

# Terapevtska ekvivalenca lokalno delujočih zdravil

## Therapeutic equivalence of locally acting medicinal products

Petra Ekar, Aleš Mrhar, Katarina Zajc Kreft

**Povzetek:** Terapevtsko ekvivalenco sistemsko delujočih zdravil za humano uporabo najpogosteje dokazujemo s primerjavo farmakokinetičnih profilov učinkovine testnega in primerjalnega zdravila. Pri lokalno delujočih zdravilih predpostavka, da plazemski oziroma urinski profili odsevajo dostavo učinkovine na mestu delovanja, navadno ni primerna. V ta namen pri lokalno delujočih zdravilih izvajamo klinične študije faze III, farmakodinamične študije, študije *in vitro* ter druge ustrezne metode, odvisno od bolj ali manj specifičnih regulatornih zahtev. Primerjalne klinične študije so v nasprotju s farmakokinetičnimi (bioekvivalenčnimi) študijami, ki jih najpogosteje povezujemo z dokazovanjem terapevtske ekvivalence, obsežnejše, dolgotrajnejše, kompleksnejše in dražje.

**Ključne besede:** *terapevtska ekvivalenca, lokalno delujoča zdravila, klinične študije, farmakokinetične študije, farmakodinamične študije, študije in vitro*

**Abstract:** Therapeutic equivalence of systemically acting medicinal products for human use is most often established by comparison of pharmacokinetic profiles for the test and the reference product. In case of locally acting medicinal products the presumption that plasma or urine profiles reflect the delivery to the site of action, is most often not appropriate. Other approaches used for establishing therapeutic equivalence in that case are phase III clinical studies, pharmacodynamic studies, *in vitro* studies and other appropriate methods, depending on more or less specific regulatory requirements. Comparative clinical studies are, in contrast to pharmacokinetic (bioequivalence) studies which are most often connected to concept of therapeutic equivalence, larger, more time consuming, complex and costly.

**Keywords:** *therapeutic equivalence, locally acting medicinal products, clinical studies, pharmacokinetic studies, pharmacodynamic studies, in vitro studies*

### 1 Uvod

Generično zdravilo je zdravilo, ki vsebuje že znano učinkovino in se po kakovosti, varnosti in učinkovitosti ne razlikuje od originalnega (inovativnega). Bistveno je podobno zdravilu, za katerega je že bilo izdano dovoljenje za promet, kar potrди regulatorni organ. Po definiciji je zdravilo bistveno podobno (je terapevtsko ekvivalentno), ko ima enako kvalitativno in kvantitativno sestavo učinkovine, ko je v enaki farmacevtski obliki (ali v različnih peroralnih oblikah s takojšnjim sproščanjem) in ko je dokazana bioekvivalenca (če je treba), dokler se znanstveno ne dokaže pomembne razlike glede varnosti in učinkovitosti. Bioekvivalenca pomeni skladnost farmakokinetičnih profilov učinkovine, dobljenih po dajanju originalnega in generičnega zdravila. Enakost učinkovitosti in varnosti torej sloni na predpostavki, da skladni profili v plazmi oziroma urinu pomenijo skladne časovne poteke koncentracij učinkovine na mestu delovanja. S takšnim dokazom generično zdravilo lahko dobi dovoljenje za promet tudi v primeru, ko nima rezultatov lastnih farmakološko-toksikoloških in kliničnih študij (1, 2).

Pri lokalno delujočih generičnih zdravilih, ki primarni klinični učinek izkazujejo na koži, v ustni sluznici, v očeh, nosu, sluhovodu, rektumu,

vagini, urinarnem traktu, v gastrointestinalnem traktu, v sapnicah itd., uporaba omenjene predpostavke ni primerna. Absorpcija teh zdravil v kri je večinoma nezaželena in s časovnim potekom koncentracij učinkovine v plazmi običajno ne moremo zadovoljivo predstaviti časovnega poteka koncentracij učinkovine na mestu delovanja. Zato pri zdravilih, ki se uporabljajo lokalno, na primer za zdravljenje aken, luskavice, glivičnih obolenj ali vnetja veznice, pri nazalnih pršilih za zdravljenje vnetja nosne sluznice, inhalacijskih zdravilih za zdravljenje astme ali lokalnih antibiotikov, delujočih v gastrointestinalnem traktu, enakost učinkovitosti (in varnosti) originalnega in generičnega zdravila najpogosteje preverjamo s kliničnimi študijami. Za dokaz terapevtske ekvivalence lahko poleg kliničnih študij uporabimo tudi farmakodinamične študije ali celo študije *in vitro* ter študije z živalskimi modeli, pod pogojem, da so primerno utemeljene in/ali validirane.

### 2 Priporočila v Evropski uniji in Združenih državah Amerike

Posebnih priporočil, povezanih s terapevtsko ekvivalenco zdravil, namenjenih za lokalno uporabo v humani medicini, je le nekaj.

V Evropski uniji (EU) smernica *Guideline on the investigation of bioequivalence* v podpoglavju o zdravilih, ki delujejo na mestu aplikacije, usmeri na druge smernice (spodnji prvi dve alineji), omeni možnost principa opustitve študije in opozori, da je treba izmeriti sistemsko izpostavljenost, kadar je nevarnost neželenih sistemskih učinkov. Primeri znanstvenih smernic v EU Evropske agencije za zdravila (EMA, angl. *European Medicines Agency*) so tako:

- splošna smernica: *Clinical Requirements for Locally Applied, Locally Acting Products containing Known Constituents*;
- smernici v zvezi z inhalacijskimi zdravili: *Points to Consider on the Requirements for Clinical Documentation for Orally Inhaled Products (OIP)*; *Requirements for clinical documentation for orally inhaled products (OIP) including the requirements for demonstration of therapeutic equivalence between two inhaled products for use in the treatment of Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) in adults and for use in the treatment of asthma in children and adolescents*;
- *Clinical Investigation of Corticosteroids Intended for Use on the Skin* in vprašanja ter odgovori na smernico v zvezi s kortikosteroidi, apliciranimi na kožo: *Clinical investigation of corticosteroids intended for use on the skin* (3, 4, 5, 6, 7).

V Združenih državah Amerike (ZDA) *Code of Federal Regulations* (CFR) v podpoglavju 320.23 zahteva, da je biološka uporabnost zdravil, ki se ne absorbirajo v krvni obtok, ugotovljena z meritvami, ki odsevajo hitrost in obseg, v katerem učinkovina postane uporabna na mestu delovanja. Ameriška agencija za hrano in zdravila FDA (angl. *Food and Drug Administration*) je za primerjavo terapevtske ekvivalence lokalno delujočih zdravil v preteklih letih razvila spodnji smernici:

- *Bioavailability and bioequivalence studies for nasal aerosols and nasal sprays for local actions* (osnutek),
- *Topical dermatologic corticosteroids: in vivo bioequivalence* (8, 9).

Za to področje pomemben osnutek smernice je bil tudi leta 1998 objavljeni *Topical dermatological drug product NDAs and ANDAs—bioavailability, bioequivalence, in vitro release, and associated studies* (10), a je bil leta 2002 umaknjen (11).

### 3 Možni pristopi k dokazovanju terapevtske ekvivalence lokalno delujočih zdravil

Ker pri lokalno delujočih zdravilih plazemski profil ni primerno merilo za njihovo farmakološko aktivnost, za dokaz terapevtske ekvivalence v večini primerov ne moremo uporabiti farmakokinetičnih študij (bioekvivalenčnih študij, ki jih izvajamo pri zdravilih s sistemskim delovanjem). Na kakšen način jo bomo dokazali, odločajo lastnosti zdravila in znanstveno razumevanje mehanizma njegovega delovanja. Poleg tega morata biti primerno obravnavani tudi varnost in lokalna toleranca (4, 12). Možne pristope k dokazovanju terapevtske ekvivalence lokalno delujočih zdravil prikazuje slika 1.

#### 3.1 Klinične študije

Klinične študije so pogost pristop za dokazovanje terapevtske ekvivalence lokalno delujočih zdravil tako v EU kot v ZDA. S takimi

študijami neposredno primerjamo klinični učinek. Ko govorimo o lokalno delujočih generičnih zdravilih, lahko te študije imenujemo tudi bioekvivalenčne študije s kliničnimi izidi. Čeprav imajo klinične študije razmeroma majhno občutljivost, ponovljivost in točnost, kljub temu ostajajo zlati standard pri dokazovanju terapevtske ekvivalence številnih lokalno delujočih zdravil (13). V primerjalne klinične študije se vključijo pacienti z določeno boleznijo, za katero ima originator odobreno uporabo. Pacienti jemljejo/aplicirajo testno, primerjalno zdravilo in/ali placebo.

Primer lokalno delujočih zdravil, ki za primerjavo terapevtske ekvivalence praviloma zahtevajo klinične študije, so nazalni aerosoli in pršila (suspenzije), ki vsebujejo kortikosteroide. FDA je zanje izdala posebno smernico (8), ki še vedno velja kot osnutek, a ji že sledijo številni proizvajalci zdravil. Priporočena je randomizirana, dvojno slepa študija, s primerjalno skupino na placebo. V študijo so vključeni pacienti z alergijskim rinitisom, pri katerih se vsakodnevno spremljajo simptomi alergijskega rinitisa, primarna spremenljivka je vsota nazalnih simptomov. EMA na področju nazalnih pršil trenutno nima posebnih zahtev, izdala pa je smernice glede dokazovanja terapevtske ekvivalence inhalacijskih zdravil za zdravljenje astme in kronične obstruktivne pljučne bolezni (5, 7).

#### 3.2 Farmakodinamične študije

Možen pristop za dokazovanje terapevtske ekvivalence lokalno delujočih zdravil je tudi merjenje farmakodinamičnega učinka zdravila, ki je lahko drugačen od kliničnega učinka in je običajno povezan z eno od komponent delovanja lokalno delujočega zdravila.

Dva uveljavljena primera sta pojav bledece kože zaradi učinka vazokonstrikcije pri topikalnih kortikosteroidih in izguba vode skozi pokožnico pri topikalno nanesenih retinoidih (3, 6, 10). Pri inhalacijskih zdravilih za zdravljenje astme lahko s farmakodinamičnimi študijami merimo bronhodilatacijski učinek ali zmožnost zdravila, da zaščiti bronhije pred povečano odzivnostjo zaradi provokacije, denimo s histaminom (7).

Farmakodinamične študije se v nekaterih primerih lahko uporabljajo tudi za preverjanje sistemske izpostavljenosti. Pri lokalnih kortikosteroidih tako z merjenjem kortizola v urinu spremljamo morebitno supresijo osi hipotalamus-hipofiza-nadledvična žleza (8).

#### 3.3 Farmakokinetične (bioekvivalenčne) študije

Poseben način proučevanja topikalne biološke uporabnosti *in vivo* je dermatofarmakokinetika. S tako imenovano tehniko *tape stripping* dobimo poroženele plasti kože (*stratum corneum*), v katerih merimo koncentracijo učinkovine v odvisnosti od časa (10, 14). Ustrezno razvita in validirana metoda je lahko uporabna na primer pri študijah s topikalnim lidokainom, klobetazol propionatom ali tretinoinom (15, 16, 17, 18).

Farmakokinetične študije (bioekvivalenčne študije za zdravila s sistemskim delovanjem) lahko igrajo pomembno vlogo pri oceni varnosti. Če se po aplikaciji lokalno delujočega zdravila zaradi sistemske izpostavljenosti pojavijo neželeni sistemski učinki, je treba tudi dokazati, da sistemska izpostavljenost pri testnem zdravilu ni večja kot pri primerjalnem (1, 12, 13).

Le v zelo redkih primerih so pri lokalno delujočih zdravil farmakokinetične študije primerne tudi za dokazovanje terapevtske ekvivalence. FDA priporoča takšno študijo z mesalazinom, ki v črevesju deluje protivnetno (12).

### 3.4 Študije *in vitro*

Za dokaz bioekvivalence lokalno delujočih zdravil lahko uporabimo tudi študije *in vitro* pod pogojem, da so ustrezno validirane.

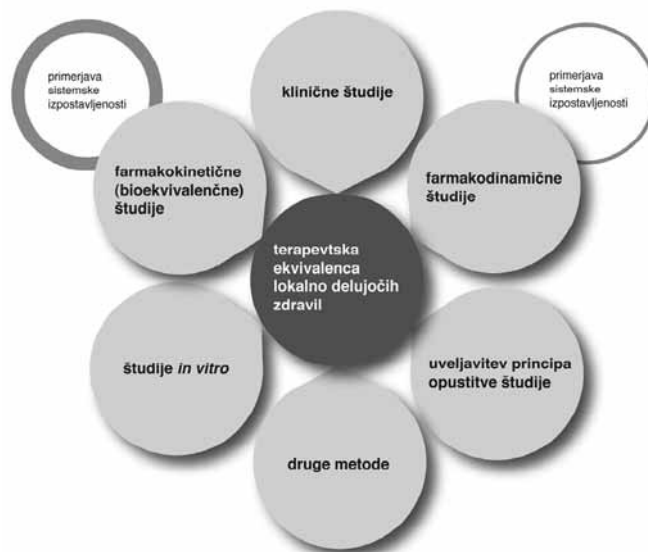
FDA tako priporoča študije *in vitro* kot dokaz terapevtske ekvivalence za holestiramin. Testira se vezava holestiramina na soli žolčne kisline pod identičnimi eksperimentalnimi pogoji za testno in primerjalno zdravilo (19). Pri nazalnih in inhalacijskih lokalno delujočih zdravilih so testi *in vitro* zelo pomemben dejavnik ocene delovanja naprave za aplikacijo. Pri raztopinah so po smernicah FDA in EMA testi *in vitro* sami zadosten dokaz bioekvivalence. Pri suspenzijah morajo po zahtevah FDA biti v večini primerov izvedeni skupaj s študijami *in vivo* (omenjene študije terapevtske ekvivalence in sistemske izpostavljenosti) (12). V smernici FDA je predpisanih sedem različnih testov *in vitro*, pri katerih se primerja velikost delcev/kapljic, njihova porazdelitev, kot pršenja itd. (8).

### 3.5 Druge metode

V splošnem so alternative kliničnim študijam zaželene z vidika večje občutljivosti in učinkovitosti, a morajo biti znanstveno utemeljene in validirane. Primer je izdihan dušikov (II) oksid kot možen biomarker za zaznavo razlike v odmerkih lokalno delujočih inhalacijskih kortikosteroidov (20). Teh drugih metod regulatorni organi sicer še niso odobrili.

### 3.6 Opustitev študij

Tako kot za sistemske delujoča zdravila tudi pri nekaterih vrstah lokalno delujočih zdravil lahko uveljavimo princip opustitve študij (angl. *(bio)waiver*), kar pomeni, da so za dokaz bioekvivalence dovolj študije *in vitro* in ni treba izvajati kliničnih, farmakodinamičnih ali farmakokinetičnih študij. Študije *in vivo* niso potrebne zaradi zadostnega poznavanja fizikalno-kemijskih lastnosti in bioloških dejavnikov, ki pri teh zdravilih lahko vplivajo na biološko uporabnost. Princip opustitve študij po evropski zakonodaji pride v poštev, kadar so testna zdravila raztopine (vodne ali oljne) z enako učinkovino, kot so kapljice za oči, nazalna pršila ali dermalne raztopine. Če ni drugače utemeljeno, morata imeti zdravili enak način aplikacije. Majhne razlike v pomožnih snoveh so sprejemljive, če sta zdravili identični oziroma bistveno podobni po relevantnih farmaceutskih lastnostih. Kakršnekoli kvalitativne ali kvantitativne razlike v pomožnih snoveh morajo biti dobro utemeljene glede njihovega vpliva na terapevtsko ekvivalenco (1). Podobno je v ZDA: za lokalno delujoče raztopine je terapevtska ekvivalenca samoumevna, ko sta dve zdravili kvalitativno in kvantitativno enaki (13).



Slika 1: Možni pristopi k dokazovanju terapevtske ekvivalence lokalno delujočih zdravil

Figure 1: Different approaches for establishing therapeutic equivalence of locally acting medicinal products

## 4 Primerjava kliničnih študij za dokazovanje terapevtske ekvivalence lokalno delujočih zdravil s farmakokinetičnimi (bioekvivalenčnimi) študijami

Klinične študije za dokazovanje terapevtske ekvivalence lokalno delujočih zdravil spadajo v fazo III kliničnih preskušanj in se v marsičem razlikujejo od farmakokinetičnih študij, ki jih izvajamo s sistemske delujočimi farmacevtskimi oblikami z namenom dokazovanja terapevtske ekvivalence generičnega in originalnega zdravila. Kljub razlikam imata ti dve vrsti študij pomembno skupno lastnost. V obeh primerih gre namreč za klinično preskušanje zdravila na ljudeh, zato morata vedno ustrezati sodobnim znanstvenim dosežkom ter načelom in smernicam dobre klinične prakse. V potrjevanju preskušanja tako igra pomembno vlogo etična komisija, vključitev udeležencev je možna le na podlagi prostovoljnega pristanka udeležencev, tako imenovane privolitve po poučitvi (angl. *informed consent*) (21, 22).

Pri farmakokinetičnih študijah testno zdravilo primerjamo s primerjalnim zdravilom na nekaj deset zdravih odraslih prostovoljcih. Ti prejmejo odmerek (ali več odmerkov) zdravila, nato jim v določenih časovnih presledkih odvzemajo biološke vzorce (najpogosteje kri) in jih analizirajo. Študija je najpogosteje navzkrižna, kar pomeni, da po ustreznem obdobju izpiranja isti prostovoljec dobi še drugo zdravilo.

V klinične študije so vključeni bolniki, kar je glavna razlika glede na farmakokinetične študije. V klinične študije za dokazovanje terapevtske ekvivalence generikov je skoraj vedno vključenih celo več bolnikov kot v podobni klinični študiji faze III, ki jo je za pridobitev dovoljenja za promet

zdravila izvedel originator na enaki indikaciji (12, 24). Po trajanju so daljše, ker želimo izmeriti določen klinični učinek, in ne časovni potek koncentracij učinkovine. Ravno zaradi opazovanja kliničnega učinka (ki lahko pomeni tudi ozdravljenje) navzkrižni načrt študije najpogosteje ni mogoč in zato prevladuje vzporedni. To pomeni, da bolnik prejema le testno ali le primerjalno zdravilo. Poleg testnega in primerjalnega zdravila pri kliničnih študijah lahko testiramo tudi placebo, kadar je njegova uporaba etično sprejemljiva. Pri kliničnih študijah gre v nasprotju s farmakokinetičnimi študijami večinoma za subjektivno ocenjevanje kliničnih izidov, zato je pomembno, da so študije dvojno slepe. Pri teh niti udeleženci niti zdravniki in preostali vpleteni do konca študije ne vedo, kakšno zdravljenje je bilo dodeljeno določenemu bolniku (23).

Regulatorne zahteve glede zasnove farmakokinetičnih preskušanj so jasne, pri kliničnih študijah pa pogosto ni regulatornih zahtev glede zasnove študij pri določenih indikacijah. Takrat se je z regulatornimi organi priporočljivo posvetovati glede glavnih parametrov študije (tako imenovani *scientific advice* pri Evropski agenciji za zdravila).

Pravila statistične analize pri kliničnih študijah so jasna, a ne tako specifična kot pri farmakokinetičnih, pri katerih so metode natančneje predpisane in standardizirane.

Farmakokinetične študije najpogosteje izvajamo v pogodbeni raziskovalni (klinični) organizaciji, ki ima prostore in opremo posebej prilagojene takšnemu raziskovanju. Prostovoljci ostanejo v taki pogodbeni organizaciji ves čas izvajanja kliničnega dela farmakokinetične študije, zato to stopnjo študije zelo dobro nadzoruje osebje pogodbene organizacije.

Bolniki, ki so vključeni v klinične študije, se navadno zdravijo v domačem okolju po navodilih zdravnika, ki sodeluje pri študiji. Zdravilo, ki ga dobijo pri zdravniku (v zdravstvenem domu ali na kliniki), odnesejo domov. Tu ga jemljejo redno, tako kot jih je podučil zdravnik oziroma je zapisano v protokolu študije. Bolnik ostaja z zdravnikom v stalnem stiku do konca

študije, v določenih časovnih razmikih zdravnika ponovno obišče zaradi ocenjevanja kliničnega učinka in varnosti. Ker je pri takem načinu izvajanja študije neposreden nadzor veliko manjši kot pri farmakokinetični študiji, je bolnikovo sodelovanje zelo pomembno.

Farmakokinetično študijo navadno izvajamo v enem centru (ki je del pogodbene raziskovalne organizacije). Pri klinični študiji sodeluje več centrov, zdravstvenih ustanov, ki so lahko v več regijah ali državah. Ker tudi vsak bolnik z določeno boleznijo ni primeren za vključitev v raziskavo (ustrezati mora namreč kriterijem določenim v protokolu), je treba imeti dovolj veliko število razpoložljivih bolnikov. Redkejša ko je določena bolezen, bolj je zato treba razširiti področje, v katerem se študija izvaja.

Ker gre za proučevanje delovanja zdravila na bolnikih, v študijo ne moremo vključiti vseh udeležencev naenkrat kot pri farmakokinetični študiji, zato je to postopno in traja nekaj mesecev (lahko celo več let).

Klinične študije za dokazovanje terapevtske ekvivalence so torej v večini primerov dolgotrajnejše, kompleksnejše in veliko dražje kot farmakokinetične študije. Glavne značilnosti in razlike so povzete v preglednici 1.

## 5 Sklep

Terapevtsko ekvivalenco lokalno delujočih zdravil najpogosteje preverjamo s kliničnimi študijami, ki jih načrtujemo odvisno od vrste zdravila in indikacije. Poznamo tudi druge načine, ki bi lahko bili še bolj točni, občutljivi, ponovljivi, bolj učinkoviti in stroškovno ugodnejši, a tu gre za vprašanje ustrezne argumentacije, validacije in ne nazadnje odprtosti regulatornih organov. Jasnih smernic, ki bi opredelile primeren pristop za čisto vsa lokalno delujoča zdravila, ni. Odločitev o izbiri primerne metode oziroma njihovih kombinacijah je izredno pomembna, saj z njimi posredno dokazujemo učinkovitost in varnost zdravila pred njegovim prihodom na trg.

**Preglednica 1:** Glavne razlike v dokazovanju terapevtske ekvivalence s farmakokinetičnimi oziroma kliničnimi študijami

**Table 1:** Main differences between assessment of therapeutic equivalence with pharmacokinetic and clinical studies

	Farmakokinetične študije	Klinične študije
mesto delovanja preskušanelega zdravila	na mesto(-a) delovanja se porazdeli s krvnim obtokom	delovanje neposredno na mestu aplikacije, sistemska absorpcija ni zaželeno (lokalno delujoča zdravila)
terapevtska ekvivalenca	primerjamo predpisane farmakokinetične parametre	neposredno primerjamo učinkovitost in varnost
faza preskušanja	I	III
udeleženci	zdravi prostovoljci	bolniki z določeno boleznijo
tip študije	večinoma navzkrižne	večinoma vzporedne
vrsta terapije	testno, primerjalno zdravilo	testno, primerjalno zdravilo, (placebo)
vključevanje	naenkrat	postopno
število udeležencev	število udeležencev manjše, običajno 24 do 48	število udeležencev večje, običajno 100 do 1000
jemanje zdravil	nadzorovano	v domačem okolju
trajanje	kratak čas, udeleženci največkrat dobijo en odmerek	daljši čas, potrebnih je več odmerkov

## 6 Literatura

1. The Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the investigation of bioequivalence, CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr \*\*. European Medicines Agency 2010.
2. Mrhar A. Zakaj so bistveno podobna zdravila med seboj zamenljiva? Zdrav Vestn 2003; 72: 345-346.
3. CHMP. Clinical Investigation of Corticosteroids Intended for Use on the Skin, 3CC26A. 1987.
4. Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). Note for guidance on the Clinical Requirements for Locally Applied, Locally Acting Products containing Known Constituents, CPMP/EWP/239/95. 1995.
5. CPMP. Points to Consider on the Requirements for Clinical Documentation for Orally Inhaled Products (OIP), CPMP/EWP/4151/00. 2004.
6. CHMP. Questions and answers on guideline title: clinical investigation of corticosteroids intended for use on the skin, CHMP/EWP/21441/2006. 2006.
7. CPMP. Requirements for clinical documentation for orally inhaled products (OIP) including the requirements for demonstration of therapeutic equivalence between two inhaled products for use in the treatment of Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) in adults and for use in the treatment of asthma in children and adolescents, CPMP/EWP/4151/00 Rev. 1. 2009.
8. U. S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Bioavailability and Bioequivalence Studies for Nasal Aerosols and Nasal Sprays for Local Action, draft guidance. 2003.
9. U. S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Topical dermatologic corticosteroids: in vivo bioequivalence. 1995.
10. U. S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research CDER. Topical Dermatological Drug Product NDAs and ANDAs — In Vivo Bioavailability, Bioequivalence, In Vitro Release, and Associated Studies. 1998.
11. Fed. Regist. US FDA. Guidance for industry on special protocol assessment. 2002.
12. Lionberger RA. FDA critical path initiatives: opportunities for generic drug development. AAPS J 2008. 10 (1): 103-109.
13. Code of Federal Regulations (CFR). Title 21; Food And Drugs, Chapter I; Food And Drug Administration, Department of Health And Human Services, Subchapter D; Drugs For Human Use, Part 320 Bioavailability and Bioequivalence Requirements. 2009.
14. Shah VP. Progress in Methodologies for Evaluating Bioequivalence of Topical Formulations. Am J Clin Dermatol 2001; 2(5): 275-280.
15. Au WL. Investigations of the bioavailability/bioequivalence of topical corticosteroid formulations containing clobetasol propionate using the human skin blanching assay, tape stripping and microdialysis. PhD thesis, Rhodes University. 2010.
16. Benfeldt E, Hansen SH, Vølund A et al. Bioequivalence of topical formulations in humans: evaluation by dermal microdialysis sampling and the dermatopharmacokinetic method. J Invest Dermatol 2007; 127 (1):170-178.
17. N'Dri-Stempfer B, Navidi WC, Guy RH et al. Optimizing metrics for the assessment of bioequivalence between topical drug products. Pharm Res 2008; 25 (7):1621-1630.
18. Pershing LK, Nelson JL, Corlett JL et al. Assessment of dermatopharmacokinetic approach in the bioequivalence determination of topical tretinoin gel products. J Am Acad Dermatol 2003; 48 (5): 740-751.
19. FDA US. Center for Drug Evaluation and Research. Interim guidance: cholestyramine powder in vitro bioequivalence. 1993.
20. Silkoff PE, McClean P, Spino M et al. Dose-Response Relationship and Reproducibility of the Fall in Exhaled Nitric Oxide After Inhaled Beclomethasone Dipropionate Therapy in Asthma Patients. Chest 2001; 119 (5):1322-1328.
21. Uradni list RS, št. 54/2006. Pravilnik o kliničnih preskušanjih zdravil, Stran 5872. 2006.
22. The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH). ICH Harmonised Tripartite Guideline. Guideline For Good Clinical Practice. E6(R1). 1996.
23. ICH. Note for Guidance on Statistical Principles for Clinical Trials. ICH E9. 1998.
24. Peters JR, Hixon DR, Conner DP et al. Generic drugs-safe, effective, and affordable. Dermatol Ther 2009; 22 (3): 229-240.