

## ¿Cuál es el beneficio de los estudios de Bioequivalencia in vivo en El Salvador?

### *What is the benefit of in vivo bioequivalence studies in El Salvador?*

**Ricardo Vargas, Wendy Arriaza, Anyoleth Pérez, Luis Gómez**

Unidad de Registro de medicamentos

Dirección Nacional de Medicamentos

✉ [revistadnm@medicamentos.gob.sv](mailto:revistadnm@medicamentos.gob.sv)

#### Enfoque Regulatorio

#### Recibido:

9 de febrero de 2023

#### Aceptado:

22 de mayo de 2023

#### Publicado:

15 de agosto de 2023

#### Resumen

La bioequivalencia se define como la ausencia de una diferencia significativa en la velocidad y el grado de absorción en la circulación sistémica de dos medicamentos farmacéuticamente equivalentes, cuando se administran en la misma dosis en condiciones similares (García et al., 2010). Al igual que en otros ensayos clínicos, donde lo que se busca es evaluar la seguridad y eficacia de nuevas moléculas, o moléculas en el mercado con uso diferente al autorizado, los estudios de bioequivalencia también están sometidos a la fiscalización por parte de la autoridad reguladora, en el caso de El Salvador, por la Dirección Nacional de Medicamentos (DNM).

Los medicamentos constituyen un bien económico que forma parte del gasto público y privado y de la toma de decisiones en salud, es por ello, que los estudios de bioequivalencia son necesarios para favorecer el desarrollo y la implementación de políticas de salud pública en el país, que garanticen la accesibilidad de medicamentos seguros y eficaces a toda la población (Organización Panamericana de la Salud, 2009).

La expiración de las patentes de productos líder y la demanda de medicamentos genéricos, permiten a otros laboratorios farmacéuticos desarrollar versiones genéricas del medicamento de referencia. Para determinar si un medicamento es bioequivalente, es necesario realizar pruebas que se dividen en etapas clínicas, analíticas, farmacocinéticas y estadísticas (Laosa, O et al., 2009).

Un estudio in vivo analiza los procesos a los que ha sido sometido un fármaco dentro de un organismo, los participantes deben elegirse cuidadosamente, se realizan exámenes clínicos completos y los participantes reciben incentivos económicos (National Institute on Aging, 2023). Una vez que finaliza un ensayo o estudio clínico, los investigadores recopilan y analizan los datos para dictaminar si el producto cumple con todos los parámetros establecidos para determinar si es o no bioequivalente, en este artículo se describen las ventajas de realizar este tipo de estudios, así como los métodos estadísticos para poder decidir si un medicamento es bioequivalente o no.

**Palabras clave:** bioequivalencia, in vivo, in vitro, genérico, seguridad y eficacia.

**Abstract:** *Bioequivalence is defined as the absence of a significant difference in the speed and degree of absorption in the systemic circulation of two pharmaceutically equivalent drugs, when administered in the same dose under similar conditions (García et al., 2010). In other clinical trials, where what is sought is to evaluate the safety and efficacy of new molecules, or molecules on the market with a use other than that authorized, bioequivalence studies are also subject to supervision by the regulatory authority, in the case of El Salvador, by the National Directorate of Medicines (DNM).*

*Medicines constitute an economic good that is part of public and private spending and health decision-making, which is why bioequivalence studies are necessary to promote the*

*development and implementation of public health policies in the country. that guarantee the accessibility of safe and effective medicines to the entire population (Pan American Health Organization, 2009).*

*The expiration of patents for leading products and the demand for generic drugs allow other pharmaceutical laboratories to develop generic versions of the reference drug. To determine if a drug is bioequivalent, it is necessary to perform tests that are divided into clinical, analytical, and pharmacokinetic stages. and statistics (Laosa, O et al., 2009).*

*An in vivo study, analyzes the processes to which a drug has been subjected within an organism, the participants must be carefully chosen, complete clinical examinations are carried out and the participants receive economic incentives (National Institute on Aging, 2023). Once a trial or clinical study ends, the researchers collect and analyze the data to determine whether the product under study meets all the parameters established to determine whether or not it is bioequivalent. This document describes the advantages of performing this type of studies, as well as statistical methods to be able to decide if a drug is bioequivalent or not.*

**Keywords:** *bioequivalence, in vivo, in vitro, generic, safety and efficacy.*

## Introducción

La bioequivalencia nació con el objetivo de garantizar la disponibilidad y abastecimiento de medicamentos, que satisfagan las necesidades de salud de la población, abasteciendo el mercado con productos asequibles y brindar la posibilidad de una sustitución de medicamentos de calidad, seguros y eficaces como el de referencia.

Cuando un laboratorio farmacéutico pretende comercializar un medicamento debe solicitar su autorización presentando, a las agencias reguladoras, los datos y estudios que permitan evaluar la calidad, eficacia y seguridad del medicamento (mc Dougall Scientific, 2023). Sin embargo, existe una alternativa, para no repetir los ensayos clínicos que se realizaron para el producto de referencia mundial, otro

medicamento, el genérico, que puede probar que es el equivalente terapéutico a través de un estudio de bioequivalencia. Luego de comparar y cuantificar las concentraciones sanguíneas del medicamento en los sujetos del estudio que tomaron ambos productos (prueba y referencia), bajo condiciones similares, y se demuestra que no existen diferencias significativas entre ellas, se dice que ambas tienen biodisponibilidades semejantes (mc Dougall Scientific, 2023).

Ese resultado transformado (variable subrogada) se traduce en eficacia y seguridad, lo que garantiza llegar a los mismos resultados ya probados por el medicamento de referencia. Este método no solo se utiliza con los medicamentos genéricos, sino también cuando una misma empresa proyecta lanzar al mercado, por ejemplo, una nueva concentración o forma farmacéutica de su medicamento (una suspensión oral en lugar de comprimidos) (García et al., 2010).

Considerando lo anterior, la realización de los estudios de bioequivalencia en El Salvador cobra importancia, convirtiéndose en un requisito para autorizar la comercialización de los medicamentos genéricos (Organización Panamericana de la Salud, 2009), y en un desafío para la industria nacional por competir y abastecer el mercado nacional y encontrar, así como calificar proveedores, ya que muchos patrocinadores y laboratorios nacionales carecen de los recursos y experiencia para asumir estas competencias.

Este artículo aborda aspectos regulatorios relacionados con la realización de los estudios de bioequivalencia en El Salvador, centrándose en el beneficio de la participación de la población, la industria, la medicina y la ciencia. La normativa vigente que regula la bioequivalencia de medicamentos en El Salvador es el REGLAMENTO TÉCNICO SALVADOREÑO 11.02.01:22 PRODUCTOS FARMACÉUTICOS. MEDICAMENTOS DE USO HUMANO. BIOEQUIVALENCIA Y BIODISPONIBILIDAD, el cual permite garantizar la disponibilidad de medicamentos genéricos seguros, eficaces y de calidad (RTS 11.02.01:22, 2023).

### ¿Qué es bioequivalencia?

La bioequivalencia se define como la ausencia de una diferencia significativa en la velocidad y el grado de absorción en la circulación sistémica de dos medicamentos farmacéuticamente equivalentes (Guía Técnica G-Biof 01, 2001), cuando se administran en la misma dosis y en condiciones similares. El efecto terapéutico (en términos de eficacia y seguridad) de los medicamentos bioequivalentes se considera esencialmente el mismo, mientras que, la tasa y el grado de absorción de un ingrediente activo en un medicamento, se define como su biodisponibilidad (García et al., 2010).

La acción farmacológica de los medicamentos se relaciona con la concentración de un principio activo en el sitio de acción, sin embargo, por lo general, las concentraciones del fármaco no se pueden medir en el sitio de acción, por lo que se considera que la concentración del fármaco en el sitio del receptor está en equilibrio con la de la sangre, es por ello que, la mayoría de los estudios de biodisponibilidad, miden la concentración del fármaco en esta (National Institute on Aging, 2023).

### ¿Cómo están regulados los estudios de bioequivalencia en El Salvador?

Al igual que en otros ensayos clínicos, donde lo que se busca es evaluar la seguridad y eficacia de nuevas moléculas, o moléculas en el mercado con uso diferente al autorizado, los estudios de bioequivalencia también están sometidos a la fiscalización por parte de la autoridad reguladora (Ley de Medicamento, 2012), en el caso de El Salvador, por la Dirección Nacional de Medicamentos (DNM). El papel de la DNM, en atención al art. 2 de la Ley de Medicamentos, establece su alcance a todas las partes interesadas en el desarrollo e investigación de medicamentos, por tanto, es su responsabilidad garantizar el cumplimiento de las Buenas Prácticas Clínicas (BPC), es decir, asegurar que el estudio sea diseñado, ejecutado, registrado y reportado de acuerdo a las normas internacionalmente establecidas para garantizar la integridad del sujeto de investigación y la fiabilidad de los datos. Es por ello, que a través de la revisión del REGLAMENTO TÉCNICO SALVADOREÑO 11.02.01:22 PRODUCTOS FARMACÉUTICOS. MEDICAMENTOS DE USO HUMANO. BIOEQUIVALENCIA Y BIODISPONIBILIDAD (RTS 11.02.01:22, 2023), se han establecido

aquellas atribuciones que los artículos 2, 6 y 29 de la Ley de Medicamentos le confiere, entre ellas: la evaluación y autorización del proyecto de investigación, incluyendo el protocolo, manual del investigador, declaración de inventario, consentimiento informado, entre otros documentos esenciales, así como las enmiendas a estos documentos y las inspecciones de BPC en los centros de investigación y las Buenas Prácticas Clínicas de Laboratorio, en aquellos laboratorios clínicos que formarán parte de estos estudios a través del análisis de las muestras de los pacientes. Esto con el fin de asegurar que el desarrollo de los estudios garantice que, una vez puestos en el mercado, se tenga la certeza de que la información que ha permitido su comercialización, es producto de que los datos fueron recolectados de manera fiable, respetando los derechos de los sujetos de investigación.

### ¿Cuándo se requiere la bioequivalencia?

Los medicamentos constituyen un bien económico que forman parte del gasto público y privado y de la toma de decisiones en salud (García Arieta, 2010), es por ello, que los estudios de bioequivalencia son necesarios para favorecer el desarrollo y la implementación de políticas de salud pública en El Salvador, que garanticen la accesibilidad de medicamentos seguros y eficaces a toda la población.

La expiración de las patentes de productos líder y la demanda de medicamentos genéricos, permiten a otros laboratorios farmacéuticos desarrollar versiones genéricas del medicamento de referencia (García et al., 2010). Los expertos en formulación deben descubrir cómo fabricar el medicamento, no es suficiente reproducir la estructura química del medicamento de marca o comprar el ingrediente activo de un fabricante químico. Los laboratorios deben realizar estudios para determinar si su versión es bioequivalente al medicamento de referencia, es decir, que libera el ingrediente activo en el torrente sanguíneo a la misma velocidad y en las mismas cantidades que el referente. Esto es aplicable a nuevas formas farmacéuticas y concentraciones de un medicamento de marca existente o cualquier otra forma modificada que se desarrolle cuando se requiera.

### ¿Qué tipos de estudios de bioequivalencia existen?

Para determinar si un medicamento es bioequivalente, es necesario realizar pruebas que se dividen en etapas clínicas, analíticas, farmacocinéticas y estadísticas (Organización Panamericana de la Salud, 2009). Los estudios definen que, si hay igual concentración de un compuesto, hay también un mismo efecto farmacológico, existiendo dos formas de ejecutarlos: in vivo e in vitro (Smith Marsh, D. E. 2023).

**Estudios in vivo:** Estudia los procesos a los que ha sido sometido un fármaco dentro de un organismo y se caracterizan porque se efectúan en el tejido vivo de un organismo con vida (Smith Marsh, D. E. 2023). Un estudio de Bioequivalencia in vivo de farmacocinética humana convencional emplea una dosis única, dos períodos, dos tratamientos, dos secuencias, etiqueta abierta, diseño cruzado aleatorizado que compara dosis iguales de los productos de prueba y de referencia en voluntarios sanos, adultos y en ayunas; se comparan los perfiles plasmáticos del fármaco de prueba y de referencia. La comparación de los perfiles plasmáticos del fármaco de prueba y de referencia para demostrar Bioequivalencia es el biomarcador más utilizado y exitoso.

**Estudios in vitro:** Son pruebas de disolución en las cuales se determina la cantidad de principio activo disuelto en función del tiempo (Smith Marsh, D. E. 2023). Estos son estudios que se llevan a cabo en tubos de ensayo u otros ambientes, sin involucrar organismos (Smith Marsh, D. E. 2023).

### ¿Quiénes pueden participar en estudios de bioequivalencia?

Para reducir y señalar las diferencias entre los productos comparados, los voluntarios en un estudio de bioequivalencia deben elegirse cuidadosamente. Estas personas deben ser voluntarios sanos de ambos sexos, entre 18 a 55 años de edad, y con un IMC de 18 a 27 kg/m<sup>2</sup>. Para evitar influir en los hallazgos del estudio es preferible seleccionar participantes que no sean fumadores, que no tengan antecedentes de abuso de sustancias o alcoholismo, y que no tomen ningún medicamento ni tengan ciertas condiciones de salud. Para algunos medicamentos, también puede ser interesante considerar si los voluntarios tienen o no un fenotipo o genotipo metabólico particular. Por lo general, hay, al menos, 12 voluntarios en un estudio y según la variabilidad cinética del fármaco, cada voluntario solo puede participar en un ensayo o estudio a la vez (Clinical trials, 2003).

La exclusión de un voluntario de un estudio no implica la aceptación de otro porque los criterios de inclusión para los estudios varían. Se realizan exámenes clínicos completos y los voluntarios reciben incentivos económicos. Para participar deben comprender los objetivos del estudio y leer detenidamente y firmar el formulario de consentimiento (Learn about clinical studies, 2023).

### ¿Qué garantías tengo si participo en un estudio de bioequivalencia?

El Comité de Ética, la Dirección Nacional de Medicamentos y demás organizaciones involucradas en la realización de estudios de bioequivalencia, aseguran que la investigación cumple con los estándares éticos, técnicos y legales, de igual manera velan por el derecho y la salud al participar en estudios a la población.

En estos estudios participan, en su mayoría, voluntarios sanos a los cuales se les brinda un chequeo clínico general, información sobre los objetivos del estudio, los beneficios del tratamiento, posibles efectos secundarios, así como, sus derechos y resto de beneficios que obtendrán al participar. La seguridad de las personas que participan en estos ensayos es primordial (De, M., & Pública, S., 2023), por eso se rigen bajo normas que garantizan que se está realizando de forma estricta, ética y segura conforme a lo establecido en un protocolo. Estas personas tienen derecho de abandonar el estudio en el momento que ellos estimen conveniente, sin que esto condicione su asistencia médica posterior (De, M., & Pública, S., 2023).

Quienes colaboran en estos estudios libres y desinteresadamente favorecen a la sociedad, permiten a los investigadores estudiar cómo funcionarán estos medicamentos, generan información de los sistemas biológicos y ayudan, sobre todo, a encontrar formas de prevenir una enfermedad. Con su participación contribuyen a que otros puedan obtener y garantizar el derecho de atención pronta y oportuna a sus necesidades de salud, tratando al mismo tiempo de obtener acceso a medicamentos seguros, de mejor calidad, a un costo accesible, lo que constituye parte de los derechos fundamentales inherente a todo ser humano (Laosa, O et al., 2009).

## ¿Cómo se realizan los estudios de bioequivalencia in vivo?

Todos los estudios de bioequivalencia atraviesan por tres etapas: clínica (internación de los voluntarios, extracción de muestras y controles), bioanalítica (análisis de las muestras), y estadística (evaluación estadística de los resultados) (Laosa, O et al., 2009).

### Etapas que componen los estudios

#### 1. Etapa Clínica

En la mayoría de los casos, el diseño de los estudios de bioequivalencia es cruzado y con asignación aleatoria de dos secuencias y dos periodos de tratamiento, con administración de una dosis única de los fármacos en estudio en cada uno de los periodos (diseño cruzado 2x2) (McDougall Scientific, 2023).

Previo a ejecutar la etapa clínica se calcula el tamaño de la muestra, donde el número de voluntarios que deben participar se calcula fundamentalmente a partir de la variabilidad interindividual descrita para los parámetros principales de evaluación de la biodisponibilidad (AUC y Cmax), que se puede obtener a partir de estudios piloto, de ensayos clínicos previos o de datos disponibles en la literatura científica. Por regla general, cuanto mayor es la variabilidad de los parámetros farmacocinéticos es necesario un mayor número de participantes (Guía Técnica G-Biof 01, 2001). El tamaño muestral de los ensayos de bioequivalencia es el factor del que depende la probabilidad de concluir erróneamente que dos formulaciones no son bioequivalentes. Según la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos (EMA), el número de sujetos, nunca debería ser inferior a 12, aunque lo habitual es sobrepasar este número hasta un tamaño de 24 o 36 participantes (Laosa, O et al., 2009).

Posterior al cálculo de la muestra se realiza la selección de los participantes, los criterios que se aplican a la selección, en los estudios de bioequivalencia, tienen como objetivo reducir la variabilidad aportada por las características demográficas y antropométricas de los participantes o por situaciones patológicas, de manera que, si aparecen diferencias relevantes en el comportamiento farmacocinético de los medicamentos estudiados, éstas no puedan ser atribuidas a la heterogeneidad de los participantes, sino a que realmente los fármacos se comportan de manera diferente (*Ver figura 1*) (Laosa, O et al., 2009).

Los participantes del ensayo reciben las dos formulaciones que se estudian, pero en diferente orden. No es el medicamento el que se da al azar, sino el orden en el que lo reciben, es decir, el orden de tratamiento (secuencia referencia-test o secuencia test-referencia). Cada día del estudio se denomina periodo, y durante este, se administra una dosis única de cada una de las formulaciones, generalmente en ayunas (García Arieta, 2010). Entre la administración de cada una de las dosis existe un periodo de lavado para asegurar la total eliminación del medicamento y sus metabolitos, evitando así efectos residuales de las formulaciones, es suficiente esperar un mínimo de cinco vidas medias. Una característica adicional es el tipo de diseño, ya que en la mayoría de los fármacos, la variabilidad intrasujeto es menor que la intersujeto, por lo que el diseño cruzado permite un tamaño muestral menor, ya que cada sujeto actúa como control de sí mismo, eliminando la variabilidad interindividual (García Arieta, 2010).

**Figura 1. Etapa Clínica del estudio de bioequivalencia in vivo****Etapa B: Clínica****1º Selección de voluntarios**

- Voluntarios sanos
- Criterios clínicos inclusión y exclusión de acuerdo al fármaco a estudiar
- Firma consentimiento por voluntarios

**2º Exámenes médicos al inicio y fin****3º Internación de los voluntarios**

Voluntarios pernoctan en centro



Toma del medicamento



Extracción de sangre a diferentes tiempos

Fuente: Instituto de Salud Pública de Chile

**2. Etapa Bioanalítica**

El método bioanalítico debe documentarse en un informe de validación previo al estudio. También se debe proporcionar un informe bioanalítico que debe incluir una breve descripción del método utilizado y los resultados de todos los estándares de calibración y muestras de control de calidad. Se debe proporcionar un número representativo de cromatogramas u otros datos sin procesar, que cubran todo el rango de concentración para todas las muestras estándar y de control de calidad, así como para las muestras analizadas (*Ver figura 2*). Esto debe incluir todos los cromatogramas de al menos el 20% de los sujetos, con muestras de control de calidad y estándares de calibración de las corridas que incluyen a estos sujetos.

**Figura 2. Etapa Bioanalítica del estudio de bioequivalencia in vivo****ESTUDIOS BIOEQUIVALENCIA IN VIVO****Etapa C**  
**Etapa Bioanalítica**

Procesamiento de las muestras sanguíneas

**Etapa D**  
**Estadísticas**

Análisis estadístico de datos

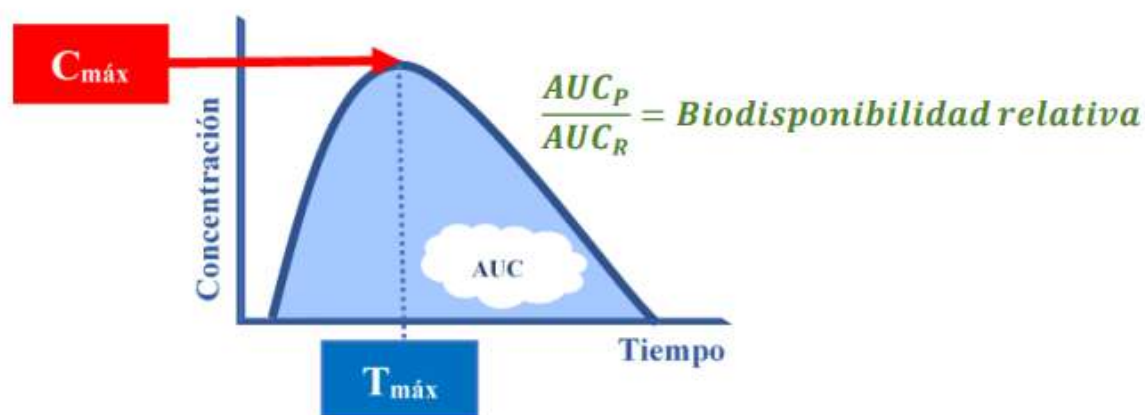
Fuente: Instituto de Salud Pública de Chile

### 3. Etapa Estadística

Es sumamente crítica, pues en ella se decide si existe o no bioequivalencia. Los métodos estadísticos de prueba en los estudios de bioequivalencia se basan en la determinación de intervalos de confianza del 90%, en torno a la razón de los promedios de población logarítmicamente transformados (similar/comparador), de los parámetros farmacocinéticos en consideración y por realización de un test de dos colas con un nivel de significancia del 5%. Para el establecimiento de bioequivalencia farmacocinética, el intervalo de confianza calculado deberá caer dentro de los límites preestablecidos de bioequivalencia. Deben presentarse las tablas ANOVA, incluidas las pruebas estadísticas apropiadas de todos los efectos en el modelo (Guía Técnica G-Biof 01, 2001).

El informe debe ser lo suficientemente detallado para permitir que se repitan la farmacocinética y el análisis estadístico, por ejemplo, datos sobre el momento real de la toma de muestras de sangre después de la dosis, las concentraciones del fármaco, los valores de los parámetros farmacocinéticos para cada sujeto en cada período y el esquema de aleatorización previsto (Guía Técnica G-Biof 01, 2001). Para que dos productos puedan ser considerados como bioequivalentes no sólo se requiere, por tanto, que no existan diferencias estadísticamente significativas entre sus parámetros farmacocinéticos (Laosa, O et al., 2009), sino que además, la magnitud de estas diferencias no exceda los límites que marca el intervalo de confianza de aceptabilidad de estas diferencias, por lo que se requiere que el intervalo de confianza del 90%, para la diferencia entre las medias de las dos formulaciones (AUC y Cmax), no sea ni superior ni inferior a  $\pm 20\%$  para el cociente entre los valores medios de los parámetros farmacocinéticos de las dos formulaciones, esto significa que esté comprendido entre 80 y 120% (Guía Técnica G-Biof 01, 2001). Dado que los valores de AUC y Cmax no suelen seguir una distribución normal (Laosa, O et al., 2009), se recomienda la transformación logarítmica de estos parámetros. Para los datos con transformación logarítmica, los límites del intervalo de confianza del 90% se sitúan en 80-125% para poder concluir bioequivalencia (Ver figura 3) (Guía Técnica G-Biof 01, 2001).

Figura 3. Etapa Bioanalítica Estadística del estudio de bioequivalencia in vivo



Curva concentración-tiempo con los parámetros relevantes a los estudios de bioequivalencia. Fuente: Govantes E. (2019)

### ¿Qué sucede cuando finaliza un estudio de bioequivalencia?

Una vez que finaliza un ensayo o estudio clínico, los investigadores recopilan y analizan los datos para dictaminar si el producto en estudio cumple con todos los parámetros establecidos, para determinar si es o no bioequivalente. El participante se mantendrá informado sobre los resultados del estudio, recibirá seguimiento médico, por tanto, estará mejor informado/a sobre su estado de salud, así mismo, conocerá los beneficios del medicamento que se investigó para la salud de la población (Clinical trials, 2003).

Para la industria farmacéutica, constituye una ventaja, porque de esta manera pueden competir y abastecer el mercado nacional y regional, además de garantizar que sus productos son similares al producto de referencia, son de calidad, seguros, eficaces y de esta manera abastecer a todos los servicios de salud públicos y privados.

Lo más importante es que tendrán la oportunidad de ayudar a la sociedad y a otras personas, contribuirán a la investigación médica para el desarrollo de nuevos tratamientos y la creación de guías clínicas, a un nivel de conocimiento más profundo de las enfermedades, y se propiciará el acceso a tratamientos a pacientes que carecen de otras alternativas seguras y eficaces.

### Conclusión

Los estudios de bioequivalencia son utilizados con el fin de asegurar que la calidad, la eficacia y seguridad de los medicamentos y son equivalentes al de su correspondiente fármaco de referencia, son necesarios para favorecer el desarrollo y la implementación de políticas de salud pública en nuestro país, y garantizar el abastecimiento, tanto en el sector público como privado.

La participación de la población es fundamental para realizar los estudios. Velar por sus derechos, garantizar que las Buenas Prácticas Clínicas se apliquen en la investigación, se cumplan con estándares éticos, técnicos y científicos es obligación del Gobierno a través de las normativas vigentes, dictadas por la Dirección Nacional de Medicamentos y su alcance aplica a las partes interesadas en el desarrollo e investigación de medicamentos.

Realizar estudios de bioequivalencia en El Salvador trae consigo un salto al desarrollo científico para el país y para la industria nacional, ya que estas competencias nos posicionarán como referentes a nivel regional y centroamericano.

### Bibliografía:

1. De, M., & Pública, S. (s/f). REQUERIMIENTOS PARA ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD Y BIOEQUIVALENCIA. Cecmed.cu. Recuperado el 11 de abril de 2023, de [https://www.cecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/Reglamentacion/reg.18-07\\_requerimientos\\_para\\_el\\_estudio\\_de\\_biodisponibilidad\\_y\\_bioequivalencia.pdf](https://www.cecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/Reglamentacion/reg.18-07_requerimientos_para_el_estudio_de_biodisponibilidad_y_bioequivalencia.pdf)
2. El acceso a los medicamentos de alto costo en las Américas: contexto, desafíos y perspectivas. (2009). Organización Panamericana de la Salud. <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2009/Acceso-alto-costo-Inf-Tec-1-Oct-5-2009.pdf>
3. Garcia Arieta, A., Hernández García, C., & Avendaño Solá, C. (Eds.). (2010). Regulación de los medicamentos genéricos: evidencias y mitos (Vol. 34, Número 3). Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud. <https://www.aemps.gob.es/publicaciones/articulo/docs/GarciaArietaRevTerapVol34N32010.pdf>

4. GUIA TÉCNICA G-BIOF 01. Estudios de Biodisponibilidad Comparativa con Producto de Referencia (R) para Establecer Equivalencia Terapéutica. (s/f). INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE. Recuperado el 19 de abril de 2023, de [https://www.ispch.cl/sites/default/files/GUIA%20T%C3%89CNICA%20G-BIOF%2001\\_1.pdf](https://www.ispch.cl/sites/default/files/GUIA%20T%C3%89CNICA%20G-BIOF%2001_1.pdf)
5. Laosa, O., Guerra, P., López-Durán, J. L., Mosquera, B., & Frías, J. (2009). ESTUDIOS DE BIOEQUIVALENCIA: LA NECESIDAD DE ESTABLECER LA FIABILIDAD DE LOS MEDICAMENTOS GENÉRICOS. Org.pe. <http://www.scielo.org.pe/pdf/rins/v26n4/a19v26n4>
6. Learn about clinical studies. (s/f). Clinicaltrials.gov. Recuperado el 11 de abril de 2023, de <https://clinicaltrials.gov/ct2/about-studies/learn>
7. Ley de Medicamentos de El Salvador. (s/f). ASAMBLEA LEGISLATIVA -REPUBLICA DE EL SALVADOR. Recuperado el 19 de marzo de 2023, de <http://cssp.gob.sv/wp-content/uploads/2016/05/Ley-de-Medicamentos.pdf>
8. REGLAMENTO TÉCNICO SALVADOREÑO 11.02.01:22 PRODUCTOS FARMACÉUTICOS. MEDICAMENTOS DE USO HUMANO. BIOEQUIVALENCIA Y BIODISPONIBILIDAD. (s/f). ASAMBLEA LEGISLATIVA -REPUBLICA DE EL SALVADOR. Recuperado el 30 de marzo de 2023, de [https://osartec.gob.sv/wp-content/plugins/download-manager/viewer/viewer.php?dl=https://osartec.gob.sv/wp-content/uploads/download-manager-files/\(56\)%20D%20O%20RTS%2011.02.01\\_22%20PRODUCTOS%20FARMAC%C3%89UTICOS%20MEDICAMENTOS%20DE%20USO%20HUMANO%20BIOEQUIVALENCIA%20Y%20BIODISPONIBILIDAD.pdf](https://osartec.gob.sv/wp-content/plugins/download-manager/viewer/viewer.php?dl=https://osartec.gob.sv/wp-content/uploads/download-manager-files/(56)%20D%20O%20RTS%2011.02.01_22%20PRODUCTOS%20FARMAC%C3%89UTICOS%20MEDICAMENTOS%20DE%20USO%20HUMANO%20BIOEQUIVALENCIA%20Y%20BIODISPONIBILIDAD.pdf)
9. Los estudios clínicos y las personas mayores. (s/f). National Institute on Aging. Recuperado el 11 de abril de 2023, de <https://www.nia.nih.gov/espanol/estudios-clinicos-personas-mayores>
10. ¿Qué son los ensayos y estudios clínicos? (2023, marzo 22). Instituto Nacional sobre el Envejecimiento. <https://www.nia.nih.gov/health/what-are-clinical-trials-and-studies>
11. Smith Marsh, D. E. (s/f). Bioequivalence and Interchangeability of Generic Drugs. MSD Manual Consumer Version. Recuperado el 11 de abril de 2023, de <https://www.msdmanuals.com/home/drugs/brand-name-and-generic-drugs/bioequivalence-and-interchangeability-of-generic-drugs>
12. Website, N. H. S. (2023, enero 3). Clinical trials. Nhs.uk. <https://www.nhs.uk/conditions/clinical-trials/What-are-Bioequivalence-Studies/> (s/f). McDougall Scientific. Recuperado el 20 de marzo de 2023, de <https://www.mcdougallscientific.com/what-are-bioequivalence-studies/>