

Ensayo clínico sobre la bioequivalencia

clínica de una dosis de CLOPIDOGREL LETI CRAVID® (CLOP-L) 75 mg. comprimidos frente a CLOPIDOGREL SANOFI PLAVIX® (CLOP-S) 75 mg. tabletas administradas en una dosis diaria por 7 días en voluntarios sanos

Müller A. MD¹, Octavio J. MD; González Yibirín M., MD; Contreras J., MD; Méndez G.; Portillo M.; Valero Z.

¹UCV Instituto Nacional de Hematología y Oncología. Caracas Venezuela

Recibido: 20/03/2010 Aceptado: 10/04/2010

Resumen

Antecedentes

Los pacientes sometidos a procedimientos de intervención coronaria percutánea, al igual que en pacientes con enfermedad coronaria, deben recibir en forma indefinida tratamiento con ácido acetilsalicílico (AAS) y Clopidogrel.

El desarrollo de nuevos productos a base de Clopidogrel a menores costos ayudan a evitar la discontinuación prematura de la terapia antiplaquetaria; entre estos productos desarrollados tenemos la marca Cravid® de Laboratorios LETI S.A.V. y esta debe comparar su efectividad e inocuidad con el patrón internacional de Clopidogrel marca Plavix® de Laboratorios Sanofi Aventis.

Métodos: Se realizó un estudio: prospectivo, comparativo, cruzado, aleatorizado, en voluntarios sanos. Cada grupo recibió 1 comprimido de Clopidogrel Leti, CLOP-L o Clopidogrel Sanofi, CLOP-S de 75 mg. en una sola dosis al día durante 7 días continuos. Después de un período de lavado de 7 días recibieron el segundo tratamiento.

Se midió la agregación plaquetaria al inicio de cada período y a los 7 días de tratamiento mediante agregometría óptica, con un agregómetro Óptico Modelo 490-2D marca Cronolog, con sistema de autocalibración que trabajó con plasma rico en plaquetas. Lectura 0-100% de paso de luz.

Resultados: En ambos grupos se produjo un descenso importante en la agregabilidad plaquetaria a los 7 días de tratamiento de más del 50 % independiente del reactivo de ADP (Helena y Cronolog) utilizado para agregar ($P < 0.05$).

Conclusiones: La relación de las medias e IC del porcentaje de agregación obtenida con las dos diferentes marcas comerciales de ADP se encontraron entre el 80 y 125%, por lo cual se concluye que ambas marcas de Clopidogrel son bioequivalentes y por lo tanto, son perfectamente intercambiables.

Palabras claves: Clopidogrel, bioequivalencia farmacodinámica, agregación plaquetaria.

Summary

Background

The undergoing percutaneous coronary intervention procedures, as in patients with coronary disease should receive treatment indefinitely with acetylsalicylic acid (ASA) and Clopidogrel.

Developing new products based on lower costs clopidogrel to help prevent premature discontinuation of antiplatelet therapy, among these products we have developed the brand Cravid® of LETI S.A.V. Laboratories® and this should compare their effectiveness and safety with the international standard Clopidogrel brand Plavix® of Sanofi Aventis Laboratories.

Methods: We conducted a study: a prospective, comparative, cross-randomized, in healthy volunteers. Each group received 1 tablet of Clopidogrel Leti, CLO-L or Clopidogrel Sanofi-LCLOP-S 75 mg. in a single dose daily for 7 days. Followed for 7 day-washout period before administration of second treatment.

Platelet aggregation was measured at the beginning of each period and 7 days of treatment by agregometría optics. With a agregómetro Optical Model 490-2D.

Results: In both groups there was a decrease in platelets add to the 7 days of treatment for more than 50% independent of the reagent ADP (Helena and cronolog) used to add ($P < 0.05$).

Conclusions: The mean and CI at 90%, obtained with two different trademarks of ADP were between 80 and 125%, which was concluded that both brands are bioequivalent and are therefore perfectly interchangeable.

Keywords: Clopidogrel, bioequivalence pharmacodynamic, platelet aggregation.

Introducción

El Clopidogrel como agente antiagregante plaquetario oral, está indicado en la prevención del infarto de miocardio, ictus y de muerte de origen vascular en pacientes con historia reciente de accidente cerebrovascular, cardio o perivascular.

Es una droga inactiva *in vitro* y requiere una activación hepática para ejercer sus efectos. El metabolito activo inhibe selectiva e irreversiblemente la agregación plaquetaria inducida por el ADP, impidiendo la unión de la adenosina difosfato al receptor plaquetario. De esta manera la activación del complejo glicoprotéico GIIb/IIIa resulta alterada. Como este complejo es el receptor más importante para el fibrinógeno, su inactivación impide la unión del fibrinógeno a las plaquetas, lo que finalmente inhibe la agregación plaquetaria. Dado que el metabolito activo del Clopidogrel modifica de forma irreversible el receptor plaquetario, las plaquetas expuestas al fármaco permanecen alteradas el resto de su vida. El metabolito activo del Clopidogrel también inhibe la agregación plaquetaria inducida por otros agonistas¹.

Se cree que esta activación plaquetaria se lleva a cabo por el sistema de isoenzimas perteneciente a la subfamilia CYP 1A del citocromo P450. El compuesto activo es muy lábil y no ha podido ser identificado, por lo que el perfil farmacocinético corresponde al de un metabolito primario inactivo, un ácido carboxílico que supone aproximadamente el 85% de los metabolitos circulantes en el plasma¹.

La absorción del Clopidogrel es del 50% y no es afectada significativamente por los alimentos. Las concentraciones plasmáticas máximas del metabolito primario se consiguen una hora después de la dosis de 75 mg. Dos horas después de una dosis oral, ya no son detectables concentraciones plasmáticas del fármaco sin alterar. El Clopidogrel y su principal metabolito se unen de forma reversible a las proteínas plasmáticas (98 y 94% respectivamente). La vida plasmática es de aproximadamente 8 horas. Dos horas después de una única dosis oral, ya se observa una inhibición de la agregación plaquetaria. Con dosis repetidas de 75 mg por día, el máximo de inhibición de la agregación plaquetaria se consigue a los 3-7 días. En condiciones de equilibrio, la agregación plaquetaria es inhibida en un 40-60%. La prolongación del tiempo de hemorragia no es afectada de forma significativa por la edad, la disfunción renal o el género. La agregación plaquetaria y el tiempo de hemorragia vuelven gradualmente a su nivel basal unos cinco días después de la discontinuación del tratamiento¹.

El Clopidogrel 75 mg/día es generalmente un medicamento bien tolerado¹.

Los pacientes sometidos a procedimientos de intervención coronaria percutánea (ICP), al igual que la generalidad de los pacientes con enfermedad coronaria, reciben habitualmente en forma indefinida tratamiento con ácido acetil salicílico (AAS) a dosis antiagregantes, en ausencia de antecedentes de hipersensibilidad.

Sin embargo, el tratamiento sólo con ácido acetil salicílico no es suficiente para prevenir la trombosis de los "Stent", y por ello, para minimizar el riesgo de esta trombosis en estos pacientes, en la actualidad el tratamiento aceptado es añadir al AAS una tienopiridina (ticlopidina o clopidogrel) durante un tiempo que varía en función del tipo de "Stent" implantado.

Las complicaciones después del procedimiento de Angioplastia con Stent son reducidas. La tasa de éxito inmediato es aproximadamente del 96-97% con una tasa de complicaciones (Infarto, muerte, cirugía de urgencia) entre el 1-2%^{2,3,4}.

En un estudio realizado en una población venezolana, presentado en el Congreso Nacional de Cardiología (Sulbarán. ASCARDIO, 2007) donde se evaluaron los Stent colocados desde 2002 a 2006, se observó que de 246 pacientes, la incidencia de trombosis fue de 5.76%: subaguda definitiva: 7 (2.88%), aguda definitiva: 1 (0.4%), subaguda probable: (1.6%), tardía probable: 4 (1.6%), independiente del tipo del Stent⁵. De allí la importancia de la terapia antiagregante doble posterior a la colocación de un Stent. Sin embargo, muchos pacientes discontinúan la terapia prematuramente (29%)⁶. Las razones han sido múltiples, entre las que se reportan; edad avanzada, Stent post infarto, diabetes, baja fracción de eyección del ventrículo izquierdo, falla renal, así como causas económicas debido al elevado costo del Clopidogrel⁷.

Entre las recomendaciones propuestas por el American College of Cardiology⁸, para la prevención de la discontinuación prematura de la terapia dual antiagregante, se indica que las industrias de la salud, aseguradoras y autoridades, deben intentar asegurar las drogas a un costo que no cause discontinuación prematura.

Siguiendo las recomendaciones del American College of Cardiology de asegurar drogas a un costo que no cause discontinuación prematura de la terapia antiagregante, se ha desarrollado una nueva marca de Clopidogrel: Cravid[®], y se quiso comparar su efectividad e inocuidad con el patrón internacional Plavix[®].

Para evaluar la efectividad de estos nuevos genéricos de Clopidogrel en comparación con el primer Clopidogrel lanzado al mercado (producto de referencia) se realizó un estudio farmacodinámico comparativo en voluntarios sanos a fin de determinar y comparar el grado de agregabilidad plaquetaria producido por ambos productos.

Existen varios métodos para medir la agregación plaquetaria, tradicionalmente esta se realiza por el Método de Born (Light Transmisión Aggregometry), el cual ha sido el método de elección y utilizado en innumerables estudios^{9,10,11,12}. Se realiza utilizando un plasma rico en plaquetas de una muestra de sangre completa. Se fundamenta en el concepto de que la agregación plaquetaria en una solución uniforme está relacionada directamente con la cantidad de luz que es capaz de ser transmitida a través de la solución expresada en porcentaje de luz en una escala de 0 - 100%. La agregación

es inducida con la adición de agonistas plaquetarios como ADP, ácido araquidónico, colágeno, epinefrina y trombina.

El objetivo de este estudio fue comprobar la bioequivalencia farmacodinámica del clopidogrel de Laboratorios Leti SAV, Cravid® (CLOP-L) comprimidos de 75 mg, administrado en una dosis diaria durante 7 días frente al producto de referencia Plavix® tabletas de 75 mg (CLOP-S), administrados de manera similar, en su capacidad para inhibir la agregación plaquetaria, administradas en una población de voluntarios sanos.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio prospectivo, comparativo, cruzado, aleatorizado, en voluntarios sanos, con edades de 18 a 45 años, que hubiesen firmado el consentimiento y en los cuales se comprobó su condición de personas sanas, mediante un examen médico completo (historia clínica, examen físico, antecedentes personales) y pruebas paraclínicas: hematología (PT, PTT, tiempo de sangrado, química sanguínea, transaminasas), orina y heces, inmunología para hepatitis B y C, inmunología para HIV, EKG, Rx de tórax.

No se aceptaron para ingresar al estudio: Menores de edad, analfabetas, sujetos cuyo índice de Quetelet fuera menor de 18 ó mayor de 30, $IQ = \text{Peso (kg)} / (\text{Talla m})^2$, personas con antecedentes de: nefropatías, hepatopatías (incluyendo procesos virales), trastornos hematológicos, gastritis, úlcera gástrica, rectocolitis, alergia a medicamentos similares AINES: (Nimesulide, Diclofenac Pótasio, etc.), trastornos de la coagulación, enfermedades cardiovasculares, del SNC, metabólicas o cualquier condición que pueda interferir con la absorción, metabolismo y/o excreción del fármaco. Pacientes con infecciones activas, sean virales, bacterianas de cualquier tipo o por hongos, pacientes que se encontrasen bajo algún régimen terapéutico o que haya estado durante los 30 días previos al estudio, incluyendo contraceptivos orales.

No se aceptaron personas con: alcoholismo, consumo de drogas, enfermedades mentales evidentes o trastornos de conducta que pudiesen interferir con la investigación, hábito al cigarrillo fuerte (mayor a 10 cigarrillos diarios) que le impidiera cumplir con no fumar durante y previo a la investigación, donante de sangre en los 3 últimos meses, haber participado en un estudio similar en los 3 últimos meses, mujeres embarazadas o en período de lactancia.

El grupo A recibió 1 comprimido de Clopidogrel Leti, CLOP-L de 75 mg. en una sola dosis al día durante 7 días continuos. Después de un período de lavado de 7 días recibieron una tableta de Clopidogrel Sanofi, CLOP-S en una dosis de 75 mg. diarios por 7 días continuos.

El grupo B recibió 1 tableta de Clopidogrel Sanofi, CLOP-S en una dosis de 75 mg. diarios por 7 días continuos y después de un período de 7 días de lavado recibió 1 comprimido de

Clopidogrel Leti, CLOP-L de 75 mg. en una sola dosis al día durante 7 días continuos.

Se midió la agregación plaquetaria al inicio de cada período y a los 7 días de tratamiento, mediante agregometría óptica; con un agregómetro Óptico Modelo 490-2D marca Cronolog, con sistema de autocalibración que trabajó con plasma rico en plaquetas. Lectura 0-100% de paso de luz.

La validación se realizó con plasma autólogo. Se dio al plasma rico en plaquetas un valor de 100% y al plasma pobre en plaquetas el valor de 0%.

Las muestras de sangre fueron extraídas por punción de la vena antecubital sin uso de torniquete, y recogidas en tubos de plástico con citrato de sodio al 3,8%, en relación 9 partes de sangre / 1 parte de anticoagulante. Posteriormente centrifugadas durante 10 minutos a 1.000 rpm a temperatura ambiente para obtener plasma rico en plaquetas (PRP), y el remanente fue centrifugado a 2.000 rpm para obtener el plasma pobre en plaquetas (PPP). Luego se transfirieron a tubos plásticos y se mantuvieron a temperatura ambiente. El tiempo máximo transcurrido entre la toma de la muestra y la determinación de la agregación fue de 45 minutos.

La agregación plaquetaria en PRP fue evaluada mediante el método turbidimétrico de Born². En cubetas de un Agregómetro Dual marca Chrono-Log® (Chrono-Log Corporation, Havertown, Pennsylvania), vertieron 0,45 cc de PRP que contendrá 200.000 a 250.000 plaquetas/mm³, ajustado con PPP autólogo. Después de 3 a 5 min de incubación a 37°C, se añadió 0,05 mL de una solución de ADP (20 µM) de dos marcas comerciales Helena y Cronolog. El cambio en la transmisión de luz se evaluó a través de una muestra recogida por un registrador acoplado al agregómetro. La agregación plaquetaria se cuantificó utilizando la fórmula de Weiss, esta mide la densidad óptica (DO) máxima e inicial para dar un resultado en porcentaje de agregación:

$DO \text{ Inicial} - DO \text{ Máxima} / do \text{ inicial} * 100 = \% \text{ de agregación}$

El estudio tiene un error Alfa de 5% y Beta de 1%

Se utilizaron como agregantes dos marcas comerciales diferentes de ADP Helena Platelet Aggregation Reagent y Cronolog Reagents for Platelet Function 20 µM.

Se realizó estadística descriptiva para todas las variables (antropológicas y de análisis). Se utilizaron pruebas paramétricas T Student y no paramétricas Wilcoxon intra grupo antes y después) y Mann Whitney entre grupos. Para un error de 0.05. Para el cálculo de la bioequivalencia se realizó una transformación logarítmica de los resultados a fin de normalizarlos.

²Born G., Cross M. Thew aggregation of blood platelet J. Physiol (1963), 168:178-195

Resultados

Ingresaron al estudio 20 voluntarios con una edad promedio de 23.3+/-4.91 años, peso de 64.85+/-7.10 Kg, talla 1.7+/-0.08 m, IMC 22.38+/- 2.13. Presión arterial sistólica

de 107.53+/-9.17, Presión arterial diastólica de 71.93+/-4.01 mmHg y pulso 72.73+/-7.81 lpm. Con examen físico y exámenes paraclínicos normales.

Tabla N° 1: Resultados de la agregabilidad plaquetaria

Voluntario	Clopidogrel LETI			Clopidogrel Sanofi			Clopidogrel LETI			Clopidogrel Sanofi		
	Helena	7 días Tto	% Descenso	Helena	7 días Tto	% Descenso	Cronolog	7 días Tto	% Descenso	Cronolog	7 días Tto	% Descenso
	Inicio			Inicio			Inicio			Inicio		
1	87	24	72,41	74	24	67,57	80	22	72,50	64	30	53,13
2	85	37	56,47	86	71	17,44	75	35	53,33	69	50	27,54
3	60	30	50,00	105	37	64,76	64	39	39,06	97	37	61,86
4	87	56	35,63	72	43	40,28	79	54	31,65	68	44	35,29
5	44	24	45,45	75	43	42,67	43	23	46,51	63	40	36,51
6	97	81	16,49	94	58	38,30	71	70	1,41	80	50	37,50
7	90	27	70,00	86	38	55,81	78	23	70,51	91	33	63,74
8	59	38	35,59	91	56	38,46	55	31	43,64	74	51	31,08
9	85	44	48,24	91	49	46,15	76	39	48,68	79,0	47,0	40,51
10	97	58	40,21	84	25	70,24	89	48	46,07	71	19	73,24
11	69	44	36,23	91	75	17,58	64	31	51,56	99	61	38,38
12	76	38	50,00	84	29	65,48	85	33	61,18	67	25	62,69
13	101	44	56,44	80	25	68,75	80	40	50,00	78	22	71,79
14	79	23	70,89	109	29	73,39	68	30	55,88	92	26	71,74
15	79	16	79,75	79	16	79,75	80	13	83,75	89	11	87,64
16	58	33	43,10	68	23	66,18	65	30	53,85	87	22	74,71
17	93	29	68,82	111	39	64,86	76	27	64,47	94	41	56,38
18	83	25	69,88	74	25	66,22	72	22	69,44	68	27	60,29
19	52	12	76,92	96	17	82,29	57	17	70,18	76	19	75,00
20	97	43	55,67	100	33	67,00	93	48	48,39	89	30	66,29
Promedio	78,9	36,3	53,91	87,5	37,75	56,66	72,50	33,75	53,10	79,75	34,25	56,27
SD	16,63	16,04	16,86	12,41	16,849	18,82	12,05	13,64	17,69	11,66	13,35	17,64
P intra Trat		5E-10			4E-10			5E-10			3E-10	
P entre Trat	0,0678	0,7085	0,4439				0,0650	0,8848	0,4215			
Correlación							0,847	0,9392		0,60405	0,9485	

La Tabla 1 muestra los resultados de la agregación plaquetaria medida en los 20 sujetos voluntarios que fueron sometidos a la administración de CLOP-L y CLOP-S.

En ambos grupos se produjo un descenso importante en la agregabilidad plaquetaria a los 7 días de tratamiento de más del 50% independiente del reactivo de ADP (Helena y Cronolog) utilizado para agregar (P < 0.05).

No hubo diferencias significativas en la agregabilidad plaquetaria ni al comienzo ni luego de ninguno de los períodos de tratamiento entre ambos medicamentos.

Se observaron diferencias estadísticamente significativas en las medidas de agregabilidad plaquetaria obtenidas con los dos reactivos, sin embargo en general se obtuvo una buena correlación entre los resultados de ambos reactivos, lo que indica que para evaluar una población determinada es importante que se utilice siempre la misma marca comercial de agregante (Tabla N° 2).

Tabla N° 2 Comparación de los resultados por reactivos

	Clopidogrel LETI		Clopidogrel Sanofi	
	Inicio	7 día	Inicio	7 día
P	0.005	0.059	0.004	0.016
Correlación	0.85	0.94	0.6	0.94

Tabla N° 3 Evaluación de la bioequivalencia

Reactivo	Medias	IC al 90%
Helena	96%	93%-100%
Cronolog	99%	96%- 102%

Las medias y los intervalos de confianza al 90%, obtenidas con las dos diferentes marcas comerciales de ADP se encontraron entre el 80 y 125%, por lo cual se concluye que ambas marcas de Clopidogrel son bioequivalentes, es decir disminuyen la agregabilidad plaquetaria de manera similar y por lo tanto son perfectamente intercambiables.

Discusión

Heeg y colaboradores¹³, revisaron las implicaciones económicas de la terapia dual luego de intervencionismo coronario percutáneo (tanto electiva, como por síndrome coronario agudo) en el sistema de salud holandés. Mediante un modelo de Markov se combinaron los datos de CREDO y PCI-CURE en referencia a epidemiología, costos y calidad de vida. Se consideraron costos directos de salud, en euros y tasas vigentes en 2004. Se evaluó el costo-efectividad expresada en costo por año de vida (QALY por sus siglas en inglés). Basados en PCI-CURE, con el pre-tratamiento con

300 mg de Clopidogrel y la administración diaria de 75 mg por nueve meses, se ahorrarían 1.119 euros y se ganarían 0,03 años de vida y 0,07 QALY por paciente. Con base en los datos del CREDO, el tratamiento inicial seguido por un año de terapia ininterrumpida, ahorraría 497 euros con una ganancia de 0,10 años de vida y 0,14 QALY por paciente. Los autores concluyen que en el sistema de salud holandés la terapia combinada (prolongada) disminuiría costos y aumentaría la sobrevida (ajustada a calidad) en pacientes con intervencionismo coronario percutáneo (por síndrome coronario agudo o electivo).

En síntesis, la relación costo-efectividad de la terapia antiplaquetaria prolongada, depende del riesgo inicial en cada paciente, así como del riesgo asociado al tratamiento y los costos derivados dentro del sistema que se estudie. La evidencia acumulada sugiere que la relación costo-efectividad se optimiza al individualizar el tratamiento basado en el nivel de riesgo. Sin embargo muchos pacientes abandonan el tratamiento prematuramente¹⁴.

De acuerdo con el American College of Cardiology⁸, en la prevención de la discontinuación prematura de la terapia dual antiagregante, las industrias de la salud, aseguradoras, autoridades, deben intentar asegurar la accesibilidad a las drogas a un costo que no cause discontinuación prematura.

Uso de genéricos: efecto de los medicamentos anti-trombóticos «genéricos». Esta es una variable muy importante a considerar. La utilización y disponibilidad de los medicamentos genéricos, es viable siempre y cuando demuestren ser iguales e intercambiables y tengan un adecuado balance costo-efectividad (tengan un costo directo e indirecto más reducido). No es adecuado ni seguro para el paciente (sistema de salud), considerar que todos los genéricos son iguales a la molécula original, que proporcionan igual beneficio y que ahorran costos. Siempre se deben tener las más altas demostraciones de efectividad y control de costos¹⁵.

Existe una necesidad mundial en disminuir costos en atención de salud a fin de hacerla más accesible al mayor porcentaje de población posible. En países en desarrollo, se han hecho esfuerzos para crear genéricos equivalentes de buena calidad. En Pakistán y Venezuela por ejemplo, se han desarrollado Clopidogrel genéricos equivalentes con seguimiento de agregación plaquetaria^{16,17}.

Es necesario asegurarse de que las formulaciones de Clopidogrel que se utilizan, sean tan seguras y efectivas como el medicamento original. Nuestro estudio muestra que este es efectivamente el caso con el uso de CLOP-L.

Conclusiones

En este estudio quedó perfectamente demostrado que ambas marcas de Clopidogrel disminuyen la agregabilidad plaquetaria en más del 50% de manera similar entre ellos y a los niveles que está descrito en la literatura.

Referencias

1. Schrör K. Clinical pharmacology of the adenosine diphosphate (adp) receptor antagonist, clopidogrel. *Vasc Med.* 1998; 3(3):247-51.
2. Craft R., Chavez J., Snider C. et al. Comparison of modified thrombelastograph and plateletworks whole blood assays to optical platelet aggregation for monitoring reversal of clopidogrel inhibition in elective surgery patients. *J Lab Clin Med.* Vol. 145; N° 6, 2005:309-315
3. Moussa I., Mario C., Facc, Reimmers B., et al. Subacute Stent Thrombosis in the Era of Intravascular Ultrasound-Guided Coronary Stenting without Anticoagulation: Frequency, Predictors and Clinical Outcome. *J. Am Coll Cardiol.* 1997; 29:6-12
4. Holmes D., Kereiakes D., Laskey W., Colombo A. et al. Thrombosis and Drug –Eluting Stents. *Journal of the American College of Cardiology* 2007; 50(2):109-118.
5. Sulbarán R., Murillo J., Salazar J., Torres W., García E. Evaluación de eventos adversos cardíacos mayores en los pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea en el laboratorio de hemodinamia. *Ascardio*, 2002 - 2006.
6. Grines C., Bonow R., Casey D. et al. Prevention of Premature Discontinuation of Dual Antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents. *Circulation* 2007; 115:813-818.
7. Feng D., McKenna C., Murillo J., et al. Effect of Aspirin Dosage and Enteric Coating on Platelet Reactivity. *Excerpta Medica.* 1997; 80:189-193.
8. Cox D., Maree A., Dooley M., Conroy R., et al. Effect of Enteric Coating on Antiplatelet Activity of Low-Dose Aspirin in Healthy Volunteers. *American Heart Association.* 2006; 37:2153-2158.
9. De la Cruz J., González- Correa J., Guerrero A. et al. Differences in the effects of extended-release aspirin and plain-formulated aspirin on prostanoids and nitric oxide in healthy volunteers. *Blackwell Publishing Fundamental & Clinical Pharmacology.* 2003; 17:363-372.
10. Taylor M., Misso N., Stewart A. & Thompson P. The effects of varying doses of aspirin on human platelet activation induced by PAF, collagen and arachidonic acid. 1992; 33:25-31.
11. Heeg BM, Peters RJ, Botteman M, van Hout BA. Long-term clopidogrel therapy in patients receiving percutaneous coronary intervention. *Pharmacoeconomics* 2007; 25 (9): 769-82.
12. Weintraub W., Jonsson B., Bertrand M. The value of clopidogrel in addition to standard therapy in reducing atherothrombotic events. *Pharmacoeconomics* 2004; 22 Suppl. 4:29-41
13. Shelley W. Mixed thoughts on how generic clopidogrel might impact patient providers. www.theheart.org/article/729929.do August 11, 2006; 1-3.
14. Ashraf T, Ahmed M, Talpur MS, Kundi A, Faruqui AM, Jaffery AH, Fareed A. Competency profile of locally manufactured clopidogrel Lowplat and foreign manufactured clopidogrel Plavix in patients of suspected ischemic heart disease (CLAP-IHD). *J Pak Med Assoc* 2005; 55 (10): 443-8.
15. José G. Díez, MD; Jaime Cabrales, MD); Darío Echeverri, MD. Actualidad en terapia antiplaquetaria 2008: Duración, monitoreo y costos. Current events in anti-platelet therapy 2008: duration, monitoring and costs. *Rev. Col. Cardiol.* vol.15 no.2 Bogota Mar/Apr. 2008: 15(2):43-49.
16. Takallapalli ramesh kumar rao); Usha. Rani; Naidu M.; Gogtay J. A.; Meena Matthew). Bioequivalence and tolerability study of two brands of clopidogrel tablets, using inhibition of platelet aggregation and pharmacodynamic measures *Current therapeutic research* 2003, 64, (9). 685-696.
17. Mijares M.; Gomez M, Quijada A.; Borges R, Ruiz Sáez A. Eficacia comparativa de dos presentaciones de clopidogrel en la inhibición de la agregabilidad plaquetaria. *Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica* 2008. 27(1); 86-89.