

Bioequivalencia e intercambiabilidad de medicamentos de uso veterinario

DANIELA IRAGÜEN C.¹, M.V., PhD. (c), MARIO ACUÑA B.¹, M.V., ROSARIO TORO C.¹, CHERYL TELTING L.¹ y FRANCISCO RUBILAR B.¹

¹ Facultad de Ciencias Veterinarias y Pecuarias, Universidad de Chile.

ABSTRACT

BIOEQUIVALENCE AND SWITCHABILITY OF VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS

Bioavailability studies are intended to determine bioequivalence among different pharmaceutical formulations, often involving the original and a newly introduced one in the pharmaceutical market. They allow estimating whether the velocity and magnitude of the absorbed principle are similar. The fact that two or more formulations are bioequivalent ensures a pharmacokinetic behavior similarity, which implies their switchability, therefore allowing the practitioner to choose the use of one or another with no impact on therapy success. Several international studies have shown that not every generic commercial pharmaceutical formulation is bioequivalent to its corresponding original product. This situation has motivated several governments to establish bioequivalence study regulations, whose fulfillment is mandatory for any registry and commercialization approval requested by pharmaceutical laboratories. Up to date, concerns about bioequivalence in our country have only reached the field of human medicine and are lacking in veterinary medicine. Consequently, there is no official available bioequivalence and switchability information for already registered and commercially available veterinary medicinal products. The aim of this review is to illustrate the importance of bioequivalence among veterinary pharmaceutical formulations and international policies. An outlook of the present local situation is also presented.

Key words: Medicinal veterinary product, bioavailability, bioequivalence, switchability.

RESUMEN

Los estudios de biodisponibilidad están destinados a determinar la bioequivalencia entre formas farmacéuticas similares, generalmente entre una formulación nueva y la original o innovadora en el mercado farmacéutico. Permiten estimar si la velocidad y magnitud a la que el principio activo es absorbido es similar. Al ser dos o más formulaciones farmacéuticas bioequivalentes, son además

Fuente de Financiamiento: Fondo de Investigación en Veterinaria FIV N° 1201401.902.001 Facultad de Ciencias Veterinarias y Pecuarias, Universidad de Chile.
Av. Santa Rosa 11735, La Pintana, Santiago, Chile. Correo 2, Casilla 15, La Granja. Fono: 56-02-9785638. Fax: 56-02-9785613.

intercambiables, permitiendo al profesional utilizar indistintamente cualquiera de ellas sin afectar el éxito del tratamiento. Diversos estudios realizados a nivel internacional han demostrado que no todas las formulaciones farmacéuticas que son comercializadas como genéricas presentan dicha característica. Esta situación ha motivado a que los países establezcan normativas para realizar estudios de bioequivalencia, cuyo cumplimiento es de carácter obligatorio para que los laboratorios farmacéuticos soliciten el registro y la aprobación de comercialización de nuevas formulaciones farmacéuticas. A nivel nacional, la preocupación por la bioequivalencia entre medicamentos opera solamente en la medicina humana, donde actualmente hay regulaciones por parte del Ministerio de Salud que obligan a los laboratorios farmacéuticos a realizar estudios de bioequivalencia en unos pocos medicamentos. Por el contrario, en la medicina veterinaria no existe tal exigencia. En consecuencia, no hay información oficial que asegure la bioequivalencia y, por consiguiente, la intercambiabilidad de los medicamentos registrados para uso veterinario que son actualmente comercializados en el país. El objetivo de esta revisión es presentar la importancia de conocer la bioequivalencia entre formas farmacéuticas en la medicina veterinaria, las políticas actualmente vigentes y la situación nacional en la medicina veterinaria.

Palabras clave: Medicamento veterinario, biodisponibilidad, bioequivalencia, intercambiabilidad de medicamentos.

INTRODUCCIÓN

Un medicamento veterinario corresponde a toda sustancia o combinación de sustancias que se presente como poseedora de propiedades curativas o preventivas con respecto a las enfermedades animales. Se consideran también medicamentos veterinarios todas las sustancias composiciones que puedan administrarse al animal con el fin de establecer un diagnóstico médico o de restablecer, corregir o modificar las funciones fisiológicas del animal (Europa, 2001).

Un medicamento está compuesto por principios activos y excipientes. Un principio activo corresponde a la sustancia o mezcla de ellas dotadas de efecto farmacológico específico, o bien, que sin poseer actividad farmacológica, al ser administrada al organismo adquieren dicha propiedad. Los excipientes corresponden a cualquier materia prima utilizada en la manufactura de los medicamentos. Comúnmente, los medicamentos se expenden como formas farmacéuticas (FF), correspondiendo éstas al estado físico o forma en la cual se presenta un medicamento para facilitar su fraccionamiento, dosificación o empleo (Chile. Ministerio de Agricultura, 2005).

El rol que cumplen los excipientes en la FF, entre otros, es determinar el comportamiento farmacocinético del principio activo en términos de absorción, es decir, puede determinar el grado de disolución del principio activo desde la FF (La-

nusse y col., 1997; Lifschitz y col., 1999b; McKellar y Gokbulut, 2000; González col., 2009), entre otras consecuencias. Si el excipiente no permite la liberación del principio activo, éste verá su efecto terapéutico limitado o incluso anulado, haciendo la terapia inefectiva, perpetuando el cuadro clínico e incluso agravándolo. Por el contrario, es posible que la liberación del principio activo sea más rápida que la esperada, existiendo el riesgo que su concentración en plasma sea superior al rango terapéutico (Toutain y Bousquet-Melou, 2004), causando intoxicaciones con un curso clínico aún más complicado que la patología original.

Biodisponibilidad y Bioequivalencia

La biodisponibilidad (BD) de un fármaco corresponde a la velocidad y cantidad total (extensión) del principio activo que llega a la circulación general y, por lo tanto, al receptor a partir de la FF administrada (CPMP, 2001). La información de los estudios de BD para un determinado principio activo entrega una estimación de la fracción de la dosis administrada que alcanza la circulación sistémica al compararla con otras formas de administración del mismo principio activo. Provee información farmacocinética relacionada con la distribución, eliminación, efectos de los nutrientes en la absorción de la droga y el

tipo de cinética que tiene el fármaco, pudiendo ser ésta saturable o no (US-FDA, 2003). En estos estudios, la fisiología del animal (edad, sexo, ingesta de alimento) y las posibles patologías (sistemas afectados, severidad) toman importancia al ser factores que pueden afectar la BD de una droga.

Se entiende por bioequivalencia (BE) a la ausencia de diferencias estadísticamente significativas en la velocidad y magnitud a la que la molécula activa (principio activo) contenida en formas farmacéuticas similares ya sean éstas equivalentes farmacéuticos o en alternativas farmacéuticas, se encuentra disponible en el sitio de acción una vez administradas en el mismo sujeto a la misma dosis bajo condiciones similares en un estudio apropiadamente diseñado para ello (US-FDA, 2003). Cabe destacar en esta definición 2 conceptos: los equivalentes farmacéuticos corresponden a aquellas FF que contienen la misma cantidad de molécula activa, en la misma vía de dosificación que un estándar, las que no necesariamente son bioequivalentes ya que pueden contener excipientes diferentes. Las alternativas farmacéuticas, contienen el mismo principio activo, pero el fármaco puede ser diferente (sal, éster) o la dosis contenida en el medicamento es diferente (CPMP, 2001). Un estudio de BE tiene por objetivo establecer la equivalencia terapéutica de dos o más FF o entre dos vías de administración.

El producto de referencia o estándar es el medicamento innovador u original, al ser el primero que alcanzó el mercado luego del registro otorgado por la autoridad sanitaria correspondiente, sobre la base de estudios preclínicos y clínicos, farmacocinéticos, farmacodinámicos, de toxicidad, entre otros, que demostraron las tres características antes mencionadas. Un producto genérico corresponde a la formulación de un producto farmacéutico distinta a la del innovador, con el mismo principio activo y que puede comercializarse a menor precio, pero debe demostrar que la velocidad y magnitud a la que se absorbe, es similar a la del producto de referencia (Bavestrello, 2003).

La BE entre medicamentos se determina mediante estudios de biodisponibilidad (BD). Los estudios de BE o BD relativa corresponden a una medida comparativa de la calidad de una FF entre un producto nuevo con el estándar, en términos de la velocidad y la cantidad de principio

activo que entrega (Gaete col., 2003), siendo su objetivo final establecer la equivalencia terapéutica entre diferentes FF asegurando entonces su intercambiabilidad (Midha col., 1998; Toutain y Bousquet Melou, 2004). Dos o más formas farmacéuticas son intercambiables cuando demuestran BE y cumplen con los mismos estándares de calidad, eficacia y seguridad que el producto de referencia (Chile. Ministerio de Salud, 2005b), siendo posible realizar el cambio entre medicamentos genéricos o entre genéricos y el innovador.

Crterios para determinar bioequivalencia entre formas farmacéuticas

La “Food and Drug Administration” de los Estados Unidos de América (US-FDA) recomienda que para considerar bioequivalentes a dos productos farmacéuticos, éstos deben poseer la misma concentración de principio activo y la misma formulación (comprimidos, jarabe, cápsulas, suspensión, etc.). Sin embargo, más importante aún es que los parámetros farmacocinéticos concentración máxima ($C_{m\acute{a}x}$) y área bajo la curva (ABC) obtenidos con ambos productos y expresados en forma logarítmica deben ser similares (US-FDA, 2003).

Cuando dos productos farmacéuticos tienen una BD comparable reflejada por una ABC y $C_{m\acute{a}x}$, dentro de rangos muy definidos, se considera que ellos son bioequivalentes. De esto se deduce que son alternativas farmacéuticas intercambiables y bajo las recomendaciones de la comisión de expertos en medicamentos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la copia debe recibir el nombre de producto genérico (Arias, 1999).

Con respecto a los límites de aceptación, se señala que en los estudios para determinar BE después de administrar una dosis única se deben analizar los parámetros de ABC y $C_{m\acute{a}x}$. Los resultados obtenidos para los dos parámetros mencionados deben ubicarse en un rango de similitud con el innovador entre 80 y 125%, fijando un intervalo de confianza de 90% (CVMP, 2001).

En el caso de los productos con estrecho margen terapéutico puede ser necesario estrechar el intervalo de aceptación, al ser productos con riesgo de diferencias clínicamente relevantes en eficacia o seguridad entre FF aún cuando

los criterios convencionales de BE (intervalo de confianza de 90% para la proporción del producto de prueba/producto de referencia para ABC y $C_{\text{máx}}$ entre 80-125%) sean conocidos. En estos casos, generalmente se acepta un intervalo entre 90-111% (CVMP, 2001).

Normativas en bioequivalencia

En Europa, de acuerdo a lo indicado por el CVMP, los estudios de BE se exigen para los medicamentos veterinarios que contienen principios activos ya comercializados por otros laboratorios y que tengan o no la intención de ser comercializados como genéricos, así como también para medicamentos que quieren ser comercializados y que son administrados por una vía distinta al original (CVMP, 2001). En este último caso, se considera que dos vías de administración son BE cuando las concentraciones plasmáticas son similares.

Pese a lo anterior, la Unión Europea señala que existen algunas situaciones excepcionales en las cuales no es necesario demostrar bioequivalencia. Algunas de estas situaciones incluyen (1) medicamentos en solución para administración intravenosa que contiene la misma sustancia activa que en una solución intravenosa aprobada; (2) el medicamento será administrado por vía parenteral u oral y corresponde a una solución que contiene la misma sustancia activa y excipientes en la misma concentración que el medicamento previamente aprobado para la especie de destino; (3) FF idénticas; (4) medicamentos administrados por vía oral que no son absorbibles y (5) los anestésicos inhalatorios (CVMP, 2001).

La ejecución de los estudios de bioequivalencia también está regulada por el CVMP. Las recomendaciones entregadas por este organismo en las Guías para la Realización de Estudios de Bioequivalencia para Productos Veterinarios (CVMP, 2001) incluyen la selección del producto de referencia con el que se comparará el de estudio, los animales que deben ser utilizados, las dosis a estudiar, el tipo de muestra y los intervalos en los que éstas deben ser obtenidas, el diseño experimental y el análisis de los datos obtenidos.

En los Estados Unidos de América, la US-FDA regula los estudios de BD y BE que deben realizar los laboratorios que deseen incorporar

dichos estudios a las solicitudes de fármacos administrados por vía oral, ya sean éstas solicitudes para drogas nuevas con propósitos de investigación o drogas con el propósito de comercialización. En términos generales, la guía entrega, en términos generales, información relacionada con los estudios que se pueden realizar para demostrar BD y BE, como los estudios farmacocinéticos, farmacodinámicos, estudios clínicos comparativos y estudios *in vitro* (US-FDA, 2003). Además, señala los criterios que se deben adoptar para establecer una correcta comparación de los datos de BD para establecer correctamente la BE, los efectos que puede tener la presencia de alimento en la BD y/o BE y las consideraciones para estudiar drogas con prolongadas vidas de eliminación. Para fármacos que tienen estrecho margen de seguridad como teofilina, warfarina, digoxina entre otros, la US-FDA recomienda pruebas o controles adicionales que aseguren la calidad de los medicamentos que contienen dichos principios activos, con el objetivo de asegurar la intercambiabilidad entre los medicamentos con este tipo de principios activos.

Al analizar la situación en Chile en relación a la BE, el esfuerzo realizado por los organismos competentes evidencia la preocupación que merece esta característica en los medicamentos, al menos en la medicina humana. Las normas del Ministerio de Salud demuestran acciones secuenciales para lograr que la BE de los medicamentos sea una actividad obligatoria en el país. En el año 2005, mediante Resolución Exenta 726/05 (Chile. Ministerio de Salud, 2005a) se publicó la lista de 52 principios activos contenidos en productos farmacéuticos que deben establecer equivalencia terapéutica mediante estudios comparativos *in vivo* o *in vitro*, de los cuales 36 deben demostrar BE mediante estudios comparativos realizados *in vivo* (Chile. Ministerio de Salud, 2008b).

Siendo necesario entonces definir los procedimientos por los cuales se debía determinar la BE, en el año 2005 mediante Resolución Exenta 727/05 (Chile, Ministerio de Salud, 2005b) aprobó la norma que define los criterios destinados a establecer equivalencia terapéutica en productos farmacéuticos en Chile. Posteriormente, inició la exigencia de los estudios de BE, primero mediante la Resolución Exenta 3225 del 19 de mayo del 2008, en la que se estableció la fecha de vigencia para la exigencia de BE de productos farmacéu-

ticos que contienen en su formulación carbamazepina y clorfenamina maleato, estableciéndose el 2 de julio del 2008 la fecha a partir de la cual todos los productos farmacéuticos que soliciten registro y que contengan los principios activos antes mencionados, deberán presentar los protocolos de los estudios de BE respectivos (Chile. Ministerio de Salud, 2008a). De la misma manera, la Resolución Exenta 728 del 19 de febrero del 2009 publicada en el Diario Oficial de la República de Chile establece la fecha de vigencia para la exigencia de estudios de BE a productos farmacéuticos monodroga que contienen ciclosporina, diclofenaco (sódico y potásico), cloxacilina (sódica) y zidovudina, estableciéndose el 2 de abril del 2009 la fecha de inicio de exigencia de estudios de BE para los medicamentos que opten al registro y que contengan los principios activos recién mencionados (Chile. Ministerio de Salud, 2009).

En la medicina veterinaria no existe tal exigencia en relación a la bioequivalencia, agravándose esta situación con la amplia disponibilidad de productos farmacéuticos para un mismo principio activo. No hay estudios disponibles publicados que comparen el comportamiento farmacocinético de dos o más medicamentos veterinarios, por lo que no hay antecedentes disponibles que permitan al médico veterinario seleccionar entre una y otra FF presentes en el país tomando en cuenta la bioequivalencia. Por lo anterior, se desconocen las consecuencias de utilizar una u otra forma farmacéutica disponibles en el mercado al momento de instaurar una terapia.

El Servicio Agrícola y Ganadero proporciona un sistema de búsqueda en línea de medicamentos veterinarios que tienen registro para comercialización, al que se puede acceder desde la página web www.sag.gob.cl. El sistema de búsqueda informa de 13 FF de ivermectina oral para equinos, 34 de ivermectina (como principio activo único o asociado) parenteral para bovinos, 13 de fenbendazol para bovinos, 15 de enrofloxacin oral para caninos, 6 de amoxicilina sola o asociada con ácido clavulánico para caninos, entre muchos otros ejemplos (Chile. Servicio Agrícola y Ganadero, 2009). Respecto a lo anterior, cabe formular la interrogante siguiente: ¿estas formas farmacéuticas presentan un comportamiento farmacocinético similar entre ellas, o bien, en relación a un estándar y en consecuencia, se esperaría de ellas una similar eficacia clínica?. La

respuesta al menos daría cabida a la duda, ya que los antecedentes disponibles en la literatura nacional e internacional, no serían completamente satisfactorios.

Estudios de bioequivalencia en animales

Los estudios farmacocinéticos realizados en animales a nivel internacional fundamentan la importancia que la BE tiene al momento de seleccionar una FF. Lifschitz y col., (1999a) realizaron un estudio farmacocinético comparativo de dos formulaciones inyectables de ivermectina administradas por vía subcutánea en bovinos. Al analizar los parámetros farmacocinéticos área bajo la curva (ABC), tiempo en alcanzar la concentración máxima (tmáx), concentración máxima en plasma (Cmáx), vida media de eliminación (t_{1/2}) y tiempo medio de residencia (TMR) entre la formulación en estudio y la de referencia, éstos no presentaron variaciones superiores a las aceptadas para considerar a dos FF como bioequivalentes, siendo éstas -20% a +25% en relación a la de referencia (CVMP, 2001; USFDA, 2003). Por lo anterior, la FF estudiada pudo ser considerada bioequivalente e intercambiable. Lo contrario se evidenció en otro estudio realizado en el año 2004 por los mismos autores (Lifschitz y col., 2004) evaluando esta vez cuatro formulaciones de ivermectina administradas por vía subcutánea en terneros, considerando la FF de referencia Ivomec® del laboratorio Merial. Al analizar los mismos parámetros farmacocinéticos, los autores evidenciaron que las formulaciones de ivermectina que eran comercializadas como genéricas no cumplían dicha característica, al constatar importantes diferencias en los procesos de absorción entre las formulaciones.

Al evaluar la bioequivalencia en los antiparasitarios, diferencias en la biodisponibilidad sistémica y en la disposición de la droga en el organismo entre las FF puede afectar la eficacia y la persistencia de la actividad antiparasitaria en los fármacos endectocidas. La relación entre el tiempo de permanencia de las concentraciones del antiparasitario y la eficacia prolongada sobre los parásitos ya había sido estudiada con anterioridad por Goudie y col (1993) y Wicks y col (1993), quienes relacionaron las concentraciones plasmáticas con la actividad de ivermectina frente a *Cooperia oncophora*. Por otro lado, la efica-

cia más prolongada contra *Psoroptes ovis* en bovinos había sido demostrada utilizando una formulación oleosa de ivermectina 1% comparada con otras formulaciones de endectocidas (Brida y col., 2001; Rehbein y col., 2002), confirmando además el rol de los excipientes o vehículos en el comportamiento farmacocinético.

Los antimicrobianos son otro grupo de fármacos cuya BE ha sido estudiada en la medicina veterinaria. Enrofloxacino es uno de los antimicrobianos utilizados con mayor frecuencia en la práctica clínica. Sumano y col (2001a) compararon tres FF de enrofloxacino con la de referencia proveniente del laboratorio Bayer, en aves, constatando que ninguna de ellas podía considerarse bioequivalente con el fármaco de referencia.

El mismo año, Sumano y col (2001b) evaluaron la BE en nueve FF de enrofloxacino disponibles en el comercio para bovinos. Los resultados obtenidos indicaron que sólo una FF presentó una C_{max} similar a la fórmula de referencia, mientras que el ABC de la concentración sérica de enrofloxacino y sus metabolitos fueron diferentes en todas las FF estudiadas. El t_{max} y la vida media de eliminación ($t_{1/2}$) de las nueve FF consideradas genéricas presentaron diferencias significativas en comparación con la FF de referencia.

El Korchi y col (2001), evidenciaron la BE en dos FF comerciales de oxtetraciclina de larga acción en cerdos. Lo contrario fue lo señalado por Chong y col (2002) al evaluar otras dos FF del mismo antimicrobiano en conejos.

La existencia de FF no bioequivalentes para los principios activos analizados en los párrafos anteriores puede tener consecuencias para los animales, los sistemas productivos y los consumidores. Si bien es cierto, la mayoría de los antimicrobianos y antiparasitarios tienen un amplio margen de seguridad, la administración de FF no bioequivalentes puede determinar que las concentraciones plasmáticas sean menores que las necesarias para lograr un tratamiento eficiente. El empleo de antiparasitarios en dosis menores a las terapéuticamente efectivas seleccionaría rápidamente los parásitos resistentes. También se ha sugerido la supervivencia de heterocigotos y homocigotos resistentes, contribuyendo al establecimiento de una mayor población resistente en las siguientes generaciones de parásitos, lo que aún no ha sido demostrado. Por el contrario, existe también la posibilidad que los excipientes

presentes en la FF permita la liberación temprana del principio activo, alcanzando concentraciones más elevadas que el producto de referencia. En estos casos, las reacciones de toxicidad pueden ser poco frecuente, pero aún así es una situación que debe evitarse (Eddi y col., 2002).

Los sistemas productivos pueden verse afectados ya que la utilización de fármacos ineficientes obligará a realizar nuevos tratamientos, con los costos que ello significa en términos monetarios. Por otro lado, los animales afectados por bacterias resistentes perpetúan la enfermedad, siendo necesario aplicar nuevos tratamientos. Adicionalmente, las FF no bioequivalentes pueden presentar diferencias además en los procesos farmacocinéticos que dan cuenta de la eliminación del fármaco, constituyendo entonces un riesgo para los consumidores al estar expuestos a alimentos que podrían contener residuos de medicamentos. En este caso, además de considerar la BE como una característica clave para determinar la intercambiabilidad de medicamentos, también debe insistirse en que los períodos de resguardo deben ser determinados para cada formulación disponible en el mercado en cada una de las especies de destino que tenga el medicamento.

CONCLUSIÓN

Dentro de los muchos factores que determinan el éxito de una terapia, los antecedentes presentados evidencian la importancia que tiene contar con la información que señale la BE entre las formas farmacéuticas similares de un principio activo disponibles en el mercado. Sin embargo, se debe reconocer que generar esta información no es una tarea simple. La exigencia de la BE debe nacer de organismos gubernamentales, lo que implica la dictación de normas o decretos que obliguen a los laboratorios farmacéuticos a realizar los estudios de BE para solicitar el registro de las nuevas formulaciones y faculte a los organismos que otorgan el registro de exigirlos. De la misma manera, las normativas deben también regular el correcto diseño de los estudios a realizar, las consideraciones éticas al utilizar animales experimentales, tanto en número como en los procedimientos a los que son sometidos, los laboratorios en los que se analizarían las muestras obtenidas, los criterios necesarios para un

correcto análisis de datos que permita obtener conclusiones apropiadas para determinar la BE entre medicamentos.

Puede parecer muy ambicioso esperar que estas nuevas exigencias fueran efectivas para todos los medicamentos de uso veterinario. Al igual que en la medicina humana, éstas podrían iniciarse cubriendo un espectro reducido de fármacos que incluya, por ejemplo, algunos antimicrobianos para evitar el desarrollo de resistencia bacteriana, o incluir fármacos a los que se les reconoce un estrecho margen de seguridad para evitar cuadros de toxicidad o ineficacia terapéutica. En ambos casos, la bioinequivalencia terapéutica tiene consecuencias graves para los pacientes.

REFERENCIAS

- 1.- ARIAS T. 1999. OPS/Glosario de Medicamentos: desarrollo, evaluación y uso. 1: 1-225.
- 2.- BAVESTRELLO L. 2003. Bioequivalencia: ¿Debemos exigirla? Rev Chil Infect 20 (Supl 1): 38-40.
- 3.- BRIDA A, CARVALHO L, CRAMER L, BARRICK R. 2001. Efficacy of a long formulation of ivermectin against *Psoroptes ovis* (Hering 1838) on cattle. Vet Parasitol 97: 277-283.
- 4.- CHILE. MINISTERIO DE AGRICULTURA. 2005. Reglamento de Productos Farmacéuticos de uso Exclusivamente Veterinario. 37 p.
- 5.- CHILE. MINISTERIO DE SALUD. 2005a. Resolución Exenta N° 726/05. Listas de principios activos contenidos en productos farmacéuticos que deben establecer equivalencia terapéutica mediante estudios *in vivo* o *in vitro*. 5 p.
- 6.- CHILE. MINISTERIO DE SALUD. 2005b. Resolución Exenta N° 727/05. Aprueba norma que define los criterios destinados a establecer equivalencia terapéutica en productos farmacéuticos en Chile. 53 p.
- 7.- CHILE. MINISTERIO DE SALUD. 2008a. Instituto de Salud Pública. Resolución Exenta 3225 del 19 de mayo del 2008. Establece fecha de vigencia para la exigencia de estudios de bioequivalencia de productos farmacéuticos monodroga que contienen clorfenamina maleato y carbamazepina. 2 p.
- 8.- CHILE. MINISTERIO DE SALUD. 2008b. Resolución Exenta N° 934. Modifica Resolución 726/05, que determina las listas de principios activos contenidos en productos farmacéuticos que deben establecer equivalencia terapéutica mediante estudios "*in vivo*" o "*in vitro*". 3 p.
- 9.- CHILE. MINISTERIO DE SALUD. 2009. Resolución Exenta N° 728. Establece fecha de vigencia para la exigencia de estudios de bioequivalencia a productos farmacéuticos monodroga que contienen ciclosporina, diclofenaco (sódico y potásico), cloxacilina (sódica) y zidovudina. 3 p.
- 10.- CHILE. SERVICIO AGRÍCOLA Y GANADERO. 2009. Sistema en línea de búsqueda de medicamentos veterinarios autorizados por el SAG. [en línea]. http://laima.sag.cl/AppSag/public/medicamentos/medicamentos_B.jsp. [consulta: 30-03-2009].
- 11.- CHONG W, KIM Y, KIM S, HANS, RYU P. 2002. Lack of bioequivalence of two oxytetracycline formulations in the rabbit. J Vet Sci 3: 25-30.
- 12.- CPMP. Committee for Proprietary Medicinal Products. 2001. Note for Guidance on the Investigation of Bioavailability and Bioequivalence. CPMP/EWP/QWP/1401/98. 18 p.
- 13.- CVMP. Committee for Veterinary Medicinal Products. 2001. Guidelines for the conduct of bioequivalence studies for veterinary medicinal products. EMEA/CVMP/016/00-corr-FINAL. 11 p.
- 14.- EDDI C, CARACONSTANTOLOGO J, ENTRO-CASSO C, PEÑA M. Uso racional de antiparasitarios. Manejo de resistencia. Sección II. In: Farmacología y Terapéutica Veterinaria. Botana, L.M., Landoni, F., Martín-Jiménez, T. (eds). McGraw-Hill Interamericana. Madrid, España. 559-570.
- 15.- EL KORCHI G, PRATS C, ARBOIX M, PÉREZ B. 2001. Disposition of oxytetracycline in pigs after i.m. administration of two long-acting formulations. J Vet Pharmacol Therap 24: 247-250.
- 16.- EUROPA. 2001. DIRECTIVA 2001/82/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 6 de noviembre de 2001 por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos veterinarios. Diario Oficial de las Comunidades Europeas. 66 p.
- 17.- GAETE L, SOLÍS J, VENEGAS P, CARRILLO M, SCHATLOFF O, SAAVEDRA I. 2003. Estudio de biodisponibilidad comparativa de dos formulaciones de risperidona existentes en el mercado chileno. Rev Med Chile 131: 527-534.
- 18.- GONZÁLEZ A, SAHAGÚN AM, DIEZ MJ, FERNÁNDEZ N, SIERRA M, GARCÍA J. 2009. The pharmacokinetics and metabolism of ivermectin in domestic animal species. Vet J 179: 25-37.
- 19.- GOUDIE A, EVANS N, GRATION K, BISHOP B, GIBSON S, HOLDOM K, KAYE B, WICKS S, LEWIS D, WEATHERLY A, BRUCE C, HERBERT A, SEYMOUR D. 1993. Doramectin, a potent novel endectocide. Vet Parasitol 49: 5-15.
- 20.- LANUSSE C, LIFSCHITZ A, VIRKEL A, ÁLVAREZ L, SÁNCHEZ S, SUTRA JF, GALTIER P, ALVINERIE M. 1997. Comparative plasma disposition kinetics of ivermectin, moxidectin and doramectin in cattle. J Vet Pharmacol Therap 20: 91-99.
- 21.- LIFSCHITZ A, PIS A, ÁLVAREZ L, VIRKEL G, SÁNCHEZ S, SALLOWITZ J, KUJANEK R, LANUSSE C. 1999a. Bioequivalence of ivermectin formulations in pigs and cattle. J Vet Pharmacol Therap. 22: 27-34.
- 22.- LIFSCHITZ A, VIRKEL G, PIS A, IMPERIALE F, SÁNCHEZ S, ÁLVAREZ L, KUJANEK R, LANUSSE C. 1999b. Ivermectin disposition kinetics after subcutaneous and intramuscular administration of an oil-based formulation to cattle. Vet Parasitol 86: 203-21.
- 23.- LIFSCHITZ A, SALLOWITZ J, IMPERIALE F, PIS A, JAUREGUI LORDA J, LANUSSE C. 2004.

- Pharmacokinetic evaluation of four ivermectin generic formulations in calves. *Vet Parasitol* 119: 247-257.
- 24.- MCKELLAR QA, GOKBULUT C. 2000. Recent development on antihelmintic therapy for horses. *J Vet Pharmacol Ther* 23 (Suppl 1): 5.
- 25.- MIDHA K, RAWSON M, HUBBARD J. 1998. Bioequivalence: Switchability and scaling. *European J Pharm Sci* 6: 87-91.
- 26.- REHBEIN S, VISSER M, WINTER R, MACIEL A. 2002. Efficacy of a new long acting formulation of ivermectin and other injectable avermectins against induced *Psoroptes ovis* infestation in cattle. *Parasitol Res* 88: 1061-1065.
- 27.- SUMANO L, GUTIÉRREZ O, ZAMORA M. 2001a. Bioequivalence of four preparations of enrofloxacin in poultry. *J Vet Pharmacol Therap* 24: 309-313.
- 28.- SUMANO L, OCAMPO C, GUTIÉRREZ O. 2001b. Non-bioequivalence of various trademarks of enrofloxacin and Baytril in cows. *Dtsch Tierarztl Wochenschr* 108: 311-314.
- 29.- TOUTAIN PL, BOUSQUET-MÉLOU A. 2004. Bioavailability and its assessment. *J Vet Pharmacol Therap* 27: 455-466.
- 30.- US-FDA. Food and Drug Administration. 2003. Guidance for Industry. Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products - General Considerations. U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 23 p.
- 31.- WICKS S, KAYE B, WEATHERLY A, LEWIS D, DAVISON E, GIBSON S, SMITH D. 1993. Effect of formulation on the pharmacokinetics and efficacy of doramectin. *Vet. Pharmacol.* 49: 17-26.