

## **Evaluación de la Equivalencia Terapéutica y Química de la Glibenclamida entre medicamento innovador y genérico en animales de experimentación (conejos)**

### **Evaluation of the Therapeutic and Chemical Equivalence of Glibenclamide between innovative and generic drugs in experimental animals subjects (rabbits)**

**Tania Mercedes Villca Jiménez<sup>1</sup>, Yetzabel Alelí Blanco Escobar<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Área de Farmacología, Instituto de Investigaciones Farmaco Bioquímicas, Facultad de Ciencias Farmacéuticas y Bioquímicas, Universidad Mayor de San Andrés. La Paz. Bolivia

Dirección para correspondencia: Tania Mercedes Villca Jiménez. Instituto de Investigaciones Farmaco Bioquímicas, Facultad de Ciencias Farmacéuticas y Bioquímicas, Universidad Mayor de San Andrés. Av. Saavedra 2224, La Paz – Bolivia  
E mail: tashamyt@hotmail.com

#### **RESUMEN**

Un problema médico farmacéutico en Bolivia es la sustitución de medicamentos innovadores por medicamentos similares (replicas formuladas y fabricadas por otros laboratorios), los que deben disponer de la evidencia científica que demuestre el desempeño farmacocinético y especialmente la biodisponibilidad del medicamento sustituto en relación al medicamento original.

El objetivo de este estudio fue determinar la equivalencia química y la terapéutica de la glibenclamida, tomando como referencia al producto innovador comparándolo con dos genéricos, uno nacional y el otro importado, a través de la experimentación en animales utilizando un diseño cruzado, durante un periodo de tiempo con intervalos de dosificación en relación a la vida media del fármaco.

Los resultados de la evaluación de la equivalencia química demuestran que los 3 medicamentos cumplen con la concentración especificada según Farmacopea USP XXVI.

Los resultados de la evaluación de la equivalencia terapéutica utilizando el método estadístico de la mínima diferencia significativa resultaron semejantes para el producto genérico N°1 y no así para el producto genérico N° 2, teniendo en cuenta los límites de confianza ninguno puede ser considerado bioequivalente.

Se concluye que los medicamentos genéricos son equivalentes químicos al innovador, pero no son equivalentes terapéuticos.

**Palabras Clave:** equivalencia terapéutica, glibenclamida, genérico, innovador

#### **ABSTRACT**

A pharmaceutical medical problem in Bolivia is the replacement of innovative medicines by similar medicines (replicas made and manufactured by other laboratories), which must have scientific evidence that demonstrates the pharmacokinetic performance and especially the bioavailability of the substitute drug in relation to the original medicine.

The aim of this study was to determine the chemical and therapeutic equivalence of glibenclamide, taking as a reference the innovative product, and comparing it with two generic drugs, one national and one imported, through animal testing, using a crossover design, over a period of dosing intervals of time in relation to the average life of the drug.

The results of the assessment of chemical equivalence showed that the 3 drugs comply with the specified concentration specified by Pharmacopoeia USP XXVI.

The results of the evaluation of therapeutic equivalence using the statistical method of least significant difference were similar to the generic product No. 1, and not for the generic product No. 2, and what's more, taking into account the limits of statistical confidence, none of them can be considered bioequivalent.

We concluded that generic drugs are chemical equivalents to innovative product, but they are not therapeutic equivalents.

**Key Words:** therapeutic equivalence, glibenclamide, generic drug, innovating drugs

## INTRODUCCIÓN

El fomento del uso de medicamentos genéricos<sup>1</sup> para reducir el costo farmacéutico plantea la necesidad de verificar que estos preparados sean igualmente eficaces como el producto innovador o licenciado<sup>2</sup>. La falta de equivalencia terapéutica entre medicamentos con un mismo principio activo puede tener trascendencia médica importante en la eficacia del tratamiento terapéutico.

En nuestro medio es necesario evaluar comparativamente los fármacos que se encuentran en el mercado nacional, por ello para este estudio se tomará como producto innovador al medicamento original Daonil®, perteneciente AVENTIS PHARMA.

El medicamento original o innovador es aquel que contiene un principio activo innovador como consecuencia de un completo desarrollo en el campo

de la farmacología preclínica y clínica. Los medicamentos genéricos<sup>3</sup> son aquellos que contienen el mismo principio activo, en idéntica concentración e igual forma farmacéutica que el medicamento original e innovador, el cual es administrado con la misma posología y a las mismas indicaciones que el producto de referencia. Los medicamentos genéricos deben ser equivalentes terapéuticamente respecto del medicamento original y se comercializan luego del período de protección de patente que goza el medicamento innovador u original.

Es importante determinar la eficacia de los medicamentos genéricos con relación a los productos innovadores ya que existe entre ellos importante diferencia económica, lo que trasciende en la accesibilidad de estos en algunos usuarios.

Se utilizó tres medicamentos de diferentes marcas, mismos que presentan variación económica en nuestro medio ver Tabla 1.

**Tabla 1. Precios de medicamentos en estudio**

Fármacos utilizados	Precios	Ponderación
Producto Genérico 1 importado	0,30 cts.	
Producto Genérico 2 nacional	0,50 cts.	2 veces más que el importado
Producto Innovador Daonil®	2,30 cts.	7 veces más que el importado

FUENTE: propia

La glibenclamida es un fármaco hipoglicemiante<sup>4, 5</sup> sintético. Se propone evaluarla como agente hipoglicemiante en animales de experimentación con función pancreática normal (no diabéticos) a los cuales se inducirá un estado de hipoglicemia.

El beneficio de esta evaluación para nuestro país radica en poder evaluar a la glibenclamida<sup>6</sup> fabricada por un laboratorio nacional en comparación con otro genérico importado y el innovador Daonil®.

El estudio permite comprobar si la eficacia de la glibenclamida es la misma en medicamentos de elevado costo (innovador) y otros de costo accesible (genéricos); para saber si pueden ser intercambiables y poder decidir acerca de su sustitución cuando se crea apropiado.

Para la FDA los datos de bioequivalencia<sup>7, 8</sup> se basan en los resultados de estudios de bioequivalencia en

humanos. En ausencia de esta metodología puede aceptarse la información de otros métodos de estudio, que son los siguientes:

Estudios de efecto farmacodinámico; Ensayos clínicos; Estudios animales «in vivo»; Estudios «in vitro».

El objetivo de este estudio fue determinar la equivalencia terapéutica de la glibenclamida entre el Daonil® medicamento innovador y otros genéricos, en conejos.

Por ética no se mencionan los nombres de los laboratorios que comercializan los medicamentos genéricos empleados en este estudio, pero sí del innovador. Se han respetado las normas de Nüremberg<sup>9</sup> en cuanto a la experimentación con animales, evitando el sufrimiento de los mismos.

## MATERIAL Y MÉTODOS

**Tabla 2. Medicamentos en estudio**

Producto	Número de lote	Fecha de Expiración
Glibenclamida 5 mg comprimido (Genérico 1)	0625 0021	06/2006
Glibenclamida 5 mg comprimido (Genérico 2)	0244	04/2006
Glibenclamida 5 mg comprimido (innovador) (Daonil®) Laboratorios AVENTIS PHARMA S.A	06 A 043	05/2004.

**a) Evaluación de la Equivalencia Terapéutica.** El estudio se realizó en el bioterio de la Facultad de Ciencias Farmacéuticas y Bioquímicas de la UMSA. Las muestras obtenidas se procesaron en SELADIS, y en el Instituto de Investigación Fármaco Bioquímicas. El trabajo de campo se realizó en el primer semestre del año 2003.

**Sujetos.** Se eligió una población de 12 animales de experimentación (conejos: *Oritolagus cuniculus*)<sup>10</sup>, en un muestreo no probabilístico por conveniencia, los criterios de inclusión fueron: animales sanos (previamente desparasitados) con un lapso de tiempo de espera de dos meses para demostrar su estado de buena salud, ambos sexos, con una relación peso / talla normal, patrón normal de alimentación.

Inicialmente se realizó una prueba piloto, para la cual se empleó 1 conejo con el fin de obtener parámetros de comparación para el desarrollo del experimento.

Para la toma de muestras (por punción intracardíaca), los animales se encontraban en ayuno previo de 24 horas.

Las muestras se centrifugaron para separar el plasma, el que fue congelado a - 40 °C hasta su análisis en el espectrofotómetro UV, 510 nm.

**Determinación de glicemia.** Se utilizó un kit para la determinación enzimática de la concentración de glucosa en una muestra de suero según el método GOD-PAP<sup>4</sup>

Materiales:

- ✓ Reactivo Glucosa
- ✓ Estándar Glucosa 100 mg/dL
- ✓ Suero Control
- ✓ Muestra (plasma de la sangre de los sujetos).

**Diseño Experimental.** El estudio de equivalencia terapéutica se realizó de acuerdo al “Diseño Cruzado o Alternado”<sup>11</sup> de 3 x 3, que corresponde a tres periodos de administración, donde cada sujeto (conejo) sirve como su propio control, dispuesto en un “Cuadro Latino”. Se realizó la distribución en

grupos de tres, tomando en cuenta el peso de los conejos como una primera variable, así como la dosis y la concentración sanguínea, cada grupo poblacional recibió un tipo de glibenclamida diferente en un periodo (5 días), la dosis a administrar fue de 0.125 mg/día/animal, tomando en cuenta para los periodos de descanso la semivida de la glibenclamida. ( $t^{1/2} = 4 - 5$  horas = semana)<sup>12</sup>. Se procedió en forma semejante durante 2 semanas más, administrando el segundo y tercer medicamento, de esta manera se eliminaron las variaciones intrapoblacionales que se pudieron presentar.

En el diseño del experimento está incluida necesariamente la variabilidad que se presenta en estos estudios:

- Variabilidad entre los animales (población) sometidos al estudio.
- Variabilidad intrapoblacional, es decir, variaciones en las características de absorción que pueden producirse en un mismo animal en periodos diferentes del estudio.
- Efectos de los periodos de administración, causados especialmente por la acción residual de los tratamientos.
- Variabilidad causada por el tratamiento.
- Error residual o experimental, que incluye cualquier fuente de variación que no haya sido identificada, tal como errores en el método de análisis, tiempo transcurrido desde la toma de muestra hasta el análisis.

Teniendo en cuenta la posible existencia de estas variabilidades, por este estudio, se deduce que el medicamento innovador y los medicamentos genéricos presentan la misma equivalencia terapéutica en animales de experimentación (conejos).

Se adoptó el Diseño Cruzado dispuesto según Cuadro Latino<sup>11</sup> que permite controlar heterogeneidad del medio de experimentación en dos direcciones: Filas y

Columnas. En suma, consiste en disponer la secuencia de administración de tal modo que cada producto aparezca en un bloque horizontal, luego en otro, etc., pero sin repetir la secuencia en ninguno de los bloques. La principal restricción en el empleo del cuadrado latino es que el número de medicamentos sea múltiplo del número de sujetos (3\*3) <sup>12</sup> Si el número es elevado el estudio es impracticable.

**Tabla 3. Diseño de distribución cruzada de la glibenclamida en un estudio de dos medicamentos (genéricos) en relación al innovador.**

Sujeto	Semana 1	Semana 2	Semana 3
C1	A	B	C
C2	B	C	A
C3	C	A	B

DONDE:

C1= Grupo de tres conejos

C2= Grupo de tres conejos

C3= Grupo de tres conejos

A = Producto innovador (Daonil®)

B = Producto genérico 1 (Medicamento Nacional)

C = Producto genérico 2 (Medicamento importado)

Los diseños equilibrados pueden obtenerse del cuadrado latino en forma cíclica, en el cual las filas representan los sujetos, las columnas el orden de aplicación o periodos y los símbolos los tratamientos.

**Análisis Estadísticos.** Como ya se ha señalado en el Cuadro Latino, existen tres factores potenciales que pueden afectar la cantidad de fármaco absorbido. Estos son: las poblaciones, los tratamientos y periodos de administración.

Se utilizó la metodología ANOVA, porque nos permite disminuir o eliminar los posibles problemas asociados a la administración del fármaco y la respuesta del organismo del animal. Se trata de una técnica estadística <sup>13</sup> aplicada a los estudios cruzados, permite comparar más de 2 medias mediante la relación de una variable independiente categórica, con una variable dependiente cuantitativa dentro de la suma de los mínimos cuadrados debido a la variación total de una serie de observaciones, la suma de los mínimos cuadrados correspondientes a las varianzas independientes incluidas en el plan experimental y la suma de los mínimos cuadrados del error experimental que incluye los factores no ensayados y causas aleatorias.

$$S_2 = \frac{\sum X^2 - (\sum X)^2/n}{N - 1}$$

n = número de observaciones

N - 1= grados de libertad. <sup>13</sup>

Se aplica el método de comparación múltiple : la mínima diferencia significativa (LSD), que es la diferencia entre dos medias, basadas en la prueba T-Student, empleando el valor de la varianza del error. El valor de la LSD se encuentra referido a la distribución de t por la siguiente relación:

$$LSD = t \sqrt{\frac{2s^2}{n}}$$

El Test - Student es una prueba estadística que permite comparar dos medias mediante la relación de una variable independiente categórica binaria con una variable independiente cuantitativa.

Siguiendo las recomendaciones de la Food and Drug Administration (FDA) se aplicó el método Schuirmair llamado Two one-sided Test <sup>14</sup> (dos ensayos de t unilaterales) para obtener los respectivos intervalos de confianza.

El análisis estadístico se realizó mediante el programa SPSS. 11.5

**b) Evaluación de la Equivalencia Química.** El análisis químico se realizó en INLASA, enviando los lotes ya mencionados para la cuantificación del principio activo, de acuerdo a Farmacopea USP XXVI.

**RESULTADOS**

**a) Equivalencia Terapéutica**

**Tabla 4. Absorbancias leídas en el espectrofotómetro UV de las muestras de sangre de cada conejo obtenidas tras la administración oral de tres productos de glibenclamida. lectura 510 nm. rango 500 – 520 nm.**

Sujeto (Conejo)	Daonil	Genérico 1	Genérico 2
Grupo I	A	0,568	0,516
	B	0,805	0,707
	C	0,304	0,581
Grupo II	A	0,313	0,238
	B	0,753	0,483
	C	0,511	0,718
Grupo III	A	0,772	0,526
	B	0,938	0,981
	C	0,996	0,563

**Tabla 5. Absorbancias de estándar, muestra, suero control, medidas obtenidas tras la administración oral de tres productos de glibenclamida. Lectura 510 nm, Rango 500-520 nm**

Sujeto (Conejo)	Estándar	Muestra	Suero control
Grupo I	0,522	2,237	0,658
Grupo II	0,515	2,188	0,628
Grupo III	0,507	2.370	0,647

**Tabla 6. Cuadro latino concentraciones plasmáticas (sujetos en estudio) obtenidas tras la administración oral de tres productos de glibenclamida**

Sujetos	Medicamento innovador glibenclamida (mg/dL)	Medicamento genérico glibenclamida 1 (mg/dL)	Medicamento genérico glibenclamida 2 (mg/dL)	Total sujetos (P1,P2,P3)	Total grupos (P1,P2,P3)	I	(G) <sub>2</sub>
Grupo I	A1 P1 60,766	P3 144,9	P2 110,776	316,445		100137,438	
	A2 P1 146,203	P3 182,14	P2 156,31	484,659	1152,751	234894,3463	1328834,868
	A3 P1 59,029	P3 193,4	P2 99,22	351,647		123655,6126	
Grupo II	B1 P2 46,213	P1 137,28	P3 68,544	252,038		63523,15344	
	B2 P2 93,786	P1 158,45	P3 102,136	354,368	968,356	125576,6794	937713,3427
	B3 P2 112,815	P1 139,82	P3 109,32	361,95		131007,8025	
Grupo III	C1 P3 113,98	P2 120,39	P1 114,368	348,736		121616,7977	
	C2 P3 79,029	P2 163,88	P1 110,485	353,394	1076,11	124887,3192	1158012,732
	C3 P3 100,194	P2 127,57	P1 146,213	373,98		139861,0404	
Total de sumatoria	812,025	1367,8	1017,37	3197,217	3197,217	1165160,19	3424560,943
Total grupos	P1 = 1072,62	P2 = 1030,96	P3 = 1093,64				

En la Tabla 6 se observa las concentraciones plasmáticas para cada sujeto con los productos en estudio y el de referencia (glibenclamida).

**Tabla 7. Valores de concentraciones plasmáticas obtenidas de Laboratorio para aplicar el ANOVA (cuadro latino)**

Grupos	Medicamento innovador glibenclamida (mg/dL)	Medicamento genérico glibenclamida 1 (mg/dL)	Medicamento genérico glibenclamida 2 (mg/dL)
A1	60,766	144,903	110,776
A2	146,213	182,136	156,31
A3	59,029	193,398	99,22
B1	46,213	137,281	68,544
B2	93,786	158,446	102,136
B3	112,825	139,815	109,32
C1	113,98	120,388	114,368
C2	79,029	163,88	110,485
C3	100,194	127,583	146,213
SUMATORIA	812,025	1367,82	1017,372
PROMEDIO	90,255	151,82	113,041
DESVIACIÓN ESTÁNDAR	32,06	24,54	25,71

En la Tabla 7 se detallan los valores promedio, desviación estándar, es posible apreciar una variabilidad para ambos medicamentos en estudio en relación al medicamento innovador.

**Tabla 8. Parámetros de ANOVA (análisis de varianza) obtenidos en el estudio**

Fuente de variación	Grados de libertad	Suma de cuadrados	Cuadrado medio	Razón f	F teórico con p=0.01	Nivel de significancia
Interindividual	8	9786.857831	1223.957229	2.059	4.14	No signif.
Secuencia	2	1906.899386	953.449693	0.726	10.92	No signif.
Indv/sequen	6	7879.958445	1313.326408	2.211	4.46	No signif.
Formulación	2	17551.45456	8775.727228	14.771	6.51	P menor 0.01
Periodo	2	226.1409127	113.0704563	0.190	6.51	No signif.
Residual	14	8317.679098	594.1199356			
Total	26	35882.1324				

**Tabla 9. Método de comparación múltiple**

LSD ALFA 0.01 = La mínima diferencia significativa			
LSD = 2.62 - 1149			
LSD = 30,10454704			
Promedio medicamento innovador	90,23	Promedio DAONIL	Diferencia de promedios
Promedio medicamento genérico glibenclamida 1	151,98	90,23	61,76
Promedio medicamento genérico glibenclamida 2	113,04	90,23	22,82
	151,98	113,04	38,94

En la Tabla 9 se encuentra la LSD, de los productos en estudio donde los resultados analizados estadísticamente fueron semejantes para el medicamento genérico 1, y no así para el producto genérico 2, en consecuencia solo el medicamento

genérico 2 no presenta diferencia por lo que puede ser considerado bioequivalente, entonces el producto genérico 1 sí presentó diferencia y no puede ser considerado bioequivalente.

**Tabla 10. Intervalos de confianza. Método Shuirmai “Two one side Tests” (dos ensayos unilaterales)**

Hipótesis 1 límite inferior 80%		Hipótesis 2 límite superior 120%	
TL =	22.82-----0.8	TU =	22.82-----1.25
	11.49		11.49
TL =	1.916 2.62	TU =	1.877 2.62

En la Tabla 10, la diferencia entre los valores de las concentraciones plasmáticas de los medicamentos en estudio y el de referencia deben estar dentro de los límites 80 – 120%. Ambos medicamentos presentaron

diferencia de concentraciones plasmáticas con referencia al medicamento innovador, por lo que los medicamentos genéricos no pueden ser considerados equivalentes terapéuticos <sup>2</sup>

**b) Equivalencia Química:****Tabla 11. Resultados analíticos**

	Medicamento Genérico Glibenclamida 1	Medicamento Genérico Glibenclamida 2	Medicamento Innovador Glibenclamida (Daonil®) Laboratorios AVENTIS PHARMASA
Presentación	Caja x 3 Blisters de 10 Comprimidos Recubiertos c/u	Bolsa de Polietileno x 48 Comprimidos	Caja x 2 Blisters de 14 Comprimidos c/u
Forma	Discoidal, Biconvexa con Ranura en una Cara	Oblonga, Plana con Ranura en una Cara	Oblonga , plana con logo "LDI" y ranuras en ambas caras
Color	Blanco	Blanco	Blanco
N° de Lote	0244	0625 0021	06 A 043
Fecha Elaboración	No Indica	No Indica	06/2002
Fecha Vencimiento	04/2006	06/2006	05/2004
Etiqueta y Leyenda	Las Usuales	Provisional	Las usuales

**Tabla 12. Verificaciones cualitativas**

	Medicamento Genérico Glibenclamida 1	Medicamento Genérico Glibenclamida 2	Medicamento Innovador Glibenclamida (Daonil®) Laboratorios AVENTIS PHARMASA
Reacción Cromática	Positivo para Glibenclamida	Positivo para Glibenclamida	Positivo para Glibenclamida
Espectrofotometría U.V.	Cumple para Glibenclamida	Cumple para Glibenclamida	Cumple para Glibenclamida

**Tabla 13. Verificaciones cuantitativas**

	Características de cada comprimido	Valor Encontrado	Valor Teórico
Medicamento Genérico Glibenclamida 1	Principio activo declarado	4.86 mg	5 mg
	Largo	10.1 mm	
	Ancho	5.18 mm	
	Espesor	2.94 mm	
	Peso Promedio	163.4 mg	
Medicamento Genérico Glibenclamida 2	Principio activo declarado	4.73 mg	5 mg
	Largo	9.08 mm	
	Espesor	3.38 mm	
	Peso Promedio	194.35 mg	
Medicamento Innovador Glibenclamida (Daonil®) Laboratorios AVENTIS PHARMASA	Principio activo declarado	4,957 mg	5 mg
	Largo	10.02 mm	
	Ancho	5.04 mm	
	Espesor	2.84 mm	
	Peso Promedio	159.7 mg	

**DISCUSIÓN**

Con los resultados obtenidos en este estudio se evidencia que el medicamento innovador Daonil® presento mejor equivalencia terapéutica en relación a los medicamentos genéricos 1 y 2, a pesar que el medicamento genérico glibenclamida 2 mantuvo una

actividad terapéutica según las recomendaciones de la FDA, y el medicamento genérico glibenclamida 1 tuvo la cantidad de principio activo declarada, pero su actividad terapéutica se encontró reducida. Lo mencionado anteriormente se asemeja a los hallazgos de Pereda y Martínez<sup>15</sup> en su estudio "Daonil® o

glibenclamida de producción nacional: liberación in vitro”, donde el Daonil® o medicamento líder liberó mayor cantidad de principio activo con respecto a los lotes nacionales cubanos, mismos que no cumplieron las normas de la FDA para estudios de equivalencia in vitro. Cabe hacer notar, sin embargo, que se empleó una metodología distinta a la propuesta por este artículo. También se puede mencionar lo que la Comisión de las Comunidades Europeas<sup>16</sup> indica: que los productos genéricos pueden no resultar ser bioequivalentes entre ellos, aunque ambos sean bioequivalentes respecto al medicamento innovador de referencia.

Este estudio concluye que es necesario en el contexto boliviano el análisis de la equivalencia terapéutica de medicamentos genéricos con referencia al medicamento innovador como el propuesto y de esta forma verificar la eficacia terapéutica.

Es necesaria mayor vigilancia de la equivalencia terapéutica, ya que se demostró que el medicamento genérico glibenclamida 1 no cumplió con los estándares internacionales (efecto farmacológico de glibenclamida; disminución de la concentración de glicemia<sup>6</sup>), cabe aclarar que no se pudo realizar la prueba de disolución (por no estar especificado en Farmacopea USP XXVI) para determinar si este factor influyó en los resultados.

En conclusión, la implementación de una Política de Medicamentos<sup>17</sup> orientada al uso de medicamentos genéricos debe estar firmemente sustentada en la evidencia científica de calidad y equivalencia terapéutica de todos los principios activos como ocurre en países desarrollados.

## AGRADECIMIENTOS

A nuestros asesores: Eduardo González Dávalos Ph.D., Jaime Albarracín Msc., Katty Terrazas Msc., Ramiro Cabrera Meneses Msc., por brindarnos su tiempo, colaboración, enseñanza y paciencia, durante el desarrollo del trabajo; al IME por su gentileza al suministrar el medicamento, a SELADIS por la prestación de instalaciones para realizar el análisis de glicemia, al INLASA por el análisis químico de los fármacos utilizados en el trabajo.

## REFERENCIA

1. Devoto. Flavio M. Políticas de medicamentos: originales, similares y genéricos. *Interpharma* 2002; 23: 34-35
2. Boix Montañes A. Barrera M. Sustitución y selección de equivalentes terapéuticos. *Farm Hosp.* 1996; 20:351-8
3. Díez M, Errecalde M. Aclaraciones al concepto de genérico. *Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud.* 1998; 22:1
4. Hardman J, Limbird L, Molinoff P, Ruddon R, Goodman, Gilman A. Insulina, fármacos hipoglucemiantes orales y propiedades farmacológicas del páncreas endocrino. En: Stephen N, Granner D, coordinador. *Las bases farmacológicas de la terapéutica.* 9<sup>na</sup> ed. Mexico: Mc. Graw-Hill; 2001. p.1581-1606.
5. Marks J, Hirsch IB. *Surgery and Diabetes Mellitus.* En: DeFronzo R, editor. *Current Therapy of Diabetes Mellitus.* St. Louis: Mosby; 1998. p. 247-54.
6. Blume H, Ali SL, Siewert M. Pharmaceutical quality of glibenclamine products: Multinational postmarket comparative study. *Drug Dev Ind Pharm.* 1993; 19: 2713-41.
7. Zapater P, Horga JF. Bioequivalence and generic drugs. I Studies of bioequivalence, considering the theoretical basis, design and use. *Rev Neurol.* 1999; 29 (12): 1235-46.
8. Nella M, Arancibia A. Estudio de bioequivalencia de comprimidos recubiertos de liberación sostenida de carbamazepina. Centro de desarrollo en tecnología farmacéutica CEDETEF, Facultad de Química y Farmacia, Universidad de Chile.
9. Código de Nüremberg. Normas éticas sobre experimentación en seres humanos. 1947. En: *Normas y Documentos de Ética Médica.* Colegio Médico de Chile (AG). Santiago: Editorial Antártica SA, 1986.
10. Bonino N, Borrellil. Variación estacional en la dieta del conejo silvestre europeo (*Oryctolagus cuniculus*) en la región andina de Neuquén, Argentina. *Instituto Nacional de Tecnología Agropecuaria, EEA Bariloche. Ecol Austral,* 2006; 16 (2).
11. Martínez O. Métodos estadísticos y diseños de experimentación en investigación agrícola y pecuaria. *Instituto Colombiano Agropecuario.* 1987; 1:91-9
12. Hernández R, Fernández C, Baptista P. *Metodología de la Investigación.* 3<sup>o</sup> ed. México: McGraw-Hill Interamericana; 2003.
13. Cid E. *Control de calidad biofarmacéutico de medicamentos.* 1<sup>o</sup> ed. Santiago de Chile: Balgraf Ltda Sazie; 1960.
14. FDA. Division of Bioequivalence in the Office of Generic Drugs. *Guidance statistical procedures for bioequivalence studies using standard two-treatment crossover design;* 1992.
15. Pereda D, Martínez L. Daonil® y glibenclamida 5 mg de producción nacional: liberación in vitro. *Rev Cubana Farm.* 2007; 41(1).
16. Comisión de las Comunidades Europeas. C P M P Working party on efficacy of medicinal products. *Note for guidance: Investigation of bioavailability and bioequivalence;* 1991.
17. Quental C . Medicamentos genéricos no Brasil: impactos das políticas públicas sobre a indústria nacional. *Ciênc. saúde coletiva.* 2008; 13: 619-628.