federal de Sanidad Animal):** Conjunto de actividades encaminadas a proporcionar comodidad, tranquilidad, protección y seguridad a los animales durante su crianza, mantenimiento, explotación, transporte y sacrificio.

---

**OIE (Código Sanitario para los Animales Terrestres):** El término bienestar animal designa el modo en que un animal afronta las condiciones de su entorno. Un animal está en buenas condiciones de bienestar si (según indican pruebas científicas) está sano, cómodo, bien alimentado, en seguridad, puede expresar formas innatas de comportamiento y si no padece sensaciones desagradables de dolor, miedo o desasosiego. Las buenas condiciones de bienestar de los animales exigen que se prevengan sus enfermedades y se les administren tratamientos veterinarios; que se les proteja, maneje y alimente correctamente y que se les manipule y sacrifique de manera compasiva.

### **Biodisponibilidad**

**SENASICA (Ley Federal de Sanidad Animal):** A la proporción del fármaco inalterado o su metabolito activo que se absorbe a la circulación general después de la administración de un medicamento y el tiempo que requiere para hacerlo.

**OMS (Technical Report Series, No. 937, 2006, Annex 7):** Es la velocidad y el grado a los que el principio activo se absorbe a partir de una forma de dosificación farmacéutica y está disponible en el sitio(s) de acción. En la mayoría de los casos de mediciones fiables de las concentraciones, se considera que está en equilibrio con la sustancia en el sitio (s) de la acción.

**FDA (Code of Federal Regulations, tit. 21, vol. 5, sec. 320):** Tasa y extensión a la que el ingrediente activo o la fracción activa se absorbe a partir de un medicamento y se convierte en disponible en el sitio de acción.

**EMA (Note for guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence, CPMP, 2000):** Es la tasa y la extensión la cual el principio activo o la fracción activa es absorbida desde la forma farmacéutica hasta el sitio de acción.

**VICH (VICH GL 52, Nov. 2013, Bioequivalence: Blood Level Bioequivalence Study):** Es la velocidad y extensión a la que el principio activo o metabolito activo entra en la circulación sistémica.

### **Bioequivalencia**

**SSA (NOM-177-SSA1-2013):** Es la relación entre dos equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas cuando al ser administrados bajo condiciones similares producen biodisponibilidades semejantes.

**SENASICA (Ley Federal de Sanidad Animal):** Productos en los que no existen diferencias significativas en la velocidad y cantidad absorbida del fármaco en comparación con la sustancia de referencia

---

**FDA (Code of Federal Regulations, tit. 21, vol. 5, sec. 320):** Es la ausencia de una diferencia significativa en la tasa y el grado en que la fracción activa del ingrediente activo se vuelve disponible en el sitio de acción del fármaco cuando se administra a la misma dosis molar bajo condiciones similares en un estudio diseñado apropiadamente. Cuando existe una diferencia intencional en la tasa (por ejemplo, en ciertas formas de dosificación de liberación prolongada), ciertos equivalentes farmacéuticos o alternativas pueden considerarse bioequivalentes si no existe una diferencia significativa en la medida en que el ingrediente activo o la fracción de cada producto estén disponibles en el sitio de acción del fármaco.

**EMA (Guideline on the conduct of bioequivalence studies for veterinary medicinal products, EMA/CVMP/016/00-Rev.2):** Para dos productos, se establece la equivalencia farmacocinética (es decir, bioequivalencia) si la tasa y grado de absorción de la sustancia activa es investigada en condiciones experimentales idénticas y sólo se diferencian dentro de los límites predefinidos aceptables.

**OMS (Technical Report Series, No. 937, 2006, Annex 7):** Dos productos farmacéuticos son bioequivalentes si son alternativas o equivalentes farmacéuticas, y su biodisponibilidad, en términos de pico ( $C_{max}$  y  $T_{max}$ ) y la exposición total (área bajo la curva (ABC)) después de la administración de la misma dosis molar en las mismas condiciones, son similares a un grado tal que sus efectos pueden ser esperados que sean esencialmente los mismos.

**VICH (VICH GL 52, Nov. 2013, Bioequivalence: Blood Level Bioequivalence Study):** Es la ausencia de una diferencia (dentro de los criterios de aceptación predefinidos) en la biodisponibilidad del principio activo o su metabolito (s) en el sitio de acción cuando es administrada a la misma dosis molar en condiciones similares en un estudio diseñado adecuadamente.

### **Bioexención**

**VICH (VICH GL 52, Nov. 2013, Bioequivalence: Blood Level Bioequivalence Study):** Es la renuncia a la exigencia de demostrar bioequivalencia entre un medicamento de prueba y uno de referencia.

### **Buenas Prácticas Clínicas**

**VICH (VICH GL 52, Nov. 2013, Bioequivalence: Blood Level Bioequivalence Study):** Es un estándar internacional de calidad ética y científica para el diseño, realización, seguimiento, registro, auditoría, análisis y reporte de los estudios clínicos diseñados para evaluar la eficacia de los productos farmacéuticos.

---

## Buenas Prácticas de Laboratorio

**SSA (NOM-177-SSA1-2013):** Es el conjunto de reglas, procedimientos operacionales y prácticas establecidas para asegurar la calidad e integridad de las actividades realizadas en el laboratorio y de los datos analíticos obtenidos de ensayos o pruebas.

**OECD (Series on Principles of Good Laboratory Practice and Compliance Monitoring Number 1, 1998):** Es un sistema de calidad relacionado con los procesos organizativos y las condiciones en que se planifican los estudios no clínicos de salud y seguridad ambiental son realizados supervisados, registrados, archivados e informados.

**VICH (VICH GL 52, Nov. 2013, Bioequivalence: Blood Level Bioequivalence Study):** Son estándares de calidad para la realización de estudios no clínicos de laboratorio y pruebas de campo.

### Concentración máxima (Cmax)

**VICH (VICH GL 52, Nov. 2013, Bioequivalence: Blood Level Bioequivalence Study):** Es el máximo (o pico) de concentración de principio activo o su metabolito(s) en la sangre.

### Concentración mínima (Cmin)

**VICH (VICH GL 52, Nov. 2013, Bioequivalence: Blood Level Bioequivalence Study):** Es la concentración mínima de principio activo o su metabolito(s) en la sangre en estado estacionario.

### Equivalentes terapéuticos

**FDA (Orange Book, 34th edition, Preface):** Dos especialidades medicinales son equivalentes terapéuticos cuando, siendo alternativas o equivalentes farmacéuticos, y después de la administración en la misma dosis molar, sus efectos con respecto a la eficacia y seguridad resultan esencialmente los mismos luego de estudios apropiados de bioequivalencia, farmacodinámicos, clínicos o *in-vitro*.

**EMA (Note for guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence, CPMP,2000):**Un medicamento es terapéuticamente equivalente con otro producto si contiene el mismo principio activo y clínicamente muestra la misma eficacia y seguridad que ese producto, cuya eficacia y seguridad se ha establecido.

**OMS (Technical Report Series, No. 937, 2006, Annex 7):** Dos productos farmacéuticos se consideran terapéuticamente equivalentes si son alternativas equivalentes farmacéuticamente o farmacéuticos y después de la administración a la misma dosis



---

molar, sus efectos, con respecto a eficacia y seguridad, son esencialmente los mismos cuando se administra a pacientes por la misma vía en las condiciones especificadas en el marbete.

### **Equivalentes farmacéuticos**

**SSA (NOM-177-SSA1-2013):** A los medicamentos que contienen la misma cantidad de la misma sustancia o sustancias activas, en la misma forma farmacéutica, que cumplen con las especificaciones de la FEUM. Cuando en ésta no aparezca la información, puede recurrirse a farmacopeas de otros países cuyos procedimientos de análisis se realicen conforme a especificaciones de organismos especializados u otra bibliografía científica reconocida internacionalmente.

**OMS (WHO Technical Report Series, No. 937, 2006, Annex 7):** Dos productos son equivalentes farmacéuticos si contienen la misma cantidad molar del mismo activo en la misma forma de dosificación, si cumplen las mismas o comparables normas y están destinados a ser administrados por la misma vía. Sin embargo, la equivalencia farmacéutica no implica necesariamente bioequivalencia y la equivalencia terapéutica, como las diferencias en los excipientes y / o el proceso de fabricación, puede dar lugar a diferencias en el rendimiento del producto.

**FDA (Code of Federal Regulations, tit. 21, vol. 5, sec. 320):** Son los productos con formas de dosificación idénticas, que contienen cantidades idénticas del mismo ingrediente activo.

**EMA (Note for guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence, CPMP, 2000):** Son aquellos que contienen la misma cantidad de principio(s) activo(s) en la misma forma de dosificación y que corresponden al mismo estándar comparable

### **Fármaco (Principio activo)**

**SSA (NOM-073-SSA1-2005):** Toda sustancia natural, sintética o biotecnológica que tenga alguna actividad farmacológica y que se identifique por sus propiedades físicas, químicas o acciones biológicas, que no se presente en forma farmacéutica y que reúna condiciones para ser empleada como medicamento o ingrediente de un medicamento.

### **Intercambiabilidad**

**Reglamento de la Ley Federal de Sanidad Animal (DOF-21-05-2012):** Condición en la que dos especialidades farmacéuticas son terapéuticamente equivalentes después de demostrar su bioequivalencia o biodisponibilidad o perfiles de disolución u otros parámetros son equivalentes.

## Medicamento

**SSA (NOM-073-SSA1-2005):** A toda sustancia o mezcla de sustancias de origen natural o sintético que tenga efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio, que se presente en forma farmacéutica y se identifique como tal por su actividad farmacológica, características físicas, químicas y biológicas.

## Medicamento de prueba

**SSA (NOM-177-SSA1-2013):** Al medicamento proveniente de un lote fabricado a escala industrial o de un tamaño menor (siempre y cuando el equipo, el método de manufactura, la calidad y los perfiles de disolución se conserven) que cumple los estándares de calidad oficiales establecidos en la FEUM y se fabrica conforme a la Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-1993.

**VICH (VICH GL 52, Nov. 2013, Bioequivalence: Blood Level Bioequivalence Study):** Es el medicamento utilizado para la comparación de la bioequivalencia del producto de referencia

## Medicamento de referencia

**SSA (NOM-177-SSA1-2013):** Al medicamento indicado por la Secretaría de Salud como tal, que cuenta con el registro de dicha dependencia, se encuentra disponible comercialmente y es seleccionado conforme a los siguientes criterios:

- Medicamento innovador.
- En caso de no existir, cualquiera de los siguientes en el orden en que aparecen: Producto cuya bioequivalencia esté determinada. Producto que cuente con el registro más antiguo ante la autoridad sanitaria y que haya demostrado su eficacia y seguridad. Producto con una correlación *in vitro* - *in vivo* establecida.

**OMS (WHO Technical Report Series, No. 937, 2006, Annex 7):** Es un producto farmacéutico con el que el producto de prueba está destinado a ser intercambiable en la práctica clínica. El producto de referencia será normalmente el producto innovador para el que se ha establecido eficacia, seguridad y calidad.

**VICH (VICH GL 52, Nov. 2013, Bioequivalence: Blood Level Bioequivalence Study):** Es el medicamento con el cual se compara la bioequivalencia *in vivo* y, en algunos casos, la equivalencia *in vitro* del medicamento de prueba.

---

## Medicamento genérico

**SSA (NOM-177-SSA1-2013):** Es el medicamento con el mismo principio activo y forma farmacéutica, con igual concentración o potencia, que utiliza la misma vía de administración y con especificaciones farmacopéicas iguales o comparables, que después de cumplir con las pruebas requeridas, ha comprobado que sus perfiles de disolución, biodisponibilidad u otros parámetros, según sea el caso, son equivalentes a las del medicamento innovador o producto de referencia, y que se encuentre registrado en el catálogo de medicamentos genéricos intercambiables y se identifique con su denominación genérica

**OMS (WHO Technical Report Series, No. 937, 2006, Annex 7):** Productos alternativos o equivalentes farmacéuticos que pueden o no ser terapéuticamente equivalentes. Productos farmacéuticos multiorigen que son terapéuticamente equivalentes e intercambiables.

**FDA (Questions and answers on generic medicines EMA/393905/2006 Rev 1):** Es un medicamento que contiene el mismo principio activo (s) que el medicamento de referencia, y se utiliza en la misma dosis (s) para tratar la misma enfermedad (s) que el medicamento de referencia. Sin embargo, su nombre, apariencia (como el color o la forma) y envase puede ser diferente del medicamento de referencia.

**EMA (Directiva 2004/27/CE, Diario Oficial de la Unión Europea):** Es todo medicamento que tiene la misma composición cualitativa y cuantitativa en sustancias activas y la misma forma farmacéutica, y cuya bioequivalencia con el medicamento de referencia haya sido demostrada por estudios adecuados de biodisponibilidad.

## Medicamento innovador

**FDA y EMA:** Es el medicamento que ha sido desarrollado por investigación pre-clínica, y clínica: Fase I, Fase II, y Fase III; cuyo objetivo es evaluar la eficacia comparada y se realiza en pacientes de diversos países y centros de investigación multicéntricos, en un número de 5000 a 10000. Por los resultados de las investigaciones y determinada la eficacia y seguridad del medicamento innovador, se solicita el registro, en la FDA, o la EMA, donde se entregan las evidencias del estudio. El principio activo del medicamento es patentado por la compañía farmacéutica, de acuerdo con las normativas vigentes en el país de origen. Esto último le confiere a la compañía la exclusividad de comercialización del producto, por un plazo variable (15 a 20 años).

**OMS (Technical Report Series, No. 937, 2006, Annex 7):** Generalmente, el producto farmacéutico innovador es el que se autoriza primero para la comercialización, sobre una base documentada de calidad, seguridad y eficacia.

---

## Medicamento veterinario

**Directiva 2004/28/ce del Parlamento Europeo y del Consejo:** Es toda sustancia o combinación de sustancias que se presenta como poseedora de propiedades curativas o preventivas con respecto a las enfermedades animales o que puede administrarse al animal con el fin de restablecer, corregir o modificar las funciones fisiológicas del animal ejerciendo una acción farmacológica, inmunológica o metabólica, o de establecer un diagnóstico médico.

**FAO( CODEX Alimentarius):**Se entiende por cualquier sustancia aplicada o administrada a cualquier animal destinado a la producción de alimentos, como los que producen carne o leche, las aves de corral, peces o abejas, así como los de compañía, tanto con fines terapéuticos como profilácticos o de diagnóstico, o para modificar las funciones fisiológicas o del comportamiento.

**SAGARPA (NOM-064-ZOO-2000):** Todo producto elaborado de origen natural o sintético con efecto terapéutico y/o preventivo para uso en animales o consumo por éstos.

## Perfil de disolución

**SSA (NOM-177-SSA1-2013):**Es la determinación experimental de la cantidad de fármaco disuelto a diferentes tiempos, en condiciones experimentales controladas, a partir de la forma farmacéutica.

## Producto farmacéutico bioequivalente

**SSA (NOM-177-SSA1-2013):**Son aquellos equivalentes farmacéuticos en los cuales no se observa diferencia significativa en la velocidad y cantidad absorbida del fármaco, cuando son administrados ya sea en dosis única o dosis múltiple bajo condiciones experimentales similares. Productos en los que no existen diferencias significativas en la velocidad y cantidad absorbida del fármaco en comparación con la sustancia de referencia.

**OMS (Technical Report Series, No. 937, 2006, Annex 7):** Dos productos farmacéuticos son bioequivalentes si son farmacéuticamente equivalentes o alternativas farmacéuticas y sus biodisponibilidad en términos de pico ( $C_{max}$  y  $T_{max}$ ) y la exposición total (AUC) después de la administración de la misma dosis molar en las mismas condiciones son similares a un grado tal que su efectos se puede esperar que sea esencialmente el mismo. La Bioequivalencia se centra en la equivalencia de liberación del principio activo de un producto y su posterior absorción en la circulación sistémica.

**FDA (Orange Book, 34th edition, Preface):** Este término describe equivalentes farmacéuticos o alternativas que muestran biodisponibilidad comparable cuando se estudian en condiciones experimentales similares.

---

### **Producto farmacéutico intercambiable**

**SSA(NOM-177-SSA1-2013):** Es la especialidad farmacéutica con el mismo fármaco o sustancia activa y forma farmacéutica, con igual concentración o potencia, que utiliza la misma vía de administración y con especificaciones farmacopéicas iguales o comparables, que después de cumplir con las pruebas reglamentarias requeridas, ha comprobado que sus perfiles de disolución o su biodisponibilidad u otros parámetros, según sea el caso, son equivalentes a las del medicamento innovador o producto de referencia, y que se encuentra registrado en el Catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables, y se identifica con su denominación genérica.

**OMS (Technical Report Series, No. 937, 2006, Annex 7):** Un producto farmacéutico intercambiable es uno que es terapéuticamente equivalente a un producto de referencia y puede ser intercambiado con éste en la práctica clínica.

### **Tiempo máximo (Tmax)**

**VICH (VICH GL 52, Nov. 2013, Bioequivalence: Blood Level Bioequivalence Study):** Tiempo de la Cmax.

## X. ANEXO

### Base de datos completa

N°	TÍTULO DEL DOCUMENTO	TIPO DE DOCUMENTO	AUTOR	AÑO	TEMA	LINK( ON LINE)
1	Review of Legislation for Veterinary Medicinal Products	Artículo	EGGVP	2011	Medicamentos veterinarios . Legislación	<a href="http://www.eggvp.org">www.eggvp.org</a>
2	Aspectos eticos de los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia de Productos Farmaceuticos contenidos en las legislaciones de America Latina	Artículo	Moreno L.	2004	Bioequivalencia. Biodisponibilidad. Estudios	<a href="http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&amp;pid=S1726-569X2004000200012">http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&amp;pid=S1726-569X2004000200012</a>
3	Bioequivalencia de dos formulaciones de amoxicilina-ácido clavulánico para uso oral en perros	Artículo	Hayashida S. y col.	2011	Estudios de Bioequivalencia	<a href="http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&amp;pid=S0301-50922011000300001">http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&amp;pid=S0301-50922011000300001</a>
4	Entendiendo los estudios de bioequivalencia	Artículo	Di Maio R.y col.	2012	Estudios de Bioequivalencia	<a href="http://www.um.edu.uy/docs/entendiendo_los_estudios.pdf">http://www.um.edu.uy/docs/entendiendo_los_estudios.pdf</a>
5	Estudios de bioequivalencia: enfoque metodológico y aplicaciones prácticas en la evaluación de medicamentos genéricos	Artículo	Estévez F.	2000	Bioequivalencia	<a href="http://www.smu.org.uy/publicaciones/rmu/2000v2/art5.pdf">http://www.smu.org.uy/publicaciones/rmu/2000v2/art5.pdf</a>
6	Experiencia cubana en estudios de bioequivalencia: intercambiabilidad terapéutica de genéricos	Artículo	González C. y col.	2004	Bioequivalencia, intercambiabilidad	<a href="http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0034-75152004000100010&amp;script=sci_arttext">http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0034-75152004000100010&amp;script=sci_arttext</a>
7	Biodisponibilidad y Bioequivalencia	Libro	Fomertini E.		Biodisponibilidad y Bioequivalencia	<a href="http://www.unl.edu.ar/categorias/view/publicaciones#.UyOB9PI5NI8">http://www.unl.edu.ar/categorias/view/publicaciones#.UyOB9PI5NI8</a>
8	Guía para la realización de estudios de bioequivalencia para medicamentos veterinarios	Guía	Errecalde J.y col.	2012	Bioequivalencia	<a href="http://prosaia.org/grupos-ad-hoc/bioequivalencia-guia.pdf">http://prosaia.org/grupos-ad-hoc/bioequivalencia-guia.pdf</a>
9	Real Decreto 1246/2008, de 18 de julio, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y farmacovigilancia de los medicamentos veterinarios fabricados industrialmente	Decreto	Ministerio de la Presidencia.Gobierno de España.	2008	Medicamentos veterinarios	<a href="http://www.boe.es/boe/dias/2008/08/11/pdfs/A34044-34084.pdf">http://www.boe.es/boe/dias/2008/08/11/pdfs/A34044-34084.pdf</a>
10	Comité de Expertos de la OMS. Especificaciones para las preparaciones farmaceuticas	Documento	Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas.	1996	Calidad	<a href="http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_863_spa.pdf">http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_863_spa.pdf</a>

N°	TÍTULO DEL DOCUMENTO	TIPO DE DOCUMENTO	AUTOR	AÑO	TEMA	LINK( ON LINE)
11	Medicamentos veterinarios	Boletín	OIE	2010	Medicamentos veterinarios	<a href="http://www.oie.int/fileadmin/Home/esp/Publications_%26_Documentation/docs/pdf/bulletin/Bull_2010-1-ESP.pdf">http://www.oie.int/fileadmin/Home/esp/Publications_%26_Documentation/docs/pdf/bulletin/Bull_2010-1-ESP.pdf</a>
12	Sustained release veterinary parenteral products	Artículo	Medlicott N.J. y col.	2004	Liberacion	<a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15191786">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15191786</a>
13	Generics	Revista	BPAC	2009	Medicamentos genéricos	<a href="http://www.bpac.org.nz/BPJ/2009/generics/contents.aspx">http://www.bpac.org.nz/BPJ/2009/generics/contents.aspx</a>
14	Handbook: good laboratory practice (GLP): quality practices for regulated non-clinical research and development	Handbook	Organización Mundial de la Salud	2009		<a href="http://www.who.int/tdr/publications/documents/glp-handbook.pdf">http://www.who.int/tdr/publications/documents/glp-handbook.pdf</a>
15	TEST PROCEDURES AND ACCEPTANCE CRITERIA FOR NEW VETERINARY DRUG SUBSTANCES AND NEW MEDICINAL PRODUCTS: CHEMICAL SUBSTANCES	Guía	VICH	2005		<a href="http://www.fda.gov/downloads/AnimalVeterinary/GuidanceComplianceEnforcement/GuidanceforIndustry/ucm052487.pdf">http://www.fda.gov/downloads/AnimalVeterinary/GuidanceComplianceEnforcement/GuidanceforIndustry/ucm052487.pdf</a>
16	La Bioequivalencia como requisito de calidad de los medicamentos genéricos/multifuentes : estudio comparativo en países latinoamericanos	Tesis	Placencia M.	2010		<a href="http://cybertesis.unmsm.edu.pe/handle/cybertesis/785">http://cybertesis.unmsm.edu.pe/handle/cybertesis/785</a>
17	Propuesta de Catalogo de medicamentos veterinarios destinados a Prueba A	Documento	Lopez R.	2011	Intercambabilidad	
18	Propuesta de Catalogo de medicamentos veterinarios destinados a Prueba B	Documento	Lopez R.	2011	Intercambabilidad	
19	Propuesta de Catalogo de medicamentos veterinarios destinados a Prueba C	Documento	Lopez R.	2011	Intercambabilidad	
20	PROPUESTA DE CATALOGO DE LOS PRODUCTOS VETERINARIOS CANDIDATOS A PRUEBAS DE INTERCAMBIBILIDAD	Documento	Lopez R.		Intercambabilidad	
21	PROPUESTA DE GUIA QUE ESTABLECE LAS PRUEBAS Y PROCEDIMIENTOS PARA DEMOSTRAR QUE UN MEDICAMENTO VETERINARIO ES INTERCAMBIABLE. REQUISITOS A QUE DEBEN SUJETARSE LOS LABORATORIOS QUE REALICEN LAS PRUEBAS	Guía	Lopez R.	2011	Intercambabilidad	
22	Procedimiento para la gestión de estudios de bioequivalencia para medicamentos veterinarios.	Guía	Comite para medicamentos de uso veterinario (CVMP)	2011	Bioequivalencia	<a href="http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000179.jsp&amp;mid=WC0b01ac05801bf0c6">http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000179.jsp&amp;mid=WC0b01ac05801bf0c6</a>

N°	TÍTULO DEL DOCUMENTO	TIPO DE DOCUMENTO	AUTOR	AÑO	TEMA	LINK( ON LINE)
23	Acuerdo por el que se dan a conocer las buenas prácticas de manufactura en la elaboración de productos químicos, farmacéuticos y biológicos veterinarios.	Acuerdo	Consejo de Salubridad General	2010	Medicamentos genericos	
24	PROPUESTA Guías Técnicas de Constatación de Productos Farmacéuticos de uso veterinario	Guía	Martín-Jiménez T.	2009	Medicamentos veterinarios	
25	NORMA Oficial Mexicana NOM-024-ZOO-1995, Especificaciones y características zoonosológicas para el transporte de animales, sus productos y subproductos, productos químicos, farmacéuticos, biológicos y alimenticios para uso en animales o consumo por éstos	Norma	Secretaría de Agricultura, Ganadería y Desarrollo Rural	1995	Salud animal	<a href="http://www.senasica.gob.mx/?doc=724">http://www.senasica.gob.mx/?doc=724</a>
26	Comparative Veterinary Pharmacokinetics. Chap 9.Comparative Veterinary Pharmacokinetics	Libro	Wenan S.	2012	Farmacocinética	<a href="http://library.umac.mo/ebooks/b28113391.pdf">http://library.umac.mo/ebooks/b28113391.pdf</a>
27	ENSAYOS CLÍNICOS "GUÍA PARA SOMETIMIENTO DE PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN PARA DEMOSTRAR LA INTERCAMBIABILIDAD DE MEDICAMENTOS"	Guía	COMISIÓN DE AUTORIZACIÓN SANITARIA		Intercambiabilidad	
28	Estudios de bioequivalencia: enfoque metodológico y aplicaciones prácticas en la evaluación de medicamentos genéricos	Artículo	Estévez F.	2000	Bioequivalencia	<a href="http://www.smu.org.uy/publicaciones/rmu/2000v2/art5.pdf">http://www.smu.org.uy/publicaciones/rmu/2000v2/art5.pdf</a>
29	The IUPHAR Compendium of Basic Principles For Pharmacological Research in Humans	Libro	Thiessen,J.	2004	Bioequivalencia, Biodisponibilidad	<a href="http://www.iuphar.org/pdf/hum_55.pdf">http://www.iuphar.org/pdf/hum_55.pdf</a>
30	Clinical Trials.A Practical Guide to Design, Analysis, and Reporting	Libro	Wang D. y col.	2006	Ensayos clínicos	<a href="http://www.remedicabooks.com">www.remedicabooks.com</a>
31	Ganadería mundial 2011 La ganadería en la seguridad alimentaria	Informe	ORGANIZACIÓN DE LAS NACIONES UNIDAS PARA LA ALIMENTACIÓN Y LA AGRICULTURA	2012		<a href="http://www.fao.org/docrep/016/i2373s/i2373s00.htm">http://www.fao.org/docrep/016/i2373s/i2373s00.htm</a>



N°	TÍTULO DEL DOCUMENTO	TIPO DE DOCUMENTO	AUTOR	AÑO	TEMA	LINK( ON LINE)
32	Pharmacokinetics and Bioequivalence of Florfenicol Oral Solution Formulations (Flonicol® and Veterin® 10%) in Broiler Chickens	Artículo	Abu-Basha y col.	2012	Bioequivalencia. Farmacocinética.	<a href="http://www.omicsonline.org/pharmacokinetics-and-bioequivalence-of-florfenicol-oral-solution-formulations-flonicol-and-veterin-10-in-broiler-chickens-jbb.1000101.pdf">http://www.omicsonline.org/pharmacokinetics-and-bioequivalence-of-florfenicol-oral-solution-formulations-flonicol-and-veterin-10-in-broiler-chickens-jbb.1000101.pdf</a>
33	Medicamentos de uso veterinario, residuos y protección de la salud	Artículo	Anadón, A.		Medicamentos veterinarios	<a href="http://www.acnv.es/centenario/libro/sanidad/anadon.pdf">http://www.acnv.es/centenario/libro/sanidad/anadon.pdf</a>
34	Evaluating the Bioavailability and Bioequivalence of Generic Medications	Artículo	Howland H.	2010	Biodisponibilidad y Bioequivalencia	<a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20102127">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20102127</a>
35	Bioequivalence and Other Unresolved Issues in Generic Drug Substitution	Artículo	Meredith P.	2003	Bioequivalencia	<a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14693311">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14693311</a>
36	Estudio de bioequivalencia in vitro de cuatro productos de amoxicilina del mercado colombiano	Artículo	Ponce de Leon y col.	2004	Estudios de Bioequivalencia	<a href="http://www.ciencias.unal.edu.co/unciencias/datafile/farmacia/revista/V33N1P70-76.pdf">http://www.ciencias.unal.edu.co/unciencias/datafile/farmacia/revista/V33N1P70-76.pdf</a>
37	Escenario Base del Sector Agropecuario en México, Proyecciones 2009 - 2018	Documento	Secretaría de Agricultura, Ganadería, Desarrollo Rural, Pesca y Alimentación		Ganadería	<a href="http://sagarpa.gob.mx/agronegocios/Estadisticas/Paginas/EscenarioBase2008-2018.aspx">http://sagarpa.gob.mx/agronegocios/Estadisticas/Paginas/EscenarioBase2008-2018.aspx</a>
38	Generic drugs: The business of practicing good medicine	Artículo		2008	Medicamentos genéricos	<a href="http://veterinarycalendar.dvm360.com/avhc/data/articlestandard/avhc/082008/493685/article.pdf">http://veterinarycalendar.dvm360.com/avhc/data/articlestandard/avhc/082008/493685/article.pdf</a>
39	Bioequivalence of Progesterone Sustained Release Suppository in Rabbits	Artículo	Hua zhong ke ji da xue	2002	Bioequivalencia	<a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16196307">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16196307</a>
40	Bioavailability, bioequivalence, and in vitro–in vivo correlation of oxybutynin transdermal patch in rabbits	Artículo	Khire A. y col.	2013	Biodisponibilidad y Bioequivalencia	<a href="http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs13346-013-0170-y">http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs13346-013-0170-y</a>
41	Comparative Pharmacokinetics: Principles, Techniques, and Applications. Ch 15. Bioequivalence	Libro	Riviere J.	2011	Farmacocinética	<a href="http://www.wiley.com/WileyCDA/WileyTitle/productCd-0813829933.html">http://www.wiley.com/WileyCDA/WileyTitle/productCd-0813829933.html</a>
42	Controlled efficacy study of the bioequivalence of Strongid® C and generic pyrantel tartrate in horses	Artículo	R.A Valdez y col.	1995	Estudios de Bioequivalencia	<a href="http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304401794007666">http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304401794007666</a>

N°	TÍTULO DEL DOCUMENTO	TIPO DE DOCUMENTO	AUTOR	AÑO	TEMA	LINK( ON LINE)
43	Study on requirements of bioequivalence for registration of pharmaceutical products in USA, Europe and Canada	Artículo	U.C. Galgatte y col.	2013	Bioequivalencia	<a href="http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1319016413000455">http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1319016413000455</a>
44	Bioavailability and pharmacokinetics of florfenicol in healthy foals	Artículo	M.A. Tohamy y col.	2008	Biodisponibilidad. Farmacocinética	<a href="http://www.ejbcp.eg.net/pdf/16.pdf">http://www.ejbcp.eg.net/pdf/16.pdf</a>
45	Evaluation of bioequivalence of two enrofloxacin formulations after intramuscular administration in goats	Artículo	Hafez M.	2013	Bioequivalencia	<a href="http://kjvr.org/document/53_2_PDF/077-082.pdf">http://kjvr.org/document/53_2_PDF/077-082.pdf</a>
46	Acuerdo que determina el tipo de prueba para demostrar intercambiabilidad de medicamentos genéricos y señala el medicamento de referencia correspondiente.	Acuerdo	COFEPRIS	2012	Intercambiabilidad	<a href="http://www.cofepris.gob.mx/AS/Documents/RegistroSanitarioMedicamentos/Susceptibles.pdf">http://www.cofepris.gob.mx/AS/Documents/RegistroSanitarioMedicamentos/Susceptibles.pdf</a>
47	NORMA Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-2013, Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los Terceros Autorizados que realicen las pruebas de intercambiabilidad. Requisitos para realizar los estudios de biocomparabilidad. Requisitos a que deben sujetarse los Terceros Autorizados, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias que realicen las pruebas de biocomparabilidad.	Norma	COFEPRIS	2013	Intercambiabilidad	<a href="http://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5314833&amp;fecha=20/09/2013">http://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5314833&amp;fecha=20/09/2013</a>
48	Normas sobre medicamentos de la Unión Europea. Volumen I. Normas sobre medicamentos de uso humano de la Unión Europea.	Norma	Comisión Europea	1995	Medicamentos uso humano	<a href="http://bookshop.europa.eu/es/normas-de-correcta-fabricacion-pbCO0897977/?CatalogCategoryID=OG4KABst1uEAAEjnZAY4e5L">http://bookshop.europa.eu/es/normas-de-correcta-fabricacion-pbCO0897977/?CatalogCategoryID=OG4KABst1uEAAEjnZAY4e5L</a>
49	Norma que define los criterios destinados a establecer equivalencia terapéutica en productos farmacéuticos en Chile	Norma	Unidad de Asuntos Farmacéuticos	2005	Biodisponibilidad	<a href="http://www.ispch.cl/sites/default/files/u7/NORMA%20EQT_RESOL_EX_727_05.pdf">http://www.ispch.cl/sites/default/files/u7/NORMA%20EQT_RESOL_EX_727_05.pdf</a>
50	The therapeutic equivalence of complex drugs	Artículo	Schellekens H. y col.	2010	Equivalencia terapéutica	<a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20951177">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20951177</a>
51	Generic substitution: The use of medicinal products containing different salts and implications for safety and efficacy	Artículo	Verbeeck RK y col.	2006	Medicamentos genéricos	<a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16413762">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16413762</a>

N°	TÍTULO DEL DOCUMENTO	TIPO DE DOCUMENTO	AUTOR	AÑO	TEMA	LINK( ON LINE)
52	Quantitative assessment of the switchability of generic products	Artículo	Karalis V. y col.	2013	Medicamentos genéricos	<a href="http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0928098713003370">http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0928098713003370</a>
53	Individual bioequivalence—has its time come?	Artículo	Endrenyi L. y col.	1998	Bioequivalencia	<a href="http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0928098797100215">http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0928098797100215</a>
54	Normas sobre medicamentos de la Unión Europea.Volumen 4.Normas de correcta fabricación Medicamentos de uso humano medicamentos veterinarios	Norma	Comisión Europea	1999	Medicamentos uso humano	<a href="http://bookshop.europa.eu/es/normas-sobre-medicamentos-veterinarios-de-la-comunidad-europea-pbCO7792384/">http://bookshop.europa.eu/es/normas-sobre-medicamentos-veterinarios-de-la-comunidad-europea-pbCO7792384/</a>
55	Readings in Advanced Pharmacokinetics - Theory, Methods and Applications. Cap 1. Bioequivalence studies	Libro	Noreddin A.	2012	Bioequivalencia	<a href="http://www.intechopen.com/books/readings-in-advanced-pharmacokinetics-theory-methods-and-applications">http://www.intechopen.com/books/readings-in-advanced-pharmacokinetics-theory-methods-and-applications</a>
56	Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Product	Guía	U.S. Department of Health and Human Services	2012	Bioequivalencia	<a href="http://www.basinc.com/services/gen/BiosimilarityScientific.pdf">http://www.basinc.com/services/gen/BiosimilarityScientific.pdf</a>
57	Bioequivalence Recommendations for Specific Products	Guía	U.S. Department of Health and Human Services	2010	Bioequivalencia	<a href="http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm072872.pdf">http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm072872.pdf</a>
58	Drug interchangeability: clinical approach and consumer's point of view	Artículo	Rumel D. y col.	2006	Intercambabilidad	<a href="http://www.scielo.br/pdf/rsp/v40n5/en_24.pdf">http://www.scielo.br/pdf/rsp/v40n5/en_24.pdf</a>
59	Quality on the Move: Dynamics of the European Pharmacopoeia PROCEEDINGS	Documento	Council of Europe	2004	Calidad	<a href="http://www.edqm.eu/en/EDQM-Downloads-527.html">http://www.edqm.eu/en/EDQM-Downloads-527.html</a>
60	Multisource (generic) pharmaceutical products:guidelines on registration requirements to establish interchangeability. Draft revision	Documento	Pähkla R.	2005	Intercambabilidad	<a href="http://www.who.int/medicines/services/expertcommittees/pharmprep/QA_S04_093Rev4_final.pdf">http://www.who.int/medicines/services/expertcommittees/pharmprep/QA_S04_093Rev4_final.pdf</a>
61	PA/PH/OMCL (05) 47 DEF - OMCL Guideline on Validation of Analytical Procedures	Guía	Council of Europe	1999		<a href="http://www.edqm.eu/en/EDQM-Downloads-527.html#1003">http://www.edqm.eu/en/EDQM-Downloads-527.html#1003</a>
62	Quantitative Evaluation of Bioequivalence/Biosimilarity	Artículo	Shein-Chung Chow	2011	Bioequivalencia, Biodisponibilidad	<a href="http://omicsonline.org/0975-0851/JBB-S1-002.php">http://omicsonline.org/0975-0851/JBB-S1-002.php</a>

N°	TÍTULO DEL DOCUMENTO	TIPO DE DOCUMENTO	AUTOR	AÑO	TEMA	LINK( ON LINE)
63	Guidelines for bioequivalence and bioavailability studies	Guía	Ministro de bienestar y salud familiar	2005	Bioequivalencia, Biodisponibilidad	
64	Guidelines on drug bioequivalence requirements in the GCC countries	Guía				<a href="http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ABOUT_ICH/Organisation/GCC/Topics_under_Harmonisation/Bioequivalence.pdf">http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ABOUT_ICH/Organisation/GCC/Topics_under_Harmonisation/Bioequivalence.pdf</a>
65	Modern bioavailability, bioequivalence and biopharmaceutics classification system. New scientific approaches to international regulatory standards	Artículo	Raimar Lobenberg, Gordon L. Amidon	2000	Bioequivalencia, Biodisponibilidad	<a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10840189">www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10840189</a>
66	Bioavailability and bioequivalence of veterinary drug dosage forms, with particular reference to horses: and overview	Artículo	J.D Baggot	1992	Bioequivalencia, Biodisponibilidad	<a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1433478">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1433478</a>
67	International Veterinary Bioequivalence Guideline Similarities and Differences Between Australia, Canada, Europe, Japan, New Zealand and the United States	Artículo	Chantal Lainesse	2012	Bioequivalencia	<a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22864669">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22864669</a>
68	Comparison of bioequivalence study regulatory requirements for human and veterinary drugs	Artículo	Tomasz Grabowski y col.	2012	Bioequivalencia	<a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22917973">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22917973</a>
69	Bioequivalence guidance. FDA	Guía	Center for Veterinary Medicine (CVM)	2002	Bioequivalencia	<a href="http://www.fda.gov/downloads/AnimalVeterinary/GuidanceComplianceEnforcement/GuidanceforIndustry/ucm052363.pdf">http://www.fda.gov/downloads/AnimalVeterinary/GuidanceComplianceEnforcement/GuidanceforIndustry/ucm052363.pdf</a>
70	La intercambiabilidad de medicamentos. Consideraciones biofarmaceuticas y terapeuticas.	Tesis	Ruiz, María Esperanza	2011	Intercambiabilidad	<a href="http://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/2715">http://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/2715</a>
71	Harmonization of Regulatory Approaches for Evaluating Therapeutic Equivalence and Interchangeability of Multisource Drug Products: Workshop summary report	Artículo	Mei-Ling Chen y col.	2011	Bioequivalencia	<a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21946259">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21946259</a>
72	Molecular-biological problems of drug design and mechanism of drug action. Individual bioequivalence: concept, research, and variability (a review)	Artículo	O. V. Reshetko y col.	2009	Bioequivalencia	<a href="http://link.springer.com/article/10.1007/s11094-009-0325-9">http://link.springer.com/article/10.1007/s11094-009-0325-9</a>

N°	TÍTULO DEL DOCUMENTO	TIPO DE DOCUMENTO	AUTOR	AÑO	TEMA	LINK( ON LINE)
73	Interchangeability of off-patent medicines: a pharmacoeconomic perspective	Artículo	Simoens S.	2008	Intercambabilidad	<a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20528361">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20528361</a>
74	Generic medical products: A primer	Artículo				<a href="http://veterinaryteam.dvm360.com/firstline/Veterinary+team/Generic-medical-products-A-primer-for-veterinary-t/ArticleStandard/Article/detail/736024">http://veterinaryteam.dvm360.com/firstline/Veterinary+team/Generic-medical-products-A-primer-for-veterinary-t/ArticleStandard/Article/detail/736024</a>
75	Veterinary generics: An enigma among niche markets	Artículo	Hoffman J. y col.	2008	Genéricos veterinarios	<a href="http://jgm.sagepub.com/content/5/4/281.full.pdf+html">http://jgm.sagepub.com/content/5/4/281.full.pdf+html</a>
76	Bioequivalence Study of Two Long-acting Oxytetracycline Formulations in Sheep	Artículo	Ozdemir N. y col.	2006	Bioequivalencia	<a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17139544">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17139544</a>
77	Current challenges facing the determination of product bioequivalence in veterinary medicine	Artículo	Martinez M. y col.	2010	Bioequivalencia	<a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20840385">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20840385</a>
78	Drug interchangeability: clinical approach and consumer's point of view	Artículo	Rumel D. y col.	2006	Intercambabilidad	<a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17301916">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17301916</a>
79	Guidelines for good clinical practice (GCP) for trials on pharmaceutical products	Guía	WHO's Member States	1992	Ensayos clínicos	<a href="http://apps.who.int/prequal/info_general/documents/TRS850/WHO_TRS_850-Annex3.pdf">http://apps.who.int/prequal/info_general/documents/TRS850/WHO_TRS_850-Annex3.pdf</a>
80	Good Clinical Practice: Consolidated Guidance (E6)	Guía	Food and Drug Administration	1996	Buenas Prácticas Clínicas	<a href="http://www.fda.gov/scienceresearch/specialtopics/runningclinicaltrials/guidancesinformation sheetsandnotices/ucm219488.htm">http://www.fda.gov/scienceresearch/specialtopics/runningclinicaltrials/guidancesinformation sheetsandnotices/ucm219488.htm</a>
81	Guideline For Good Clinical Practice E6(R1)	Guía	ICH Expert Working Group	1996		<a href="http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6_R1/Step4/E6_R1_Guideline.pdf">http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6_R1/Step4/E6_R1_Guideline.pdf</a>
82	Drug Product Interchangeability and Pricing Act	Acta	Legislative Counsel Office		Intercambabilidad	<a href="http://www.gov.pe.ca/law/statutes/pdf/d-15.pdf">http://www.gov.pe.ca/law/statutes/pdf/d-15.pdf</a>
83	Pharmaceutical Manufacturing Handbook Production and Processes	Handbook				
84	Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Sanidad Internacional	Reglamento	H. Congreso de la Unión		Salud	<a href="http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/compi/rlgmsi.html">http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/compi/rlgmsi.html</a>
85	Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud	Reglamento	H. Congreso de la Unión		Salud	<a href="http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/compi/rlgsmis.html">http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/compi/rlgsmis.html</a>

N°	TÍTULO DEL DOCUMENTO	TIPO DE DOCUMENTO	AUTOR	AÑO	TEMA	LINK( ON LINE)
86	Reglamento de insumos para la salud	Reglamento	H. Congreso de la Unión	2012	Salud	<a href="http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/compi/ris.html">http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/compi/ris.html</a>
87	Reglamento de control sanitario de productos y servicios	Reglamento	H. Congreso de la Unión	2012	Salud	<a href="http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/compi/rcsps.html">http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/compi/rcsps.html</a>
88	Reglamento de la Ley General de Salud en materia de control sanitario de actividades, establecimientos, productos y servicios	Reglamento	H. Congreso de la Unión	2004	Salud	<a href="http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/compi/rlgsmcsaeps.html">http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/compi/rlgsmcsaeps.html</a>
89	Ley General de Salud	Ley	H. Congreso de la Unión	2014	Salud	<a href="http://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/pdf/142.pdf">http://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/pdf/142.pdf</a>
90	Criterios para determinar el tipo de prueba de intercambiabilidad, para considerar a un medicamento como genérico	Documento	COFEPRIS			<a href="http://www.cofepris.gob.mx/AS/Documents/RegistroSanitarioMedicamentos/Susceptibles.pdf">http://www.cofepris.gob.mx/AS/Documents/RegistroSanitarioMedicamentos/Susceptibles.pdf</a>
91	Bioequivalencia e intercambiabilidad de medicamentos de uso veterinario	Artículo	Iragüen, D. y col.	2008	Bioequivalencia, intercambiabilidad	<a href="http://www.avancesveterinaria.uchile.cl/index.php/ACV/article/viewFile/9079/9052">http://www.avancesveterinaria.uchile.cl/index.php/ACV/article/viewFile/9079/9052</a>
92	Intercambiabilidad de Medicamentos. Bioequivalencia y Equivalencia Terapéutica	Artículo	Fagiolino P. y col.	2004	Bioequivalencia, intercambiabilidad	<a href="http://www.latamjpharm.org/trabajos/24/2/LAJOP_24_2_1_3_A5AX2GY1VB.pdf">http://www.latamjpharm.org/trabajos/24/2/LAJOP_24_2_1_3_A5AX2GY1VB.pdf</a>
93	Código sanitario para los animales terrestres .Volumen 1	Código	Organización Mundial de Sanidad Animal	2011	Salud animal	<a href="http://www.oie.int/doc/ged/D11107.PDF">http://www.oie.int/doc/ged/D11107.PDF</a>
94	Bioequivalence Studies in Drug Development: Methods and Applications. Introduction	Libro	D. Hauschke, V. Steinijans and I. Pigeot	2007	Bioequivalencia	<a href="http://www.wiley.com/WileyCDA/WileyTitle/productCd-0470094753,descCd-description.html">http://www.wiley.com/WileyCDA/WileyTitle/productCd-0470094753,descCd-description.html</a>
95	NORMA Oficial Mexicana NOM-001-STPS-2008, Edificios, locales, instalaciones y áreas en los centros de trabajo- Condiciones de seguridad	Norma	Secretaría el Trabajo y Prevision Social	2008	Buenas Prácticas de Laboratorio	<a href="http://asinom.stps.gob.mx:8145/upload/noms/Nom-001.pdf">http://asinom.stps.gob.mx:8145/upload/noms/Nom-001.pdf</a>
96	Ley protectora de animales del Estado de Mexico	Ley			Protección animal	<a href="http://www.cddiputados.gob.mx/POLEMEX/leyes/Ley45.html">http://www.cddiputados.gob.mx/POLEMEX/leyes/Ley45.html</a>
97	Establishment and Control of Archives that Operate in Compliance with the Principles of GLP	Documento	OCDE	2007	Buenas Practicas de laboratorio	<a href="http://www.oecd-ilibrary.org/environment/establishment-and-control-of-archives-that-operate-in-compliance-with-the-principles-of-glp_9789264084995-en">http://www.oecd-ilibrary.org/environment/establishment-and-control-of-archives-that-operate-in-compliance-with-the-principles-of-glp_9789264084995-en</a>

N°	TÍTULO DEL DOCUMENTO	TIPO DE DOCUMENTO	AUTOR	AÑO	TEMA	LINK( ON LINE)
98	The Application of the Principles of GLP to in vitro Studies	Documento	OCDE	2004	Buenas Practicas de laboratorio	<a href="http://search.oecd.org/oficialdocuments/displaydocumentpdf/?doclanguage=en&amp;cote=env/jm/mono(2002)9">http://search.oecd.org/oficialdocuments/displaydocumentpdf/?doclanguage=en&amp;cote=env/jm/mono(2002)9</a>
99	Requesting and Carrying Out Inspections and Study Audits in Another Country	Documento	OCDE	2002	Buenas Practicas de laboratorio	
100	The Role and Responsibilities of the Sponsor in the Application of the Principles of GLP	Documento	OCDE	1998	Buenas Practicas de laboratorio	<a href="http://search.oecd.org/oficialdocuments/displaydocumentpdf/?doclanguage=en&amp;cote=env/jm/mono(99)24">http://search.oecd.org/oficialdocuments/displaydocumentpdf/?doclanguage=en&amp;cote=env/jm/mono(99)24</a>
101	Guidance for the preparation of GLP inspection reports	Guía	OCDE	1995	Buenas Practicas de laboratorio	<a href="http://search.oecd.org/oficialdocuments/displaydocumentpdf/?doclanguage=en&amp;cote=ocde/gd(96)13">http://search.oecd.org/oficialdocuments/displaydocumentpdf/?doclanguage=en&amp;cote=ocde/gd(96)13</a>
102	Revised Guidance for the conduct of laboratory inspections and study audits	Guía	OCDE	1995	Buenas Practicas de laboratorio	<a href="http://search.oecd.org/oficialdocuments/displaydocumentpdf/?doclanguage=en&amp;cote=env/mc/chem(98)17">http://search.oecd.org/oficialdocuments/displaydocumentpdf/?doclanguage=en&amp;cote=env/mc/chem(98)17</a>
103	Guidance for GLP monitoring authorities revised guides for compliance monitoring procedures for good laboratory practice	Guía	OCDE	1995	Buenas Practicas de laboratorio	<a href="http://search.oecd.org/oficialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=OCDE/GD(95)66&amp;docLanguage=En">http://search.oecd.org/oficialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=OCDE/GD(95)66&amp;docLanguage=En</a>
104	The Application of the OECD Principles of GLP to the Organisation and Management of Multi-Site Studies	Documento	OCDE	2002	Buenas Practicas de laboratorio	<a href="http://search.oecd.org/oficialdocuments/displaydocumentpdf/?doclanguage=en&amp;cote=env/jm/mono(2002)9">http://search.oecd.org/oficialdocuments/displaydocumentpdf/?doclanguage=en&amp;cote=env/jm/mono(2002)9</a>
105	Aplicación de los principios de BPL a los sistemas informáticos.	Documento	OCDE	1995	Buenas Practicas de laboratorio	<a href="http://search.oecd.org/oficialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=OCDE/GD(95)115&amp;docLanguage=Es">http://search.oecd.org/oficialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=OCDE/GD(95)115&amp;docLanguage=Es</a>
106	The role and responsibilities of the study director in GLP studies	Documento	OCDE	1999	Buenas Practicas de laboratorio	<a href="http://search.oecd.org/oficialdocuments/displaydocumentpdf/?doclanguage=en&amp;cote=env/jm/mono(99)24">http://search.oecd.org/oficialdocuments/displaydocumentpdf/?doclanguage=en&amp;cote=env/jm/mono(99)24</a>
107	Aplicación de los principios de Buenas Prácticas de Laboratorio en estudios a corto plazo	Documento	OCDE	1999	Buenas Practicas de laboratorio	<a href="http://search.oecd.org/oficialdocuments/displaydocumentpdf/?cote=env/jm/mono(99)23&amp;doclanguage=es">http://search.oecd.org/oficialdocuments/displaydocumentpdf/?cote=env/jm/mono(99)23&amp;doclanguage=es</a>

N°	TÍTULO DEL DOCUMENTO	TIPO DE DOCUMENTO	AUTOR	AÑO	TEMA	LINK( ON LINE)
108	Aplicación de los principios de Buenas Prácticas de Laboratorio a los estudios de campo	Documento	OCDE	1999	Buenas Practicas de laboratorio	<a href="http://search.oecd.org/officialdocuments/displaydocumentpdf/?cote=env/jm/mono(99)22&amp;doclanguage=es">http://search.oecd.org/officialdocuments/displaydocumentpdf/?cote=env/jm/mono(99)22&amp;doclanguage=es</a>
109	Conformidad de los proveedores de laboratorios con los principios de Buenas Prácticas de Laboratorio	Documento	OCDE	1999	Buenas Practicas de laboratorio	<a href="http://search.oecd.org/officialdocuments/displaydocumentpdf/?cote=env/jm/mono(99)21&amp;doclanguage=es">http://search.oecd.org/officialdocuments/displaydocumentpdf/?cote=env/jm/mono(99)21&amp;doclanguage=es</a>
110	Aseguramiento de la calidad y buenas prácticas de laboratorio	Documento	OCDE	1999	Buenas Practicas de laboratorio	<a href="http://search.oecd.org/officialdocuments/displaydocumentpdf/?cote=env/jm/mono(99)20&amp;doclanguage=es">http://search.oecd.org/officialdocuments/displaydocumentpdf/?cote=env/jm/mono(99)20&amp;doclanguage=es</a>
111	OECD Principles of Good Laboratory Practice	Documento	OCDE	1999	Buenas Practicas de laboratorio	<a href="http://legacy.library.ucsf.edu/documentStore/s/n/t/snt29c00/Ssnt29c00.pdf">http://legacy.library.ucsf.edu/documentStore/s/n/t/snt29c00/Ssnt29c00.pdf</a>
112	NORMA Oficial Mexicana NOM-029-ZOO-1995, Características y especificaciones para las instalaciones y equipo de laboratorios de pruebas y/o análisis en materia zoonosanitaria.	Norma	Secretaría de Agricultura, Ganadería y Desarrollo Rural	1996	Salud animal	<a href="http://www.senasica.gob.mx/?doc=547">http://www.senasica.gob.mx/?doc=547</a>
113	Bioequivalence review for drug interchangeability	Artículo	Shein-Chung Chow y col.	1999	Intercambabilidad	<a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10473033">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10473033</a>
114	Drug interchangeability update	Artículo	College of Pharmacists of British Columbia		Intercambabilidad	<a href="http://library.bcpharmacists.org/D-Legislation_Standards/D-4_Drug_Distribution/5016-FYI-Drug_Interchangeability_Update.pdf">http://library.bcpharmacists.org/D-Legislation_Standards/D-4_Drug_Distribution/5016-FYI-Drug_Interchangeability_Update.pdf</a>
115	Ley federal de sanidad animal	Ley	Cámara de Diputados del H. Congreso de la Unión	2012	Salud animal	
116	Handbook of Pharmaceutical Excipients	Handbook	Rowe,R. y col	2009	Medicamentos	<a href="http://files.rushim.ru/books/lekarstva/handbook-of-pharmaceutical-excipients2009.pdf">http://files.rushim.ru/books/lekarstva/handbook-of-pharmaceutical-excipients2009.pdf</a>
117	Requisitos generales para la competencia de los laboratorios de ensayo y de calibración	Norma	Organización Internacional de Normalización	2005	Buenas Prácticas de Laboratorio	



N°	TÍTULO DEL DOCUMENTO	TIPO DE DOCUMENTO	AUTOR	AÑO	TEMA	LINK( ON LINE)
118	NORMA Oficial Mexicana NOM-056-ZOO-1995, Especificaciones técnicas para las pruebas diagnósticas que realicen los laboratorios de pruebas aprobados en materia zoonosanitaria.	Norma	Secretaría de Agricultura, Ganadería, Desarrollo Rural, Pesca y Alimentación	1995	Buenas Prácticas de Laboratorio	<a href="http://www.senasica.gob.mx/includes/asp/download.asp?IdDocumento=557&amp;IdUrl=1071">http://www.senasica.gob.mx/includes/asp/download.asp?IdDocumento=557&amp;IdUrl=1071</a>
119	NORMA Oficial Mexicana NOM-003-ZOO-1994, Criterios para la operación de laboratorios de pruebas aprobados en materia zoonosanitaria.	Norma	Secretaría de Agricultura y Recursos Hidráulicos.	1994	Buenas Prácticas de Laboratorio	<a href="http://www.senasica.gob.mx/?doc=546">http://www.senasica.gob.mx/?doc=546</a>
120	Animal Drug Manufacturing Guidelines	Guía	Center for Veterinary Medicine	1994	Buenas Prácticas de Manufactura	<a href="http://www.fda.gov/AnimalVeterinary/GuidanceComplianceEnforcement/GuidanceforIndustry/ucm053405.htm">http://www.fda.gov/AnimalVeterinary/GuidanceComplianceEnforcement/GuidanceforIndustry/ucm053405.htm</a>
121	Guideline on the conduct of bioequivalence studies for veterinary medicinal products	Guía	Comite para medicamentos de uso veterinario (CVMP)	2011	Bioequivalencia	<a href="http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500004304.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500004304.pdf</a>
122	Acuerdo por el que se adiciona y modifica la relación de especialidades farmacéuticas susceptibles de incorporarse al Catálogo de Medicamentos Genéricos.	Acuerdo	Consejo de Salubridad General	2010	Medicamentos genéricos	<a href="http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5205509&amp;fecha=19/08/2011">http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5205509&amp;fecha=19/08/2011</a>
123	Guideline for submitting samples and analytical data for methods validation	Guía	Center for Drugs and Biologics	2006	Validación	<a href="http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm123124.htm">http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm123124.htm</a>
124	Guideline on general principles of process validation	Guía	Center for Drugs and Biologics	2011	Validación	<a href="http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/UCM070336.pdf">http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/UCM070336.pdf</a>
125	Animal Welfare Act and Animal Welfare Regulations	Documento	United States Department of Agriculture	2013	Salud animal	<a href="http://www.aphis.usda.gov/animal_welfare/downloads/Animal%20Care%20Blue%20Book%20-%202013%20-%20FINAL.pdf">http://www.aphis.usda.gov/animal_welfare/downloads/Animal%20Care%20Blue%20Book%20-%202013%20-%20FINAL.pdf</a>
126	Criterios para la designación de medicamento de referencia	Documento	Consejo de Salubridad General		Medicamentos genéricos	<a href="http://www.cofepris.gob.mx/AS/Documents/RegistroSanitarioMedicamentos/Criterios%20referencia.pdf">http://www.cofepris.gob.mx/AS/Documents/RegistroSanitarioMedicamentos/Criterios%20referencia.pdf</a>

N°	TÍTULO DEL DOCUMENTO	TIPO DE DOCUMENTO	AUTOR	AÑO	TEMA	LINK( ON LINE)
127	NORMA Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2006, Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos	Norma	Secretaría de Salud	2006	Buenas Practicas de Manufactura	<a href="http://www.salud.gob.mx/unidades/cofepris/bv/mj/noms/059-ssa1.pdf">http://www.salud.gob.mx/unidades/cofepris/bv/mj/noms/059-ssa1.pdf</a>
128	Implementing ICH Q10 for Clinical Trials: The Bioanalytical Quality Standard Initiative (BQSI) for Bioavailability and Bioequivalence	Artículo	Smith,J y col.	2010	Ensayos clinicos	<a href="http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/qaj.456/abstract">http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/qaj.456/abstract</a>
129	Concept paper/recommendations on the need for a (CHMP) guideline on the validation of bioanalytical methods	Guía	Committee for Medicinal Products for Human Use	2008	Metodos Analíticos	<a href="http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002964.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002964.pdf</a>
130	Guidances for the Validation of Analytical Methods Used in Residue Depletion Studies	Guía	Center for Veterinary Medicine	2011	Metodos Analíticos	<a href="http://www.fda.gov/downloads/AnimalVeterinary/GuidanceComplianceEnforcement/GuidanceforIndustry/UCM207942.pdf">http://www.fda.gov/downloads/AnimalVeterinary/GuidanceComplianceEnforcement/GuidanceforIndustry/UCM207942.pdf</a>
131	Target Animal Safety for Veterinary Pharmaceutical Products	Guía	Center for Veterinary Medicine	2009	Salud animal	<a href="http://www.fda.gov/downloads/animalveterinary/guidancecomplianceenforcement/guidanceforindustry/ucm052464.pdf">http://www.fda.gov/downloads/animalveterinary/guidancecomplianceenforcement/guidanceforindustry/ucm052464.pdf</a>
132	Bioanalytical Method Validation	Guía	Center for Veterinary Medicine	2001	Metodos Analíticos	<a href="http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM368107.pdf">http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM368107.pdf</a>
133	Current challenges facing the determination of product bioequivalence in veterinary medicine	Guía	M. N. Martinez R. P. Hunter	1992	Bioequivalencia	<a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20840385">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20840385</a>
134	Sample Size Determination for Bioequivalence Assessment Using a Multiplicative Model	Guía	Hauschke D. y col.	1992	Bioequivalencia	<a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1287202">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1287202</a>
135	Protocol Development Guideline for Clinical Effectiveness and Target Animal Safety Trials	Guía	Center for Veterinary Medicine	2001	Ensayos clinicos	<a href="http://www.fda.gov/downloads/AnimalVeterinary/GuidanceComplianceEnforcement/GuidanceforIndustry/ucm052372.pdf">http://www.fda.gov/downloads/AnimalVeterinary/GuidanceComplianceEnforcement/GuidanceforIndustry/ucm052372.pdf</a>
136	Evaluation of the Safety of Veterinary Medicinal Products for the Target Animals	Guía	Comisión Europea	1994	Ensayos clinicos	<a href="http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-7/a/7ae2a_en.pdf">http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-7/a/7ae2a_en.pdf</a>
137	Good Clinical Practice for the Conduct of Clinical Trials on Veterinary Medicinal Products in the European Union	Guía	Comisión Europea	1991	Ensayos clinicos	<a href="http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-7/a/7ae1a_en.pdf">http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-7/a/7ae1a_en.pdf</a>

N°	TÍTULO DEL DOCUMENTO	TIPO DE DOCUMENTO	AUTOR	AÑO	TEMA	LINK( ON LINE)
138	VICH Topic GL1. Guideline on validation of analytical procedures: Definition and terminology	Guía	VICH	1998	Metodos Analíticos	<a href="http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500004341.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500004341.pdf</a>
139	VICH Topic GL2. Guideline on validation of analytical procedures: Methodology	Guía	VICH	1998	Metodos Analíticos	<a href="http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500004340.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500004340.pdf</a>
140	Good Clinical Practice	Guía	VICH	1998	Buenas prácticas clínicas	<a href="http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500004343.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500004343.pdf</a>
141	NORMA Oficial Mexicana NOM-026-ZOO-1994, Características y especificaciones zoonosológicas para las instalaciones, equipo y operación de establecimientos que fabriquen productos químicos, farmacéuticos y biológicos para uso en animales.	Norma	Secretaría de Agricultura, Ganadería, Desarrollo Rural, Pesca y Alimentación.	2002	Buenas Prácticas de Laboratorio	<a href="http://www.senasica.gob.mx/includes/asp/download.asp?IdDocumento=513&amp;IdUrl=1327&amp;down=true">http://www.senasica.gob.mx/includes/asp/download.asp?IdDocumento=513&amp;IdUrl=1327&amp;down=true</a>
142	NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-022-ZOO-1995, Características y especificaciones zoonosológicas para las instalaciones, equipo y operación de establecimientos que comercializan productos químicos, farmacéuticos, biológicos y alimenticios para uso en animales o consumo por éstos.	Norma	Secretaría de Agricultura, Ganadería, Desarrollo Rural, Pesca y Alimentación.	1995	Buenas Prácticas de Laboratorio	<a href="http://www.senasica.gob.mx/includes/asp/download.asp?IdDocumento=511&amp;IdUrl=977&amp;down=true">http://www.senasica.gob.mx/includes/asp/download.asp?IdDocumento=511&amp;IdUrl=977&amp;down=true</a>
143	NORMA Oficial Mexicana NOM-012-ZOO-1993, Especificaciones para la regulación de productos químicos, farmacéuticos, biológicos y alimenticios para uso en animales o consumo por éstos.	Norma	Secretaría de Agricultura, Ganadería, Desarrollo Rural, Pesca y Alimentación.	2004	Buenas Prácticas de Laboratorio	<a href="http://www.senasica.gob.mx/includes/asp/download.asp?IdDocumento=509&amp;IdUrl=1270&amp;down=true">http://www.senasica.gob.mx/includes/asp/download.asp?IdDocumento=509&amp;IdUrl=1270&amp;down=true</a>
144	NORMA Oficial Mexicana NOM-064-ZOO-2000, Lineamientos para la clasificación y prescripción de productos farmacéuticos veterinarios por el nivel de riesgo de sus ingredientes activos	Norma	Secretaría de Agricultura, Ganadería, Desarrollo Rural, Pesca y Alimentación.	2000	Buenas Prácticas de Laboratorio	<a href="http://www.senasica.gob.mx/includes/asp/download.asp?IdDocumento=521&amp;IdUrl=993&amp;down=true">http://www.senasica.gob.mx/includes/asp/download.asp?IdDocumento=521&amp;IdUrl=993&amp;down=true</a>
145	Guidelines for the conduct of bioequivalence studies for veterinary medicinal products	Guía	European Medicines Agency	2001	Estudios de Bioequivalencia	<a href="http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500004304.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500004304.pdf</a>

N°	TÍTULO DEL DOCUMENTO	TIPO DE DOCUMENTO	AUTOR	AÑO	TEMA	LINK( ON LINE)
146	Extended Release Oral Dosage Forms: Development, Evaluation, and Application of In Vitro/In Vivo Correlations	Guía	CDER	1997	Disolución	<a href="http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm070239.pdf">http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm070239.pdf</a>
147	ICH Topic Q8, Q9 and Q10 Note for Guidance on Pharmaceutical Development Quality Risk Management Pharmaceutical Quality System Questions and Answers	Guía	CDER	2011	Calidad	<a href="http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/UCM210822.pdf">http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/UCM210822.pdf</a>
148	Pharmaceutics. The science of dosage form design 2	Guía	Aulton M.	2001	Tecnología Farmacéutica	<a href="http://www.amazon.es/Pharmaceutics-Science-Dosage-Form-Design/dp/0443055173">http://www.amazon.es/Pharmaceutics-Science-Dosage-Form-Design/dp/0443055173</a>
149	A note on statistical methods for assessing therapeutic equivalence	Guía	Chow SC. y col.	2002	Equivalencia terapéutica	<a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12392865">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12392865</a>
150	ICH Topic Q 10 Pharmaceutical Quality System	Guía	ICH Expert Working Group	2008	Calidad	<a href="http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q10/Step4/Q10_Guideline.pdf">http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q10/Step4/Q10_Guideline.pdf</a>
151	Características que debe cumplir un medicamento para obtener el registro sanitario	Guía	COFEPRIS		Calidad	<a href="http://www.cofepris.gob.mx/Marco%20Juridico/otrosordenamientos/caractmedicamreg.pdf">http://www.cofepris.gob.mx/Marco%20Juridico/otrosordenamientos/caractmedicamreg.pdf</a>
152	Quality Risk Management Q9	Guía	ICH Expert Working Group	2005	Calidad	<a href="http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q9/Step4/Q9_Guideline.pdf">http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q9/Step4/Q9_Guideline.pdf</a>
153	Q8 Pharmaceutical Development	Guía	ICH Expert Working Group	2003	Desarrollo Farmacéutico	<a href="http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q8_R1/Step4/Q8_R2_Guideline.pdf">http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q8_R1/Step4/Q8_R2_Guideline.pdf</a>
154	Q2B Validation of Analytical Procedures: Methodology	Guía	ICH Expert Working Group	1994	Validación	<a href="http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q2_R1/Step4/Q2_R1_Guideline.pdf">http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q2_R1/Step4/Q2_R1_Guideline.pdf</a>
155	Text on Validation of Analytical Procedures	Guía	Food and Drug Administration	1994	Validación	<a href="http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm073381.pdf">http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm073381.pdf</a>
156	Q1D Bracketing and Matrixing Designs for Stability Testing of New Drug Substances and Products	Guía	ICH Expert Working Group	2002	Desarrollo Farmacéutico	<a href="http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q1D/Step4/Q1D_Guideline.pdf">http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q1D/Step4/Q1D_Guideline.pdf</a>

N°	TÍTULO DEL DOCUMENTO	TIPO DE DOCUMENTO	AUTOR	AÑO	TEMA	LINK( ON LINE)
157	Statistical Approaches to Establishing Bioequivalence	Guía	CDER	2001	Bioequivalencia	<a href="http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm070244.pdf">http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm070244.pdf</a>
158	Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms	Guía	CDER	1997	Disolución	<a href="http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm070237.pdf">http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm070237.pdf</a>
159	M4Q: The CTD — Quality	Guía	CDER	2001	Calidad	<a href="http://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Guidances/UCM129904.pdf">http://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Guidances/UCM129904.pdf</a>
160	ANDAs: Pharmaceutical Solid Polymorphism Chemistry, Manufacturing, and Controls Information	Guía	CDER	2007	Tecnología Farmacéutica	<a href="http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm072866.pdf">http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm072866.pdf</a>
161	Comparability Protocols — Chemistry, Manufacturing, and Controls Information	Guía	CVM	2003	Buenas Prácticas de Manufactura	<a href="http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm070545.pdf">http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm070545.pdf</a>
162	Analytical Procedures and Methods Validation Chemistry, Manufacturing, and Controls Documentation	Guía	CDER	2000	Metodos Analíticos	<a href="http://www.fda.gov/ohrms/dockets/98fr/001424gl.pdf">http://www.fda.gov/ohrms/dockets/98fr/001424gl.pdf</a>
163	Comparison of in vitro dissolution profiles by ANOVA-based, model-dependent and -independent methods	Artículo	Yuksel N. y col.	2000	Disolución	<a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11084246">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11084246</a>
164	Evaluation and comparison of dissolution data derived from different modified release dosage forms: an alternative method	Artículo	Pillay V. y col.	1998	Disolución	<a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9795013">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9795013</a>
165	An evaluation of fit factors and dissolution efficiency for the comparison of in vitro dissolution profiles	Artículo	Anderson N. y col.	1998	Disolución	<a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9682166">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9682166</a>
166	Non-linear mixed effects models for the evaluation of dissolution profiles	Artículo	Adams E. y col.	2002	Disolución	<a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12062500">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12062500</a>
167	Principal component analysis of dissolution data with missing elements	Artículo	Adams E. y col.	2002	Disolución	<a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11839448">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11839448</a>
168	A review of methods used to compare dissolution profile data	Artículo	O'Hara T. y col.	1998	Disolución	<a href="http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1461534798000534">http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1461534798000534</a>

N°	TÍTULO DEL DOCUMENTO	TIPO DE DOCUMENTO	AUTOR	AÑO	TEMA	LINK( ON LINE)
169	Irish medicines board. Guide to interchangeable medicines	Guía	Irish Medicines Board	2014	Intercambiabilidad	<a href="http://www.imb.ie/images/uploaded/documents/AUT-G0115%20Guide%20to%20Interchangeable%20Medicines%20v4.pdf">http://www.imb.ie/images/uploaded/documents/AUT-G0115%20Guide%20to%20Interchangeable%20Medicines%20v4.pdf</a>
170	Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System	Guía	CDER	2000	Bioequivalencia	<a href="http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/ucm070246.pdf">http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/ucm070246.pdf</a>
171	Dissolution Methods	Guía	CDER		Disolución	<a href="http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/dissolution/dsp_SearchResults_Dissolutions.cfm?PrintAll=1">http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/dissolution/dsp_SearchResults_Dissolutions.cfm?PrintAll=1</a>
172	Evaluation and recommendation of pharmacopoeial texts for use in the ICH regions on dissolution test general chapter .Q4B annex 7(R2)	Guía	ICH Expert Working Group	2010	Disolución	<a href="http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q4B_Annex_7/Step4/Q4B_annex_7_R2_.pdf">http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q4B_Annex_7/Step4/Q4B_annex_7_R2_.pdf</a>
173	Membrane transporter/receptor-targeted prodrug design: strategies for human and veterinary drug development	Artículo	Majumdar S. y col.	2004	Desarrollo Farmacéutico	<a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15191791">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15191791</a>
174	Pharmaceutical challenges in veterinary product development	Artículo	Ahmed I. y col.	2002	Desarrollo Farmacéutico	<a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12363436">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12363436</a>
175	Legislação relacionada aos produtos de uso veterinário	Documento	Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento	2012	Medicamentos veterinarios	<a href="http://www.cobea.org.br/arquivo/download?ID_ARQUIVO=41">http://www.cobea.org.br/arquivo/download?ID_ARQUIVO=41</a>
176	Aplicação do sistema de gestão da qualidade BPF (boas práticas de fabricação) na indústria de produtos farmacêuticos veterinários	Artículo	Calarge F. y col.	2007	Buenas Prácticas de Manufactura	<a href="http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&amp;pid=S0104-530X2007000200014">http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&amp;pid=S0104-530X2007000200014</a>
177	Quais os documentos necessários para obter a licença para fabricar (ou importar) e comercializar produto de uso veterinário?	Documento	Coordenação de Fiscalização de Produtos de Uso Veterinário	1995	Medicamentos veterinarios	<a href="http://www.agricultura.gov.br/arq_editor/file/Registros_Autorizacao/FAQ/Registro%20de%20Produtos%20I_03.pdf">http://www.agricultura.gov.br/arq_editor/file/Registros_Autorizacao/FAQ/Registro%20de%20Produtos%20I_03.pdf</a>
178	Estudios de bioequivalencia in vivo para demostrar la intercambiabilidad de medicamentos	Artículo	Estévez F.	2012	Bioequivalencia	<a href="http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?pid=S0303-32952012000300002&amp;script=sci_arttext">http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?pid=S0303-32952012000300002&amp;script=sci_arttext</a>

N°	TÍTULO DEL DOCUMENTO	TIPO DE DOCUMENTO	AUTOR	AÑO	TEMA	LINK( ON LINE)
179	The review of the veterinary medicines legislation: An update	Artículo	Clayton R.	2012	Medicamentos veterinarios	<a href="http://www.topra.org/sites/default/files/regrapart/1/4065/the_review_of_the_veterinary_medicines_legislation_an_update_rick_clayton.pdf">http://www.topra.org/sites/default/files/regrapart/1/4065/the_review_of_the_veterinary_medicines_legislation_an_update_rick_clayton.pdf</a>
180	Approved drug products with therapeutic equivalence evaluations.	Documento	CDER	2014	Equivalencia terapéutica	<a href="http://www.fda.gov/ucm/groups/fdagov-public/@fdagov-drugs-gen/documents/document/ucm071436.pdf">http://www.fda.gov/ucm/groups/fdagov-public/@fdagov-drugs-gen/documents/document/ucm071436.pdf</a>
181	Decisión 483. Normas para el registro, control, comercialización y uso de productos veterinarios	Norma	Comunidad Andina	2000	Medicamentos veterinarios	<a href="http://www.sice.oas.org/trade/junac/decisiones/dec483as.asp">http://www.sice.oas.org/trade/junac/decisiones/dec483as.asp</a>
182	Productos Veterinarios	Ley	Ministerio de Ganadería, Agricultura y Pesca	1997	Medicamentos veterinarios	<a href="http://www.mgap.gub.uy/dgsg/legislacion/Cap2_ProdVet_Residuos_Laboratorios.pdf">http://www.mgap.gub.uy/dgsg/legislacion/Cap2_ProdVet_Residuos_Laboratorios.pdf</a>
183	Guía para evaluar la competencia técnica de unidades analíticas para realizar estudios de biodisponibilidad y(o) Bioequivalencia para demostrar la intercambiabilidad de medicamentos	Guía	COFEPRIS		Bioequivalencia, Biodisponibilidad	<a href="http://www.cofepris.gob.mx/TyS/Documents/TercerosAutorizados/g05.pdf?Mobile=1&amp;Source=%2FTyS%2F_layouts%2Fmobile%2Fview.aspx%3FList%3De452f962-e034-47fe-bf97-e65a306410aa%26View%3D0d24e9a8-95ac-46b7-a82c-8a301f73290f%26RootFolder%3D%252FTyS%252FDocuments%252FTercerosAutorizados%26CurrentPage%3D1">http://www.cofepris.gob.mx/TyS/Documents/TercerosAutorizados/g05.pdf?Mobile=1&amp;Source=%2FTyS%2F_layouts%2Fmobile%2Fview.aspx%3FList%3De452f962-e034-47fe-bf97-e65a306410aa%26View%3D0d24e9a8-95ac-46b7-a82c-8a301f73290f%26RootFolder%3D%252FTyS%252FDocuments%252FTercerosAutorizados%26CurrentPage%3D1</a>
184	RESOLUCION 1056 Por la cual se dictan disposiciones sobre el control técnico de los Insumos Pecuarios y se derogan las Resoluciones No. 710 de 1981, 2218 de 1980 y 444 de 1993.	Documento	Instituto Colombiano Agropecuario	1996	Calidad	<a href="http://www.ica.gov.co/getattachment/498ca7d0-65d6-4f6d-bb03-bc905c0a22d7/1056.aspx">http://www.ica.gov.co/getattachment/498ca7d0-65d6-4f6d-bb03-bc905c0a22d7/1056.aspx</a>
185	Regulación de los medicamentos genéricos: evidencias y mitos	Artículo	García-Arieta A. y col	2010	Genéricos	<a href="https://www.msssi.gob.es/biblioPublic/publicaciones/recursos_propios/infMedic/docs/vol34n3regulacionMedGenericos.pdf">https://www.msssi.gob.es/biblioPublic/publicaciones/recursos_propios/infMedic/docs/vol34n3regulacionMedGenericos.pdf</a>

N°	TÍTULO DEL DOCUMENTO	TIPO DE DOCUMENTO	AUTOR	AÑO	TEMA	LINK( ON LINE)
186	Actualidad Farmacéutica	Revista	Colegio de Farmacéuticos de Costa Rica	2010	Intercambabilidad	<a href="http://www.colfar.com/descargas/Revista_COLFAR_22.pdf">http://www.colfar.com/descargas/Revista_COLFAR_22.pdf</a>
187	Decreto N° 32470-S	Decreto	Ministro de Salud	2005	Equivalencia terapéutica	<a href="http://www.ministeriode salud.go.cr/index.php/bioequivalencia-marco-normativo-ms/doc_view/984-reglamento-para-registro-sanitario-de-medicamentos-que-requieren-demostrar-equivalencia-terapeutica">http://www.ministeriode salud.go.cr/index.php/bioequivalencia-marco-normativo-ms/doc_view/984-reglamento-para-registro-sanitario-de-medicamentos-que-requieren-demostrar-equivalencia-terapeutica</a>
188	Estudios de eliminación de residuos de los medicamentos veterinarios	Documento	Dirección de Medicamentos Veterinarios	2013	Medicamentos veterinarios	<a href="http://www.veterinarios.or.cr/documentos/interes/Estudio-de-Eliminacion-de-Residuos-de-los-Medicamentos-Veterinarios-2013.pdf">http://www.veterinarios.or.cr/documentos/interes/Estudio-de-Eliminacion-de-Residuos-de-los-Medicamentos-Veterinarios-2013.pdf</a>
189	Requisitos generales para la competencia de los laboratorios de ensayo y calibración		National Standards System	2000	Buenas Prácticas de Laboratorio	<a href="http://archives.valoryempresa.com/archives3/CAN_P_4Des1.pdf">http://archives.valoryempresa.com/archives3/CAN_P_4Des1.pdf</a>
190	Comparative Bioavailability Standards: Formulations Used for Systemic Effects	Guía	Health Canada	2012	Bioequivalencia	<a href="http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/prodpharma/applic-demandedemande/guide-ld/bio/gd_standards_ld_normes-eng.pdf">http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/prodpharma/applic-demandedemande/guide-ld/bio/gd_standards_ld_normes-eng.pdf</a>
191	Estudio de Mercado “Productos farmacéuticos en México”	Documento	Proexport, Colombia	2004	Medicamentos veterinarios	<a href="http://antiguo.proexport.com.co/vbecontent/librariy/documents/DocNewsNo8748DocumentNo7213.PDF">http://antiguo.proexport.com.co/vbecontent/librariy/documents/DocNewsNo8748DocumentNo7213.PDF</a>
192	Preparation of Veterinary Abbreviated New Drug submissions – Generic Drugs	Guía	Minister of Health	2010	Bioequivalencia	<a href="http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/vet/legislation/guide-ld/vdd-guide-ands-padn-eng.pdf">http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/vet/legislation/guide-ld/vdd-guide-ands-padn-eng.pdf</a>
193	Guidance Document Annex 4 to the Current Edition of the Good Manufacturing Practices Guidelines – Veterinary Drugs	Guía	Minister of Health	2011	Buenas Prácticas de Manufactura	<a href="http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/compli-conform/gmp-bpf/docs/guide-0012_annex_4-eng.pdf">http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/compli-conform/gmp-bpf/docs/guide-0012_annex_4-eng.pdf</a>