

**EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA,
BIOEQUIVALÊNCIA,
EQUIVALÊNCIA TERAPÊUTICA E
INTERCAMBIABILIDADE
DE MEDICAMENTOS**



Profa. Associada Sílvia Storpirtis

**Faculdade de Ciências Farmacêuticas
da Universidade de São Paulo (USP)**



CONTEÚDO DA APRESENTAÇÃO

- **Equivalência Terapêutica e Intercambiabilidade nos Estados Unidos (FDA)**
- **Equivalentes Farmacêuticos**
- **Alternativas Farmacêuticas**
- **Equivalência Terapêutica no Canadá**
- *Visão da Agência Europeia (EMA)*
- *Visão da OMS – OPS*
- **Equivalência Farmacêutica no Brasil**





**EQUIVALÊNCIA TERAPÊUTICA
E INTERCAMBIABILIDADE**

1.977 - Bioequivalência - requisito legal:

**"Code of Federal Regulations - CFR - Title 21 -
Section 505(j) - Part 320 - Bioavailability and
Bioequivalence Requirements"**

1.984 - Hatch-Waxman Amendment Act - ANDA

➡ **Estudos de Biodisponibilidade Relativa
empregando o Critério de Bioequivalência**

MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA <i>(Inovador)</i> <i>(Síntese/Purificação/Caracterização)</i> ↓ Ensaios Pré-Clínicos ↓ Ensaios Clínicos ↓  • Farmacocinética • Eficácia Clínica • Efeitos adversos ↓ POSOLOGIA PARA DETERMINADA • INDICAÇÃO TERAPÊUTICA IND = Investigational New Drug Application NDA = New Drug Application	MEDICAMENTO GENÉRICO ↓ ENSAIOS CLÍNICOS E PRÉ-CLÍNICOS - NÃO REQUERIDOS ↓ DESENVOLVIMENTO FARMACOTÉCNICO • mesmo fármaco • mesma dosagem • mesma forma farmacêutica MESMA POSOLOGIA E INDICAÇÃO TERAPÊUTICA ANDA = Abbreviated New Drug Application
BIODISPONIBILIDADE ABSOLUTA	BD RELATIVA - BIOEQUIVALÊNCIA
Importante: com a possibilidade de registro com a bioequivalência, os preços dos medicamentos caem dramaticamente.	


EQUIVALÊNCIA TERAPÊUTICA E INTERCAMBIABILIDADE

• **Medicamentos Genéricos Aprovados nos EUA:**

Empresa deve comprovar que o medicamento é Equivalente Farmacêutico e Bioequivalente em relação a seu respectivo medicamento de referência (inovador).

↓

Medicamento é considerado terapeuticamente equivalente e, portanto, intercambiável com o medicamento de referência.


EQUIVALÊNCIA TERAPÊUTICA E INTERCAMBIABILIDADE

Center for Drug Evaluation and Research (CDER – FDA) - relação dos produtos aprovados pela avaliação da Equivalência Terapêutica ("Orange Book "):

Informar prescritores, farmacêuticos, agências reguladoras e a população sobre os medicamentos do mercado americano.

Início em 1979 - colaborar com a substituição entre medicamentos e a redução de gastos com medicamentos.

Orange Book: Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations

Current through February 2010**

**

drugs, the Electronic Orange Book is updated daily as new generic approvals occur. Refer to [FAQ](#) for additional information.

The products in this list have been approved under section 505 of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act.

Drug questions email:

druginfo@fda.hhs.gov

U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration
Center for Drug Evaluation and Research
Office of Pharmaceutical Science
Office of Generic Drugs

Publications

FAQ

• [Search by Active Ingredient](#) • [Search by Applicant Holder](#)

• [Search by Proprietary Name](#) • [Search by Application Number](#)

• [Search by Patent](#)

A Drug products that FDA considers to be therapeutically equivalent to other pharmaceutically equivalent products, i.e., drug products for which:

- (1) there are no known or suspected bioequivalence problems. These are designated AA, AN, AO, AP, or AT, depending on the dosage form; or
- (2) actual or potential bioequivalence problems have been resolved with adequate *in vivo* and/or *in vitro* evidence supporting bioequivalence. These are designated AB.

B Drug products that FDA at this time, considers NOT to be therapeutically equivalent to other pharmaceutically equivalent products, i.e.,

drug products for which actual or potential bioequivalence problems have not been resolved by adequate evidence of bioequivalence. Often the problem is with specific dosage forms rather than with the active ingredients. These are designated BC, BD, BE, BN, BP, BR, BS, BT, BX, or B*.

TERMOS RELACIONADOS A EQUIVALÊNCIA TERAPÊUTICA (CDER/FDA)

- EQUIVALENTES FARMACÊUTICOS
- ALTERNATIVAS FARMACÊUTICAS
- EQUIVALENTES TERAPÊUTICOS
- BIODISPONIBILIDADE
- MEDICAMENTOS BIOEQUIVALENTES



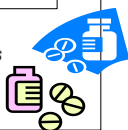
EQUIVALENTES FARMACÊUTICOS

Dois medicamentos são considerados equivalentes farmacêuticos quando contêm o mesmo fármaco (mesma natureza química), na mesma concentração e forma farmacêutica.



Devem cumprir com as mesmas especificações *in vitro*

Segundo a FDA, podem ser diferentes em relação à forma, mecanismo de liberação, excipientes, por exemplo.



EQUIVALENTES FARMACÊUTICOS**BRASIL – CASO DA CICLOSPORINA :**

- Referência – cápsula gelatinosa
- Genérico – cápsula gelatinosa mole



Mesma forma farmacêutica

ALTERNATIVAS FARMACÊUTICAS

Dois medicamentos são considerados Alternativas Farmacêuticas quando :

- Contém diferentes sais ou ésteres,
- Diferentes complexos da mesma molécula terapeuticamente ativa,
- Apresentam doses ou formas farmacêuticas distintas.



ALTERNATIVAS FARMACÊUTICAS



EUA e Brasil, por exemplo:
Alternativa Farmacêutica
não pode ter registro como
genérico.

Canadá e Europa aceitam: comprimidos e
cápsulas bioequivalentes para registro como
genéricos.

EQUIVALENTES TERAPÊUTICOS (FDA-USA)

Dois medicamentos são considerados
Equivalentes Terapêuticos quando há
comprovação da Equivalência
Farmacêutica e da Bioequivalência.

Devem cumprir com os requisitos de:

- **Eficácia e Segurança**
- **Equivalência Farmacêutica**
- **Qualidade**
- **Bioequivalência**
- **Boas Práticas de Manufatura**



EQUIVALENTES TERAPÊUTICOS (FDA-USA)

- **Quando dois medicamentos são**
considerados Equivalentes Terapêuticos
eles também são considerados
Intercambiáveis !!!
- **É a base para a substituição do**
medicamento de referência pelo
medicamento genérico correspondente.

A Equivalência Terapêutica significa:

- **Mesma Eficácia Clínica**
- **Mesma Segurança**
- **Mesmo potencial para gerar efeitos**
adversos

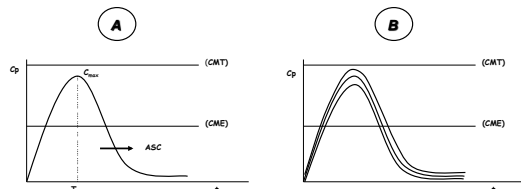
INTERCAMBIABILIDADE (FDA-USA) 			
EF	+	BE	= ET
EF = Equivalência Farmacêutica (in vitro) BE = Bioequivalência (in vivo) ET = Equivalência Terapêutica (mesma eficácia clínica, segurança e probabilidade de gerar efeitos adversos)			
Bioequivalência é o teste indireto da Eficácia Clínica e Segurança do medicamento genérico			

BIODISPONIBILIDADE E BIOEQUIVALÊNCIA

BIODISPONIBILIDADE: VELOCIDADE E EXTENSÃO DA ABSORÇÃO DE UM FÁRMACO A PARTIR DA FORMA FARMACÊUTICA. BASEIA-SE NOS PARÂMETROS FARMACOCINÉTICOS DA ABSORÇÃO (ÁREA SOB A CURVA - ASC e C_{max}).

BIOEQUIVALÊNCIA: CRITÉRIO EMPREGADO PARA ACEITAR QUE DOIS MEDICAMENTOS APRESENTAM BIODISPONIBILIDADE COMPARÁVEL.

BIOEQUIVALÊNCIA E EQUIVALÊNCIA TERAPÊUTICA



A - INOVADOR - Relação: Eficácia, Segurança e Biodisponibilidade

B - GENÉRICO x INOVADOR - Bioequivalência e Equivalência Terapêutica

IMPORTANTE !!!

Para medicamentos isentos do ensaio de Bioequivalência*, a Equivalência Farmacêutica (in vitro) e as Boas Práticas de Manufatura garantem a Equivalência Terapêutica e, portanto, a Intercambiabilidade entre o produto teste e seu respectivo medicamento de referência.

* Por exemplo: soluções aquosas injetáveis (IV, IM), soluções orais e nasais, gases, etc.



O marco teórico sobre a Bioequivalência tem evidências suficientes para sustentar a tese da Equivalência Terapêutica e da Intercambiabilidade ?



REVISÕES SOBRE ESTUDOS DE BIOEQUIVALÊNCIA PARA MEDICAMENTOS GENÉRICOS (FDA-USA)

- JAMA, v. 282, n. 21, p.1995:
127 estudos de BE – Diferenças observadas entre os dados (Referência e Genérico):

ASC(0-t) → +/- 3,47% (D. E. 2,84)
ASC(0-inf) → +/- 3,25% (D. E. 2,97)
Cmax → +/- 4,29% (D. E. 3,72)



Confirmação de dados obtidos em outra revisão para 224 estudos (1984-1987)
diferença em ASC +/- 3,5%



REVISÕES SOBRE ESTUDOS DE BIOEQUIVALÊNCIA PARA MEDICAMENTOS GENÉRICOS (FDA-USA)

- *Ann Pharmacother.* 2009 Oct; 43 (10): 1583-97
Comparing generic and innovator drugs: a review of 12 years of bioequivalence data from the United States Food and Drug Administration
Davitt BM, Nwakama PE, Buehler GJ, Conner DP, Haidar SH, Patel DT, Yang Y, Yu LX, Woodcock J.

1996 – 2007 : 2070 estudos de BE (FF orais) n = 12 a 170

Diferenças: ASC(0-t) → +/- 3,56% (em 98% diferença menor que 10%)
Cmax → +/- 4,35%

 O critério para concluir sobre a Equivalência Terapêutica entre G e R é adequado



EQUIVALÊNCIA TERAPÊUTICA HEALTH CANADA

Equivalência Terapêutica: quando um medicamento contém a mesma quantidade do mesmo fármaco na mesma forma farmacêutica em relação a outro (referência) e é administrado aos mesmos sujeitos na mesma dose, a eficácia e toxicidade (potencial) serão essencialmente as mesmas.

GUIDANCE FOR INDUSTRY
Conduct and Analysis of Bioavailability and Bioequivalence Studies - Part A: Oral Dosage Formulations Used for Systemic Effects
1.992.

EMA (CPMP/EWP/QWP/1401/98)

- Um medicamento é terapêuticamente equivalente a outro se contém o mesmo fármaco ou parte ativa ("therapeutic moiety") e, clinicamente, demonstra a mesma eficácia e segurança em relação ao produto de segurança e eficácia comprovados.
- Na prática, a comprovação da Bioequivalência é - em geral - o método mais apropriado para estabelecer a Equivalência Terapêutica.



VISÃO DA OMS – OPS
“Consulta de Expertos en BE - Caracas 1.999”

9 Consulta de Expertos en Bioequivalencia de Productos Farmacéuticos
Caracas, Venezuela, 13-15 de Enero de 1999
Informe final

Article No. 10000

Programa de Medicamentos Esenciales y Tecnología (HSE)
División de Desarrollo de Sistemas y Servicios de Salud (HSP)

Organización Panamericana de la Salud
Organización Mundial de la Salud

ANEXO B:

LISTAS DE PRINCIPIOS ACTIVOS Y DE FORMAS FARMACEUTICAS CON PROBLEMAS POTENCIALES DE BIOEQUIVALENCIA ACTUALMENTE EN ESTUDIO O PROPUESTAS DURANTE LA REUNION

[illegible]

4. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

- 1) Garantizar que los medicamentos bioequivalentes genéricos cumplan, como todos los medicamentos, con las normas de eficacia, seguridad y calidad. Se recomienda la creación de un grupo de trabajo de la Región para discutir recomendaciones y guías para uso de las agencias de control de la Región de las Américas y para organizar programas de intercambio y de entrenamiento de personal en el área de registro y evaluación de medicamentos genéricos.
- 2) Las autoridades sanitarias deberán promulgar criterios, normas o guías sobre las que se base la selección de metodologías in vivo o in vitro que permitan determinar la bioequivalencia de los productos farmacéuticos. En el anexo A se agrega una propuesta de criterios y un listado de procedimientos de ensayos de bioequivalencia. Se deberán tomar en cuenta las experiencias ya realizadas o en marcha en la Región, así como las guías y recomendaciones de la OMS y de agencias de control como la FDA, la EMEA, etc.
- 3) La evaluación para la entrada al mercado de los medicamentos genéricos deberá basarse en evaluaciones realizadas por la agencia de control que aseguren la bioequivalencia de los mismos en relación a los productos de referencia en el país. Cuando los países no tengan normas para implementar la norma de forma completa, se recomienda que lo hagan gradualmente.

- 4) Tanto los productos existentes en el mercado como a los que se les solicite su ingreso al mismo, y que representen un alto riesgo sanitario, deben cumplir con estudios de bioequivalencia in vivo en plazo preestablecido por la autoridad sanitaria (ver en el anexo B las listas propuestas de principios activos y/o formulaciones Farmacéuticas).
- 5) La aprobación de nuevos medicamentos genéricos que no estén incluidos en la lista de medicamentos de alto riesgo sanitario que elabora cada país, deberá realizarse con un criterio de gradualidad atendiendo la disponibilidad de recursos humanos, de instalaciones, de infraestructura para la realización de los estudios y para la solicitudes de registro. Deberán asimismo, establecerse mecanismos para la certificación y acreditación de las empresas, organizaciones o instituciones que realicen los estudios requeridos.
- 6) Deberá propiciarse la publicación de listas de medicamentos bioequivalentes intercambiables disponibles en los mercados del tipo del "Orange Book" de los Estados Unidos, el "Libro Azul" de México y otros similares que existan en nuestra Región (Observación: la representación de ALIFAR expresó su oposición a esta recomendación).
- 7) Deberán establecerse programas de entrenamiento de personal para la inspección y evaluación de instalaciones de producción, estudios de bioequivalencia in vivo o in vitro, laboratorios bioanalíticos y otras actividades asociadas a las actividades de registro de medicamentos genéricos de las agencias de control de medicamentos.

CONSULTAS EXPERTOS EN BIOEQUIVALENCIA DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS

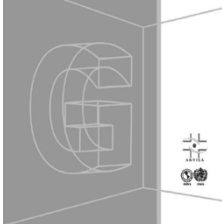
8) Promover la realización de reuniones amplias con participación de todos los sectores involucrados, incluyendo asociaciones de consumidores para facilitar la formación de consensos en el desarrollo de programas de medicamentos bioequivalentes intercambiables. Asimismo, las autoridades sanitarias y los organismos de control de medicamentos deberán disponer de comités asesores ad-hoc para la planificación, evaluación y auditoría del sistema de registro de medicamentos genéricos, con la participación de expertos del sector privado y académico, evitando los conflictos de intereses.

9) Proponer la creación de un grupo o grupos de trabajo para facilitar la disponibilidad de traducciones de las guías publicadas o aprobadas por la FDA, EMEA y otras agencias similares de control; así como también de las guías que se encuentran en fase de aprobación pero que sean de acceso público.



10) Las autoridades de regulación farmacéutica deberán analizar si en el concepto de bioequivalencia de los productos farmacéuticos pueden incorporarse, además de los equivalentes farmacéuticos, el concepto de alternativas farmacéuticas como por ejemplo, de formas sólidas orales de liberación inmediata (comprimidos y cápsulas).

Workshop
Perspectiva para o Fortalecimento
dos Mercados de Medicamentos
Similares e Genéricos em Países em
Vias de Desenvolvimento



ORGANIZADORES

- Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Brasil (ANVISA)
- Organização Pan-Americana da Saúde/Organização Mundial da Saúde (OPAS/OMS)

FECHA: 11-13 de fevereiro de 2008

LUGAR: Auditório da OPAS/OMS, Brasília.

1. Intercambiar informação sobre a situação atual dos medicamentos genéricos e os medicamentos similares em países em desenvolvimento selecionados.
2. Conhecer os avanços técnico-científicos sobre a prova de bio-equivalência como critério para a aceitação da intercambiabilidade com o medicamento de referência.
3. Discutir as implicações em a intercambiabilidade e na qualidade do produto, de modificações como mudança de origem da matéria-prima, mudança de excipientes e ou mudanças no processo de produção.
4. Analisar o impacto sobre o acesso e a qualidade dos produtos das diretrizes internacionais atuais sobre critérios para o registro de produtos farmacêuticos multi-fonte mínimos sem que haja comprometimento na qualidade.

EQUIVALÊNCIA TERAPÊUTICA
PAHO-WHO (BE Working Group)

- **PANDRH - Approved Document:**

**"Framework for
Implementation
of Equivalence
Requirements
for Pharmaceutical
Products"**

- **V Conferencia
PANDRH - 2.008**



PAN AMERICAN NETWORK ON DRUG REGULATORY HARMONIZATION
WORKING GROUP ON BE

FRAMEWORK FOR IMPLEMENTATION OF EQUIVALENCE REQUIREMENTS
FOR PHARMACEUTICAL PRODUCTS

Document approved in the V Conference for Drug Regulatory Harmonization

November 2008

Contents	
	PRESENTATION 4
	I. BACKGROUND OF PANDRH AND WG/BE 4
	II. SCIENCE-BASED BE CRITERIA 7
	1. Introduction 7
	2. Suitable Methods to Assess Equivalence 8
	3. Reporting of Results 8
	4. Special Considerations Involving Clinical Trials 9
	III. STRATEGIC FRAMEWORK FOR IMPLEMENTATION 10
	1. Introduction 10
	2. Risk-Based Selection Criteria for Prioritizing APIs Requiring In Vivo Equivalence Studies 11
	3. Requirements of Bioequivalence Studies in Selected Countries 14
	4. Model to determine weighted score for the decision-making 18
	5. Decision Tree for Implementing Equivalence Studies in the Region 21
	6. How to Select Comparator Products 23
	7. Decision Tree for Selecting Comparator Products 25
	IV. CONCLUSION 26
	V. REFERENCES 27
	ANNEX 1: COUNTRY CASES ON REGULATING EQUIVALENCE 29
	ANNEX 2: MODEL OF FORMAT FOR REPORTING RESULTS 32

Documento
WHO 2.006

Estratégia
para
a
implementação
em
Países
da
Região

EQUIVALÊNCIA TERAPÊUTICA PAHO-WHO (BE Working Group)



- **WHO document (2.006):**
“Produtos Farmacêuticos Multifonte devem demonstrar direta ou indiretamente que são terapeuticamente equivalentes ao produto comparador para serem considerados intercambiáveis”.
- O documento preparado pelo “BE Working Group” reconhece que a implementação deve ser uma decisão da ARN e que a estratégia de considerar categorias de risco sanitário facilitará a implementação.

EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA NO BRASIL

Medicamentos genéricos no Brasil: panorama histórico e legislação

Lorena Ulhôa Araújo,¹ Kemile Toledo
de Albuquerque,¹ Kelly Cristina Kato,¹
Gleiciely Santos Silveira,¹ Náira
Rezende Maciel,¹ Pollyanna Álvaro
Spósito,¹ Neila Márcia Silva Barcellos,¹
Jacqueline de Souza,¹ Márcia Bueno²
e Sílvia Storpirtis³

Como citar: Araújo LU, Albuquerque KT, Kato KC, Silveira GS, Maciel NR, Spósito PA, et al. Medicamentos genéricos no Brasil: panorama histórico e legislação. Rev Panam Salud Publica. 2010; 28(6): 480-92.

SINOPSE

A política de medicamentos genéricos foi implantada no Brasil em 1999 com o objetivo de estimular a concorrência comercial, melhorar a qualidade dos medicamentos e facilitar o acesso da população ao tratamento medicamentoso. O processo de implementação dessa política permitiu a introdução e a discussão de conceitos nunca antes utilizados para o registro de medicamentos no Brasil: biodisponibilidade, bioequivalência, equivalência farmacêutica, medicamentos genéricos, sistema de classificação biotermacêutica e biossonção. Este artigo apresenta a definição desses conceitos no contexto das leis brasileiras e oferece uma descrição histórica e cronológica da implementação da política de genéricos no Brasil, listando ainda as resoluções que atualmente estão em vigor. Os resultados contribuem para a compreensão do processo e facilitam a busca e a identificação de ensaios necessários para satisfazer os critérios legais.

Palavras-chave: Equivalência farmacêutica; disponibilidade biológica; medicamentos genéricos; legislação; Brasil.

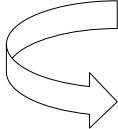
¹ Universidade Federal de Ouro Preto, Escola de Farmácia, Departamento de Farmácia, Ouro Preto, MG, Brasil. Correspondência: Neila Márcia Silva Barcellos, neilamf@ufop.br

² Laboratório Farmacêutico Ltda., Assuntos Regulatórios e Farmacovigilância, Embu das Artes, São Paulo, SP, Brasil.

³ Universidade de São Paulo, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Departamento de Farmácia, São Paulo, SP, Brasil.

EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA NO BRASIL

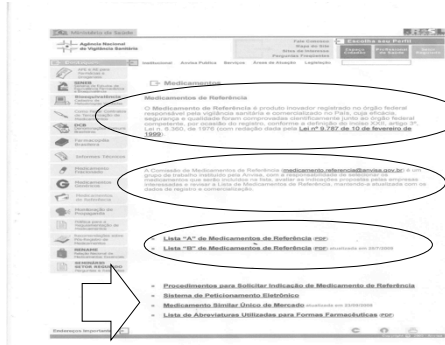
Requisito para Registro de Medicamento Genérico
ANVISA - Início em 1999



Equivalência farmacêutica

Segundo a ANVISA, equivalentes farmacêuticos são medicamentos que contêm o mesmo fármaco, isto é, mesmo sal ou éster da mesma molécula terapêuticamente ativa, na mesma quantidade e forma farmacêutica, podendo ou não conter excipientes idênticos. Os equivalentes farmacêuticos devem cumprir as especificações atualizadas da Farmacopéia Brasileira e, na ausência dessas, devem cumprir as especificações de outros códigos autorizados pela legislação vigente ou, ainda, outros padrões aplicáveis de qualidade (17, 18).

EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA NO BRASIL



EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA NO BRASIL

	MANUAL SINEB/CNVB	Data de Revisão: 03/07/2008
Elaboração: CIBIO/GCMED	Revisão: MH, SINEB-001	Força: 01 / 350
Data de Aprovação: 04/07/2008		

Manual de procedimento para uso do SINEB e CNVB.

Descrição do Serviço: Divisão Inicial	Palavras Chave: SINEB, Bioequivalência, Equivalência Farmacêutica, Voluntários, CNVB
Elaborado por: Valdir Elias Souza, Nivaldo Almeida Lopes e Lur de Souza Ramos Cargo: Especialistas em Regulação e Vigilância Sanitária	Aprovado por: Mécia Vitor Cargo: Coordenador da CIBIO

1. INTRODUÇÃO

Apresentamos o segue o procedimento para acesso ao SINEB, Sistema Nacional de Estudos de Equivalência Farmacêutica e Bioequivalência, e ao CNVB, Cadastro Nacional de Voluntários em Estudos de Bioequivalência.

2. OBJETIVO

Padronizar e esclarecer os procedimentos a serem realizados para cadastro de estudos de Bioequivalência, de Equivalência Farmacêutica e cadastro de voluntários da etapa clínica dos estudos de Bioequivalência no SINEB e ao CNVB.

3. CAMPO DE APLICAÇÃO

Este procedimento se aplica aos Centros Nacionais de Equivalência Farmacêutica habilitados e de Bioequivalência Certificados pela Anvisa para a condução de estudos para o registro de medicamentos no Brasil.

4. SIGLAS

CIBIO: Coordenação de Inspeção em Centros de Equivalência Farmacêutica e Bioequivalência;
EQFAR: Laboratório de Equivalência Farmacêutica Habilitados;
SINEB: Sistema Nacional de Estudos de Bioequivalência;
CNVB: Cadastro Nacional de Voluntários de Estudos de Bioequivalência.

EQFAR NO BRASIL

BA - 1
CE - 1
GO - 4
MG - 3
PB - 1
PR - 2
PE - 1
RJ - 6
RS - 3
SP - 16

TOTAL = 38

12

BIBLIOGRAFIA

SHARGEL, L.; WU-PONG, S.; YU, A.B.C.- Applied Biopharmaceutics & Pharmacokinetics, 5ª. Ed., McGraw-Hill, 2.005, 892p.

SHARGEL, L. & KANFER, I. - Generic Drug Product Development - Solid Oral Dosage Forms, Marcel Dekker, New York, 2.005, 381p.

STORPIRTIS, S.; GONÇALVES, J.E.; CHIANN, C.; GAI, M.N. Biofarmacotécnica. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2.009.

SHARGEL, L. & KANFER, I. - Generic Drug Product Development - International Regulatory Requirements for Bioequivalence, Informa Healthcare, New York, 2.010, 309p.

www.paho.org

www.fda.org

www.eudra.org/emea.html

www.hc-sc.gc.ca/hpb-dgps/therapeut