

Especiales

- » **Estudio bibliométrico de la producción científica publicada por la Revista Ars Pharmaceutica en el periodo 2001 a 2013.**

Javier Sanz-Valero J, Tomás-Gorriz V, Morales Suárez-Varela MM.

Revisiones

- » **Estudio comparado (Europa versus Estados Unidos) sobre el concepto de medicamento genérico**

Montpart Costa E, Martín Barea MP.

Originales

- » **Validación de un método cromatográfico aplicable al control de calidad y estudio de estabilidad del pool de aceite hígado de tiburón microencapsulado**

García Caridad M, Fernández M, Castiñeira M, Martínez V, López Orestes D, Nogueira A.

- » **Design, Development and In vitro Characterization of Pioglitazone Loaded Mucoadhesive Buccal Devices**

Malik RK, Malik P, Gulati N, Nagaich U.

- » **Perfil de consumo de anticonceptivos orales en la ciudad de Córdoba, Argentina.**

Real JP, De Santis M, Correa Salde V, Arce J, Paraje G, Palma SD.

Nota metodológica

- » **Validez de los cuestionarios utilizados en ciencias de la salud.**

García-Corpas JP, Pareja-Martínez E, Esquivel-Prados E.

Cartas al director

- » **Pirfenidona, el último aliento (FPI)**

López-Viota Gallardo M, Megías Iglesias R, Ruiz Martínez MA, Arias Mediano LJ.

Estudio comparado (Europa versus Estados Unidos) sobre el concepto de medicamento genérico

Elisabet Montpart Costa, María Pilar Martín Barea.

Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Facultad de Farmacia. Universidad de Barcelona.

Review Revisión

Correspondence/Correspondencia:

Elisabet Montpart Costa
Dpto. Farmacia y Tecnología Farmacéutica
Facultad de Farmacia.
Joan XXIII, 27-31 - 08028 Barcelona
Tel: +34 680115322
mail: emontpart@gmail.com

Competing interest / Conflicto de intereses:

Authors declared that there was no conflict of interest associated with this research work.

Fundings / Financiación:

The authors declare that they haven't received funding.

Received: 03.01.2014

Accepted: 14.02.2014

RESUMEN

Objetivo: Determinar las similitudes y las diferencias del concepto científico de medicamento genérico en Europa y en Estados Unidos a partir de un estudio comparado de la legislación vigente en ambas regiones.

Material y Método: Análisis de la legislación vigente en Europa y en Estados Unidos relativa al concepto de medicamento genérico, analizando detalladamente cada aspecto de la definición del mismo, composición (principio activo y excipientes), forma farmacéutica, características de calidad, bioequivalencia y concepto de medicamento de referencia. Estudio comparado de los resultados para concluir similitudes y diferencias en el ámbito conceptual.

Resultados: Se observan similitudes y diferencias en cuanto al concepto científico de medicamento genérico en Europa y en Estados Unidos. En concreto, se observan diferencias al concepto de "mismo principio activo", "misma forma farmacéutica", al uso de excipientes con respecto al medicamento de referencia y a la elección del propio medicamento de referencia. También se observan diferencias en cuanto a cómo demostrar bioequivalencia con respecto al medicamento de referencia.

Se observan similitudes en cuanto al concepto de "misma dosis", características de calidad, etiquetado e indicaciones con respecto al medicamento de referencia.

Conclusiones: Estas diferencias van a tener un impacto en el desarrollo, registro y comercialización del medicamento genérico que desee comercializar una compañía farmacéutica de forma global en estas regiones.

PALABRAS CLAVE: Legislación farmacéutica, Medicamentos, Medicamento genérico.

ABSTRACT

Aim: The objective is to determine the similarities and differences between Europe and the United States on the scientific concept of generic medicine. The study is based on a comparative study of the current legislation in both regions.

Materials and Methods: Analysis of the current legislation in Europe and the United States in reference to the concept of generic medicine, analyzing each aspect of the definition in detail: composition (active substance and excipients), pharmaceutical form, quality characteristics, bioequivalence and the concept of reference medicinal product. Comparative study of the results obtained to conclude similarities and differences on the conceptual scope.

Results: Similarities and differences are observed on the scientific concept of generic medicine between Europe and the United States. In particular, differences on the concept "same active substance" and "same pharmaceutical form", the use of excipients *versus* the reference medicinal product and the election of the reference medicinal product are observed. Moreover, differences on how to demonstrate bioequivalence with the reference medicinal product are also observed.

Similarities on the concept of "same strength", quality characteristics, labelling and indications *versus* the reference medicinal product are observed.

Conclusions: These differences will have an impact on the development, registration and marketing of a generic medicine by a company which decides to market a generic medicine globally in these regions.

KEY WORDS: Drugs, Generics, Pharmaceutical legislation, Pharmaceutical Products.

INTRODUCCIÓN

Los medicamentos genéricos tienen un papel importante en el mercado farmacéutico de Europa y Estados Unidos. Dada su relevancia económica y fruto de su constante crecimiento en ambas regiones, resulta de interés para la industria farmacéutica en proceso de internacionalización conocer las similitudes y diferencias en cuanto a la legislación aplicable, concretamente en lo referente a su concepto científico, entendiendo que estas diferencias van a tener un impacto en el desarrollo, registro y comercialización del medicamento genérico que desee comercializar una compañía farmacéutica de forma global en estas regiones.

El objetivo fue determinar las similitudes y las diferencias del concepto científico de medicamento genérico en Europa y en Estados Unidos a partir de un estudio comparado de la legislación vigente en ambas regiones.

MÉTODOS

Estudio de la legislación vigente en Europa y en Estados Unidos relativa al concepto de medicamento genérico, analizando detalladamente cada aspecto de la definición del mismo, composición (principio activo y excipientes), forma farmacéutica, características de calidad, bioequivalencia y concepto de medicamento de referencia. Estudio comparado de los resultados para concluir similitudes y diferencias en el ámbito conceptual.

RESULTADOS

La Directiva 2004/27/CE¹ (art. 1.8) es el referente del ordenamiento jurídico en Europa en relación a la definición de medicamento genérico. En concreto, la mencionada directiva modifica el artículo 10 de la Directiva 2001/83/CE² en donde se define el medicamento genérico como *“todo medicamento que tenga 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. Las diferentes sales, ésteres, éteres, isómeros, mezclas de isómeros, complejos o derivados de una sustancia activa se considerarán una misma sustancia activa, a menos que tengan propiedades considerablemente diferentes en cuanto a seguridad y/o eficacia, en cuyo caso el solicitante deberá facilitar datos suplementarios para demostrar la seguridad y/o eficacia de la diversidad de sales, ésteres o derivados presentes en una sustancia activa autorizada. Las diferentes formas farmacéuticas orales de liberación inmediata se considerarán una misma forma farmacéutica. El solicitante podrá estar dispensado de los estudios de biodisponibilidad si puede demostrar que el medicamento genérico satisface los criterios pertinentes definidos en las correspondientes directrices detalladas”*.

En Estados Unidos, la sección 314.92 (a)(1) del Code of Federal Regulations (CFR) es el referente del ordenamiento jurídico de la definición de medicamento genérico. En concreto, establece las condiciones a cumplir para que un medicamento pueda ser un medicamento genérico como *“Drug products that are the same as a listed drug. A “listed drug” is defined in § 314.3. For determining the suitability of an abbreviated new drug application, the term “same as” means identical in active ingredient(s), dosage form, strength, route of administration, and conditions of use, except that conditions of use for which approval cannot be granted because of exclusivity or an existing patent may be omitted.*

A partir de estas definiciones, se procede al estudio detallado de los diferentes aspectos incluidos en ambas definiciones:

1. Composición del medicamento

1.1. Principio activo

Los medicamentos genéricos tanto en Europa como en Estados Unidos deben tener el mismo principio activo y en la misma dosis que el medicamento de referencia. En primer lugar hay que analizar el concepto de **“mismo principio activo”**.

En Europa, la definición de medicamento genérico específica que no se considera un nuevo principio activo ninguna nueva forma de sal, éster, éter, isómero, mezcla de isómeros, complejos o derivados de una sustancia activa, siempre que no existan diferencias significativas en términos de seguridad y eficacia, y para esta demostración se deben consultar fuentes bibliográficas o bien si es necesario, realizar estudios experimentales, y se debe proporcionar esta información adicional junto a la solicitud para obtener la autorización de comercialización del medicamento genérico en Europa. Si los resultados de los estudios concluyen que existen diferencias significativas en relación a la seguridad y eficacia de ambas naturalezas en el principio activo del medicamento genérico y el medicamento innovador de referencia, entonces se considerará como un principio activo diferente y no sería considerado un medicamento genérico.

En Estados Unidos, las distintas formas con las que se puede presentar un principio activo no se consideran el **“mismo principio activo”**. Sólo los principios activos idénticos (misma sal/éster de una misma molécula) pueden ser un medicamento genérico intercambiable con su medicamento innovador de referencia, y por tanto, las diferencias en la forma en que se presenta un principio activo, aunque se encuentre en la misma dosis, son considerados alternativas farmacéuticas y no equivalentes farmacéuticos, en cuyo

caso, no podrían ser equivalentes terapéuticos y por tanto intercambiarse con el medicamento de referencia.

1.2. Excipientes

En Europa no hay restricciones en cuanto al uso de cualquier excipiente, siempre que no afecte a la seguridad y eficacia del medicamento genérico con respecto al medicamento innovador de referencia.

En Estados Unidos, la legislación establece unas restricciones en cuanto al uso de excipientes en algunas formas de administración: la sección 314.94 (9)(ii) del CFR dispone que *“Unless otherwise stated in paragraphs (a)(9)(iii) through (a)(9)(v) of this section, an applicant shall identify and characterize the inactive ingredients in the proposed drug product and provide information demonstrating that such inactive ingredients do not affect the safety or efficacy of the proposed drug product.* Esto significa que el medicamento genérico puede contener cualquier excipiente que no afecte a la seguridad y eficacia del medicamento, pero con las excepciones citadas en (a)(9)(iii) hasta (a)(9)(v) para las siguientes vías de administración: parenteral, oftálmico u ótico y tópico. En concreto, para los medicamentos de uso parenteral y medicamentos de uso oftálmico u ótico, la normativa recomienda que se utilicen los mismos excipientes y en la misma cantidad que el medicamento de referencia, pero permite algunas diferencias en algunos excipientes que desempeñan una función determinada en la formulación, siempre que se demuestre que estas diferencias no afectan a la seguridad y clínica del medicamento:

- Medicamentos genéricos para uso parenteral: pueden contener diferentes conservantes, reguladores del pH y/o antioxidantes
- Medicamentos genéricos para uso oftálmico u ótico: pueden contener diferentes conservantes, diferentes reguladores del pH, diferentes sustancias reguladoras de la tonicidad y/o diferentes agentes espesantes

Para los medicamentos de uso tópico, la normativa americana también recomienda que se utilicen los mismos excipientes y en la misma cantidad que el medicamento de referencia, pero permite diferencias en cualquiera de los excipientes siempre que se demuestre que estas diferencias no afectan a la seguridad y clínica del medicamento. Además las solicitudes de medicamentos genéricos deben identificar y caracterizar los excipientes en el medicamento y proporcionar información que demuestre que los excipientes utilizados no afectan a la seguridad y eficacia del medicamento propuesto. En este sentido, cabe destacar la base de datos publicada en la página web de la Food and Drug Administration (FDA) - **“Inactive Ingredient**

Database” - ³ que facilita el desarrollo de medicamentos genéricos ya que permite conocer los excipientes que ya han sido utilizados en medicamentos autorizados por vía de administración, y la cantidad máxima que es segura.

2. Forma farmacéutica

En Europa, la definición de medicamento genérico cita que las diferentes formas farmacéuticas orales de liberación inmediata se considerarán una misma forma farmacéutica.

En Estados Unidos, la forma farmacéutica del medicamento genérico debe ser la misma que la del medicamento de referencias. Sólo los medicamentos que presentan la misma forma farmacéutica pueden ser un medicamento genérico intercambiable con su medicamento de referencia. Diferencia entre formas farmacéuticas para un mismo principio activo, aún presentando la misma dosis, son considerados alternativas farmacéuticas y no equivalentes farmacéuticos, en cuyo caso, no podrían ser equivalentes terapéuticos y por tanto intercambiarse con el medicamento de referencia.

3. Características del calidad del medicamento

En Estados Unidos, el Orange Book⁴, detalla que diferencias en la forma del medicamento, ranura del medicamento, mecanismos de liberación del medicamento, acondicionado, excipientes (referidos a color, sabor, conservantes), fecha de caducidad, condiciones de almacenamiento, mínimos aspectos del etiquetado con respecto al medicamento de referencia, son características que no afectan a la equivalencia terapéutica entre ambas formulaciones. De igual forma, en Europa, según la definición de medicamento genérico anteriormente citada, por omisión, estas características tampoco limitan el que un medicamento sea genérico de un medicamento de referencia.

4. Bioequivalencia

En Europa, el medicamento genérico debe demostrar bioequivalencia con el medicamento de referencia a través de estudios adecuados de biodisponibilidad. Según el Artículo 10.3 de la Directiva 2001/83, *“En los casos en que el medicamento no esté incluido en la definición de medicamento genérico de la letra b) del apartado 2 o cuando la bioequivalencia no pueda ser demostrada por medio de estudios de biodisponibilidad o (...) deberán facilitarse los resultados de los ensayos preclínicos y clínicos adecuados.”* Esto significa que en el caso en que la bioequivalencia no pueda demostrarse a través de estudios farmacocinéticos de biodisponibilidad, el medicamento se debe registrar como medicamento híbrido (artículo 10.3) y por tanto no va a ser un medicamento genérico entendiéndose biodisponibilidad como *“Bioavailability is*

*understood to be the extent and the rate at which a substance or its active moiety is delivered from a pharmaceutical form and becomes available in the general circulation*⁵. Este supuesto suele darse en medicamentos de acción local o inhaladores.

En Estados Unidos, la sección 314.94 (7) establece *"Bioequivalence. (i) Information that shows that the drug product is bioequivalent to the reference listed drug upon which the applicant relies (...)*. El medicamento genérico debe demostrar bioequivalencia con el medicamento de referencia a través de estudio farmacocinéticos de biodisponibilidad, o bien si estos no son factibles, puede utilizar otros estudios que permitan demostrar bioequivalencia (estudios farmacodinámicos, los estudios clínicos comparativos y los estudios *in-vitro*), sin que ello suponga que estén fuera de normativa jurídica de los medicamentos genéricos.

Otro aspecto a destacar en materia de los estudios de bioequivalencia es su realización frente a un medicamento de referencia.

En Estado Unidos, el medicamento genérico debe ser bioequivalente con un medicamento identificado por la FDA como el estándar para llevar a cabo los estudios de bioequivalencia (denominado "Reference Listed Drug – RLD"): **medicamento de referencia de la lista**. Es decir, en Estados Unidos disponen de un listado oficial (*"Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations" o Orange book*) donde tienen identificado el medicamento en el que deben basar su solicitud. El **Orange Book** incluye además una **evaluación de equivalencia terapéutica de todos los medicamentos** incluidos en esta base de datos siendo así un sistema que permite la asignación de un único medicamento de referencia como estándar para realizar la bioequivalencia para todos los medicamentos genéricos, y permite conocer la base de dicha evaluación, es decir, el método utilizado para demostrar bioequivalencia para cada medicamento incluido en el momento de su autorización en dicha base de datos. La evaluación de las equivalencias terapéuticas en el Orange Book, se realiza a través de un **sistema de codificación** de dos letras: los medicamentos asignados con la letra A corresponde a todos los medicamentos que son terapéuticamente equivalentes y dentro de este grupo, la segunda letra aporta información sobre la base de esta evaluación. Los medicamentos asignados con la letra B son los medicamentos que no se consideran terapéuticamente equivalentes.

Otro aspecto muy destacable de Estados Unidos, es la publicación de la Base de datos *"Bioequivalence Recommendations for Specific Products"*⁶ a través de la cual la información acerca de los estudios de bioequivalencia que serán necesarios para la solicitud de un medicamento

genérico es pública.

En Europa, la normativa tan sólo define el medicamento genérico como un medicamento autorizado en base a un expediente de registro completo, pero no existe una base de datos unificada que identifique los medicamentos que las agencias reguladoras consideran como medicamento de referencia ni identifique si la base legal de los medicamentos es la de expediente completo.

Además, cabe destacar que tanto en Europa como en Estados Unidos es posible presentar una solicitud para la autorización de un medicamento genérico en base a un medicamento de referencia que no se encuentre en aquel momento comercializado.

5. Etiquetado

La normativa de Estados Unidos establece en la sección 314.94 (8) (iii) la obligación de aportar la siguiente declaración en el expediente de registro *"A statement that the applicant's proposed labeling including, if applicable, any Medication Guide required under part 208 of this chapter is the same as the labeling of the reference listed drug except for differences annotated and explained under paragraph (a)(8)(iv) of this section*. Es decir, el medicamento genérico debe tener el mismo etiquetado que el medicamento de referencia con las siguientes excepciones permitidas: fecha de caducidad, formulación, declaración del fabricante del medicamento, omisión de una indicación pediátrica u otros aspectos del etiquetado protegidos por patente o bien modificaciones relacionadas con el cumplimiento de alguna guía vigente de etiquetado.

Cabe destacar que se debe presentar en el expediente de registro una comparativa entre el etiquetado del medicamento genérico y el etiquetado del medicamento innovador de referencia.

En la normativa europea, no encontramos ninguna referencia a como debe ser el etiquetado de los medicamentos genéricos en relación al medicamento innovador de referencia.

6. Indicaciones

La normativa de Estados Unidos establece en la misma definición de medicamento genérico que las indicaciones deben ser iguales a las del medicamento de referencia, con excepción de aquellas que están protegidas por patente. En el mismo sentido, en la normativa de Europa, de acuerdo al artículo 11 de la Directiva 2001/83 modificada, se establece que *"para autorizaciones conforme al artículo 10, no es necesario que se incluyan aquellas partes del resumen de las características del medicamento de referencia que se refieren a indicaciones o*

Tabla 1. Similitudes y diferencia (Europa versus Estados Unidos) en el concepto de medicamento genérico.

	EUROPA	ESTADOS UNIDOS
COMPOSICIÓN	Mismo principio activo y misma dosis que el medicamento de referencia	
PRINCIPIO ACTIVO	Diferentes sales se consideran el mismo principio activo	Sólo la misma sal se considera el mismo principio activo
FORMA FARMACÉUTICA	Misma forma farmacéutica que el medicamento de referencia excepto las diferentes las formas farmacéuticas orales de liberación inmediata que se considerarán una misma forma farmacéutica	Misma forma farmacéutica que el medicamento de referencia
EXCIPIENTES	Sin restricciones	Restricciones en uso parenteral, oftálmico y ótico
OTRAS CARACTERÍSTICAS	Pueden ser diferentes al medicamento de referencia (forma, ranuras, color, sabor, caducidad, almacenamiento)	
BIOEQUIVALENCIA	Demostrada por estudios farmacocinéticos de biodisponibilidad (en algunos casos no son necesarios y podrán sustituirse por estudios in vitro subrogados, si se cumplen ciertos requisitos)	Demostrada por estudios farmacocinéticos de biodisponibilidad u otros estudios aceptados (estudios farmacodinámicos, estudios clínicos comparativos y los estudios in-vitro)
	El medicamento de referencia es identificado por la compañía farmacéutica	El medicamento de referencia está identificado en el Orange Book donde hay además una lista de equivalencias terapéuticas
ETIQUETADO	No legislado	Mismo etiquetado que el medicamento de referencia con algunas excepciones permitidas (fecha de caducidad, formulación, declaración del fabricante del medicamento, omisión de una indicación pediátrica, etc)
INDICACIONES	Las indicaciones deben ser iguales a las del medicamento de referencia, con excepción de aquellas que están protegidas por patente.	

formas de dosificación que estuvieran todavía cubiertas por el derecho sobre patentes en el momento en que el medicamento genérico fue comercializado.

DISCUSION

Tanto en Europa como en Estados Unidos, los medicamentos genéricos deben tener el **mismo principio activo y en la misma dosis** que el medicamento de referencia, aunque en términos de **“mismo principio activo”**, se observan diferencia entre ambas regiones. A diferencia de Europa, en Estados Unidos, las distintas formas con las que se puede presentar un principio activo no se consideran como el **“mismo principio activo”** y sólo los principios activos idénticos (misma sal/éster de una misma molécula) pueden ser un medicamento genérico intercambiable con

su medicamento de referencia.

En Europa no hay restricciones en cuanto al uso de cualquier **excipiente**, siempre que no afecte a la seguridad y eficacia del medicamento. En Estados Unidos, hay restricciones en cuanto al uso de excipientes en algunas formas de administración (medicamentos para uso parenteral, medicamentos para uso oftálmico u ótico y medicamentos para uso tópico). En materia de excipientes, cabe destacar la existencia en Estados Unidos de una base de datos (**“Inactive Ingredient Database”**) que permite que el desarrollo de medicamentos genéricos se ajuste a las cantidades definidas en la misma, y evita que se tengan que presentar en la solicitud estudios exhaustivos para demostrar la seguridad de los excipientes utilizados. En Europa, no existe una base de datos agrupada de estas

características.

En referencia a la **forma farmacéutica** se observan diferencias entre Europa y Estados Unidos. En Estados Unidos, la forma farmacéutica del medicamento genérico debe ser la misma que la del medicamento de referencia mientras que en Europa hay excepciones y se permiten algunas diferencias (para formas farmacéuticas orales y de liberación inmediata, y que cumplan los criterios de bioequivalencia) entre el medicamento genérico y el medicamento de referencia.

Tanto en Europa como en Estados Unidos, la **forma del medicamento, ranura del medicamento, mecanismos de liberación del medicamento, acondicionado, excipientes** (referidos a color, sabor, conservantes), **fecha de caducidad, condiciones de almacenamiento, mínimos aspectos del etiquetado** son aspectos del medicamento que no se consideran que afecten a la equivalencia terapéutica entre formulaciones.

En ambas regiones, la realización de **estudios de bioequivalencia** con el medicamento innovador de referencia es la base clínica de demostración de eficacia de los medicamentos genéricos pero en Estados Unidos, el medicamento genérico debe demostrar bioequivalencia con el medicamento de referencia a través de estudio de biodisponibilidad, o bien si estos no son factibles, puede utilizar otros estudios que permitan demostrar bioequivalencia (estudios farmacodinámicos, los estudios clínicos comparativos y los estudios *in-vitro*) mientras que en Europa, en el caso en que la bioequivalencia no pueda demostrarse a través de estudios de biodisponibilidad, el medicamento se debe registrar como medicamento híbrido, y por tanto no va a ser intercambiable con el medicamento de referencia. Otra diferencia muy sustancial entre ambas regiones es que en Estado Unidos, el medicamento genérico debe ser bioequivalente con un medicamento identificado por la FDA en el Orange Book, como el estándar para llevar a cabo los estudios de bioequivalencia ("Reference Listed Drug - RLD"). Además, el Orange Book incluye la clasificación de equivalencia terapéutica. De esta forma, la FDA asegura evitar posibles variaciones significativas entre los medicamentos genéricos que circulan en el mercado ya que para todos ellos el medicamento de referencia es el mismo.

Otro aspecto muy destacable de Estados Unidos, es la publicación de la Base de datos "**Bioequivalence Recommendations for Specific Products**". Ello conlleva una optimización del sistema de evaluación de las solicitudes y se evita que la información esté solo a disposición del solicitante que realiza una consulta a la FDA.

En referencia al **etiquetado**, la normativa de Estados Unidos destaca que debe ser igual al medicamento de referencia, e indica las únicas diferencias permitidas mientras que en Europa, no encontramos ninguna referencia.

Tanto en Europa como en Estados Unidos, las **indicaciones** deben ser iguales a las del medicamento de referencia, con excepción de aquellas que están protegidas por patente.

CONCLUSIONES

Se observan similitudes en cuanto al concepto de composición de un medicamento genérico (mismo principio activo y misma dosis que el medicamento de referencia), otras características (la forma, ranuras, color, sabor, caducidad, almacenamiento pueden ser diferentes al medicamento de referencia), el etiquetado y las indicaciones (mismo etiquetado que el medicamento de referencia). Pero se observan varias diferencias que van a tener un impacto en el desarrollo, registro y comercialización de un medicamento genérico que desee comercializar una compañía farmacéutica de forma global en estas regiones: concepto de "mismo principio activo", concepto de "misma forma farmacéutica", uso de excipientes y demostración de bioequivalencia con el medicamento de referencia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Directiva 2004/27/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 31 de marzo de 2004 que modifica la Directiva 2001/83/CE por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos de uso humano (DO L 136, 30.4.2004)
2. Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 6 de noviembre, por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano (DO L 311, 28.11.2001)
3. Inactive Ingredient Search for Approved Drug Products page (Internet). Disponible en: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/IIG/>
4. Orange Book page (Internet). Disponible en: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/Cder/ob/default.cfm>
5. Guidance on the investigation of bioequivalence (internet). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500070039.pdf
6. Bioequivalence Recommendations for Specific Products page (Internet). Disponible en: <http://www.fda.gov/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm075207.htm>