

---

## **BOLETIN CEDIQUIFA N° 42**

---

### **TEMAS**

- EQUIVALENCIA FARMACEUTICA  
NO ES EQUIVALENCIA TERAPEUTICA. ¿POR QUE?**
- BIODISPONIBILIDAD EN LOS  
ANTIVIRALES Y ANTIMICROBIANOS**
- NORMAS VIGENTES SOBRE BIOEQUIVALENCIA**

Foto retirada de tapa y contratapa:

*Premio "Bernardo Houssay 2002" al equipo de investigadores que dirige el Dr. Héctor N. Torres en el INGBI-CONICET-UBA (Instituto de Investigaciones en Ingeniería Genética y Biología Molecular).*

---

*Boletín del Centro de Estudios para el Desarrollo de la Industria Químico-Farmacéutica  
Argentina - CEDIQUIFA. Número 42. Año 2003. **Directora: Farm. María Elena Agosti.**  
Dirección Nacional del Derecho de Autor N° 1200427. Prohibida su reproducción total o parcial.  
Las opiniones vertidas por los autores de artículos firmados que publica CEDIQUIFA son bajo  
exclusiva responsabilidad de los mismos. A los lectores del Boletín CEDIQUIFA, invitamos a hacer  
llegar sus opiniones, sugerencias e inquietudes.  
Dirección: Tucumán 335 - 7° "D" - (C1049AAG) Buenos Aires, Argentina  
Teléfono/Fax: 4312-0137/0153. E-mail: [cedieduca@arnet.com.ar](mailto:cedieduca@arnet.com.ar)  
Web Site: <http://www.cedi.org.ar>*

---

## INDICE

---

I. Equivalencia farmacéutica no es equivalencia terapéutica. ¿Por qué? <i>Dr. Eduardo Gallardo</i> .....	5
II. El problema de la Biodisponibilidad en los antivirales y antimicrobianos <i>Profesor Dr. Modesto Carlos Rubio</i> .....	15
III. Normas vigentes sobre Bioequivalencia <i>Lic. María Lidia Praturlón</i> .....	23
IV. Normas vigentes sobre Bioequivalencia <i>Farm. Graciela Pesce</i> .....	41
V. Normas vigentes sobre Bioequivalencia <i>Dr. Guido Pesce</i> .....	63
VI. Resoluciones / Disposiciones Biodisponibilidad / Bioequivalencia .....	73
1. Disposición ANMAT N° 3185/99 (Boletín Oficial N° 29.179 del 2/7/1999). Publicada en el Boletín CEDIQUIFA N° 39. Año 1999. ....	73
2. Resolución Secretaría de Políticas y Regulación Sanitaria N° 189/00 (Boletín Oficial N° 29.537 del 30/11/2001). Publicada en el Boletín CEDIQUIFA N° 41. Año 2001. ....	73
3. Resolución Secretaría de Políticas y Regulación Sanitaria N° 40/01 (Boletín Oficial N° 29.605 del 9/3/2001) .....	73
4. Disposición ANMAT N° 3311/01 (Boletín Oficial N° 29.677 del 27/6/2001) .....	76
5. Disposición N° 1277/02 (Boletín Oficial del 19/4/2002) .....	82
6. Disposición ANMAT N° 2807/02 (Boletín Oficial N° 29.925 del 21/6/2002) .....	84
7. Disposición ANMAT N° 2814/02 (Boletín Oficial N° 29.925 del 21/6/2002) .....	86
8. Disposición N° 3598/02 (Boletín Oficial N° 29.963 del 15/8/2002) .....	88
9. Disposición ANMAT N° 4290/02 (Boletín Oficial N° 29.925 del 24/9/2002) .....	102



# ***Comité de Ética Independiente en Investigación Clínica***

***“Dr. Virgilio G. Foglia”***

Oficina para la Protección del  
Sujeto en Investigación (OHRP)

Registro IRB 00001678

*Comité de Ética independiente y  
multidisciplinario creado en 1994  
para la protección de las personas  
participantes en estudios de  
investigación clínica.*

*Bajo los auspicios de CEDIQUIFA,  
Asociación Médica Argentina (AMA),  
Sociedad de Ética en Medicina (AMA),  
Comité Argentino de Educación para  
la Salud de la Población (CAESPO),  
Asociación Argentina de Farmacia y  
Bioquímica Industrial, Sociedad  
Argentina de Psiquiatras (Miembro de  
la World Psychiatric Association) y  
Academia Argentina de Ética  
en Medicina.*

**Informes y consultas:** Tucumán 335, 7° “D”  
(C1049AAG) Buenos Aires, Argentina  
Tel./Fax: 4312-0137/0153  
E-mail: cbarclay@pccp.com.ar  
cedieduca@cedi.org.ar  
Web Site: www.cedi.org.ar



Editor: Dr. Carlos A. Barclay

---

# **I. EQUIVALENCIA FARMACEUTICA NO ES EQUIVALENCIA TERAPEUTICA. ¿POR QUE?**

Biodisponibilidad y Bioequivalencia.

¿Cuándo son necesarias en productos de liberación inmediata con efecto sistémico?

Comentarios sobre las DIRECTIVAS DE LA COMUNIDAD  
ECONOMICA EUROPEA EN VIGENCIA DESDE JUNIO DE 1992

---

*Dr. Eduardo Gallardo*

---

## **1. INTRODUCCION**

Las directivas de la Comunidad Económica Europea (CEE) se ocupan de asegurar un mínimo de calidad en los medicamentos genéricos<sup>(1)</sup>.

Está claro que el mayor beneficio de éstos, es el menor precio por ausencia de costos de investigación y desarrollo, con lo que se logra una mayor accesibilidad a los medicamentos ya establecidos. En contraposición a esto, una mayor accesibilidad a medicamentos de calidad insuficiente, más que beneficios, trae aparejados mayores costos y dificultades a pacientes, médicos y sistemas de salud por confusiones derivadas de ineficacia en los tratamientos y/o aparición de eventos adversos. Estos, si no son identificados, complican la evolución clínica.

## **2. DEFINICIONES**

La acción farmacoterapéutica de un producto debe ser reproducible para poder ser confiable. La acción óptima del medicamento se logra cuando “llega al sitio de acción en concentraciones adecuadas y durante el período de tiempo necesario” (*biodisponibilidad*).

Se entiende que “dos productos son *bioequivalentes* cuando siendo *farmacéuticamente equivalentes* (iguales dosis, contenidos y formas de administración), sus biodisponibilidades después de la administración en igual dosis molar son similares en tal grado que sus efectos, respecto a eficacia y seguridad, serán esencialmente iguales”.

Dadas las inversiones necesarias para realizar estudios clínicos con poder suficiente para demostrar equivalencias terapéuticas entre dos productos, en determinados casos es recomendable asumir que los datos farmacocinéticos pueden utilizarse para establecer la bioequivalencia.

El producto “*innovador*” es aquel que ha presentado la documentación original completa para solicitar el permiso de comercialización.

Se definen productos *esencialmente similares* a un “*innovador*” cuando tienen la misma fórmula cuantí y cualitativa de sustancias activas, iguales formas farmacéuticas y se ha

demostrado cuando es necesario, su bioequivalencia con el producto original. Estos productos son designados como “*genéricos*” o “*genéricos de marca*” y pueden comercializarse cuando se vence la protección otorgada por la patente del medicamento innovador.

Por otra parte, un producto medicinal es *terapéuticamente equivalente* a otro, cuando demuestra clínicamente la misma seguridad y eficacia, utilizando las mismas formas farmacéuticas, vías de administración y dosis.

En la práctica, las evidencias de bioequivalencia se toman como prueba de equivalencia terapéutica cuando los excipientes son bien conocidos y seguros, utilizándose la misma información básica para prescribir.

### 3. DISEÑO Y CONDUCCION DE ESTUDIOS

Los estudios de biodisponibilidad deben realizarse aplicando los conocimientos actuales de farmacocinética y ser acordes a las reglas de *buenas prácticas clínicas*, incluyendo la participación de un Comité de Ética.

Se utilizan preferentemente diseños cruzados y aleatorizados y generalmente son suficientes estudios con *monodosis*. En algunos casos se solicitan adicionalmente estudios con niveles plasmáticos *en concentración estable* (“steady state”). Esto se aplica en casos de problemas de *sensibilidad* por dosis únicas elevadas, o mayor *variabilidad interindividual* de las concentraciones. También se solicita en casos de farmacocinéticas variables según dosis o tiempo-dependientes y por último, cuando se utilizan productos de liberación retardada.

El número de sujetos voluntarios debe estar justificado por criterios estadísticos, según la desviación de la característica en estudio (hasta un 20 %) y con *un mínimo de 12 voluntarios*. Los muestreos deben ser suficientes para cubrir al menos el 80 % del área bajo la curva y en casos de estudios con nivel plasmático estable, se recomienda realizar ciclos completos de 24 horas, que permitan detectar ritmos circadianos en la biodisponibilidad.

Para las indicaciones en adultos, se incluyen pacientes de ambos sexos, *de 18 a 55 años, en ayunas* y preferentemente *no fumadores*.

En los estudios de biodisponibilidad, se determina la forma y el área bajo la curva de las concentraciones de la droga en plasma. Con ésta y la excreción renal acumulada, se determina la cantidad y proporción de su absorción. Asimismo se determinan otras características farmacocinéticas según sea necesario por el tipo de droga.

Los análisis bioquímicos utilizados para determinar el principio activo o sus derivados en el plasma u otros fluidos corporales deberán cumplir requisitos de especificidad, precisión y exactitud.

Deberán tenerse en cuenta la estabilidad del producto a dosar en las muestras biológicas, así como requerimientos especiales para el análisis de isómeros o formas quirales activas.

Los productos a analizar deben haberse fabricado de acuerdo a las *Buenas Prácticas de Fabricación*. Serán comparados con el producto de referencia innovador.

Las muestras del primer lote se compararán asimismo, con los lotes obtenidos al llegar a la fabricación en escala, debiendo demostrar la misma disolución *in vitro*. El fabricante deberá retener un número suficiente de muestras del producto durante el tiempo de vencimiento asignado más un año, para permitir la repetición de los estudios *in vitro* e *in vivo*, a requerimiento de las autoridades.

Adicionalmente, siempre se informarán los resultados de los *estudios de disolución in vitro* obtenidos con los lotes del producto en estudio y del de referencia, que fueran hallados bioequivalentes.

El reporte de los estudios deberá ser claro, adjuntando la documentación completa y con las firmas de los responsables participantes, tales como monitores e investigadores en sus respectivas secciones. También deberán identificarse los lotes utilizados y correspondientes certificaciones del fabricante.

#### **4. SOLICITUDES PARA PRODUCTOS CONTENIENDO NUEVAS SUSTANCIAS ACTIVAS (Nuevas entidades químicas)**

Las nuevas entidades químicas de acción sistémica deberán incluir las determinaciones de biodisponibilidad en comparación con su administración intravenosa. Si esto no fuera posible, se utilizará una suspensión oral estandarizada.

Las formas a comercializar, serán validadas mediante estudios comparativos con las utilizadas en los estudios clínicos, en especial en los de determinación de dosis.

#### **5. SOLICITUDES PARA NUEVOS PRODUCTOS CONTENIENDO SUBSTANCIAS ACTIVAS APROBADAS**

Cuando un nuevo producto va a utilizarse como sustituto de un producto medicinal aprobado, como equivalente farmacéutico, deberá demostrarse o justificarse su equivalencia. Deberán efectuarse estudios de bioequivalencia si la bio-inequivalencia puede tener significación terapéutica.

Los estudios de bioequivalencia serán realizados si hay:

- a) riesgo de bio-inequivalencia y/o
- b) riesgo de fracaso farmacoterapéutico (eficacia) o disminución de la seguridad clínica.

Los siguientes criterios secuenciales se consideran útiles para evaluar la necesidad de realizar estudios *in vivo*:

##### **1. Productos orales de liberación inmediata y acción sistémica:**

- 1.1. Indicado en patologías serias que requieren respuesta asegurada.
- 1.2. Escaso margen terapéutico.
- 1.3. Farmacocinética complicada por absorción <70 % o ventana de absorción, cinética no linear, eliminación presistémica >70 %.
- 1.4. Propiedades fisicoquímicas desfavorables, como baja solubilidad, modificaciones metaestables, inestabilidad, etc.
- 1.5. Evidencia documentada de problemas de biodisponibilidad.
- 1.6. Datos disponibles insuficientes, a menos que el solicitante justifique que los estudios *in vivo* no son necesarios.

##### **2. Productos de liberación inmediata no orales.**

##### **3. Productos de liberación modificada con acción sistémica.**

Si ninguno de los criterios anteriores es aplicable, los estudios de disolución *in vitro* serán suficientes.

#### **5.1. EXENCIONES**

En algunas situaciones, el solicitante no requerirá presentar estudios de bioequivalencia:

a. Esto es cuando el nuevo producto sólo difiere del anterior ya aprobado en la dosis de la sustancia activa y cumple con todas las siguientes condiciones:

- Farmacocinética lineal.
- Igual composición cualitativa.
- Igual proporción entre sustancia activa y excipientes.
- Ambos productos se realizan por el mismo fabricante en el mismo sitio de producción.
- Los estudios de biodisponibilidad o bioequivalencia ya se han realizado comparados con el original.
- Bajo las mismas condiciones, el índice de disolución *in vitro* es el mismo.

b. Otros casos lo constituyen pequeñas reformulaciones o cambios en los métodos de manufactura por el fabricante original cuando puede demostrarse que no afectará la biodisponibilidad y los tests de biodisponibilidad del producto original ya se han realizado, siendo los estudios de disolución equivalentes bajo las mismas condiciones.

c. En casos de administración parenteral de soluciones equivalentes farmacéuticas a un producto medicinal normalmente aprobado.

d. Cuando el producto es una forma oral líquida en solución siendo equivalente farmacéutico al original y no conteniendo excipientes que puedan afectar el pasaje gástrico ni la absorción intestinal.

e. Si se ha demostrado correlación entre las disolución *in vivo* e *in vitro* y la disolución *in vitro* del nuevo producto es equivalente con la del ya aprobado bajo las mismas condiciones usadas para establecer la correlación.

## 5.2. SUPRABIODISPONIBILIDAD

Cuando la biodisponibilidad es significativamente mayor que la del producto original, el nuevo producto deberá reformularse con un nuevo dosaje adecuado para asegurar la equivalencia terapéutica.

Si las relaciones entre eficacia y niveles plasmáticos no son bien conocidos, deberán realizarse estudios clínicos adicionalmente.

## 6. SITUACIONES EN LAS QUE LOS ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD NO SON RELEVANTES

Los estudios de biodisponibilidad generalmente no son requeridos si se cumplen alguna de las siguientes condiciones:

- El producto es una solución simple, para uso intravenoso o es un gas para inhalación.
- Productos para uso local sin acción sistémica, aunque pudieran ser requeridos estudios de seguridad si no pudiera excluirse la posibilidad de absorción parcial.

Para probar equivalencia terapéutica, se requieren estudios clínicos o farmacodinámicos.



## 7. SEMEJANZAS Y DIFERENCIAS CON ARGENTINA

La ANMAT adoptó desde su creación un modelo fiscalizador, expresado en la exigencia de las Buenas Prácticas de Fabricación y Control de los medicamentos<sup>(2)</sup>.

En cuanto a los criterios de aplicación de los estudios de bioequivalencia, toma en cuenta, para las formas farmacéuticas orales sólidas de liberación inmediata, las características de solubilidad y permeabilidad de los principios activos.

Clase 1: alta solubilidad y permeabilidad.

Clase 2: baja solubilidad y alta permeabilidad.

Clase 3: alta solubilidad y baja permeabilidad.

Clase 4: baja solubilidad y baja permeabilidad.

Aquí, observamos una diferencia en cuanto a los criterios de la CEE enumerados en el punto 5., donde se menciona el riesgo de bio-inequivalencia y de modificaciones en la eficacia y seguridad del medicamento seguidos de criterios secuenciales de evaluación.

Otro de los criterios tenidos en cuenta por ANMAT, es que “cuando a los países les faltan los medios para aplicar plenamente el standard de bioequivalencia, se recomienda que se aplique gradualmente”.

Considera que en la Argentina, existiendo una gran cantidad de productos similares, estos estudios deben realizarse gradualmente en base a su riesgo sanitario.

Aclara que esto no tiene que ver con los medicamentos genéricos, los que no están definidos en nuestra ley de medicamentos. La implementación de una política de medicamentos genéricos impondría, de acuerdo a definiciones internacionales (OMS, FDA, EMEA) la demostración de bioequivalencia antes de su aprobación.

En este sentido, es importante considerar que nuestras universidades cuentan con medios y personal altamente calificado que podría realizar estos estudios.

En cuanto a las definiciones, ANMAT considera que existe equivalencia terapéutica cuando dos especialidades medicinales que son equivalentes farmacéuticos, resultan igualmente eficaces y seguras al administrar la misma dosis molar luego de estudios apropiados (bioequivalencia, farmacodinámicos, clínicos o *in vitro*) (OMS).

Se observa que esta última definición es menos acotada que la utilizada por la EMEA (CEE). La definición de medicamento similar (copia) es la de producto que es equivalente farmacéutico al de referencia, iguales indicaciones y posología. Pero puede diferir en tamaño, forma y período de vencimiento. Los tests de disolución son comparables.

También esta definición es diferente a la de medicamento “esencialmente similar”, antes descripta en el punto 2.

En 1999 (Disposición ANMAT 3185/99) se establecen requerimientos similares a los de la Unión Europea en cuanto a la demostración de Equivalencia Terapéutica para medicamentos con riesgo sanitario significativo, publicándose un cronograma de aplicación.

Los requerimientos para la realización de estudios de equivalencia en seres humanos, son muy similares a los descriptos para la Unión Europea, en cuanto a las observaciones sobre los productos, sujetos, métodos analíticos, diseño, variables farmacocinéticas, etc.

Se enumeran en la disposición, 15 principios activos y períodos calendarios en el que los fabricantes de medicamentos conteniendo estas drogas de alto riesgo sanitario, deberían haber realizado los estudios de bioequivalencia.

La Disposición 3311/2001, establece la obligación de realizar estudios de bioequivalencia y biodisponibilidad a las especialidades medicinales conteniendo como principio activo antirretrovirales utilizados para el tratamiento de la infección por virus de inmunodeficiencia humana. Los estudios correspondientes deberán estar completos hasta di-

ciembre de 2002. Este plazo fue prorrogado por la Disposición 1277/02, hasta el 31 de diciembre de 2002 para el primer grupo de antirretrovirales y hasta junio de 2003 para el resto.

La Disposición 2814/2002, enumera las formas farmacéuticas que son exceptuadas de realizar estudios de equivalencia. Estas son las de aplicación parenteral y las de uso no sistémico. Esta resolución expresa criterios similares a los antes mencionados para la reglamentación europea.

## **8. ESTUDIOS DE BIOEQUIVALENCIA Y BIODISPONIBILIDAD EN NUESTRO PAIS**

La ANMAT ha demostrado por medio de varias resoluciones desde 1999, la importancia que asigna a los estudios de biodisponibilidad y equivalencia.

Por otra parte, INAME ha comprobado casos de disolución inadecuada constatando inequivalencias en algunos productos, como causa de objeción de registro más frecuente (55 %). En algunos casos debió realizar segundas y terceras revisiones. El número de evaluaciones se elevó considerablemente, habiéndose efectuado controles de resultados analíticos en cerca de 300 formas farmacéuticas entre los meses de julio y agosto de 2002<sup>(3)</sup>. Adicionalmente, realiza muestreos al azar de productos en comercialización, analizando la concentración y disolución de los principios activos<sup>(2)</sup>.

Esta elevada actividad, revela un alto número de trámites de registros, acorde con las aproximadamente 40.000 formas farmacéuticas que se encuentran en el mercado. Por otra parte, se han reportado comparaciones de disolución de productos copias existentes en el mercado en el que el rechazo de equivalencia del Factor de Disolución, indicó probable bio-inequivalencia respecto al producto innovador<sup>(5)</sup>.

Además del gran número de medicamentos producido actualmente, debe tenerse en cuenta que nuevos laboratorios de genéricos se están instalando en el país.

Otra fuente de producción que trata de controlarse, es la originada en farmacias, que si bien están autorizadas a preparar formulaciones magistrales, no lo están para la preparación en escala. Esto ha motivado la intervención de las autoridades en varias oportunidades.

La reciente ley de sustitución de receta por medio del nombre genérico en lugar del de marca, se ha promulgado con el objetivo de aumentar la accesibilidad de los medicamentos mediante la reducción de los precios<sup>(4,6)</sup>.

Sin embargo, no es útil ni significa un ahorro, aumentar la accesibilidad de medicamentos que no cumplen con criterios de seguridad y eficacia (Tablas 1 a 3), por lo que la aplicación de los estudios de bioequivalencia se torna aún más perentoria<sup>(7-11)</sup>.

Por lo expuesto, sería deseable que los estudios de bioequivalencia solicitados hasta ahora para los medicamentos con riesgo sanitario alto y a los indicados en terapia anti-rretroviral, fueran aplicados respetando los plazos establecidos y agregando nuevos listados de medicamentos (riesgo intermedio).

Debería tenerse en cuenta que los costos de realización de estos estudios no son tan elevados en comparación con las inversiones necesarias para la producción en gran escala. El riesgo de comercializar productos que aún no han sido adecuadamente controlados de acuerdo a pautas internacionales, se incrementa por el poco difundido hábito de comunicación de eventos adversos, tanto por parte de pacientes como de médicos y farmacéuticos.

Surge asimismo de la comparación de las reglamentaciones europeas con las argentinas, que las disposiciones y reglamentaciones de la ANMAT, son coincidentes en los criterios principales en cuanto a bioequivalencia y biodisponibilidad. Está claro que equivalencia farmacéutica no implica bioequivalencia, dado que diferencias en la calidad de los excipientes y en los procesos de manufactura, pueden afectar la biodisponibilidad, modificando la eficacia y seguridad detectadas por los estudios realizados con los medicamentos innovadores.

Si bien los criterios de demostración de bioequivalencia son coincidentes, difieren sustancialmente las normas de aplicación de selección de los medicamentos.

Lamentablemente, los criterios de evaluación de biodisponibilidad se aplican en nuestro caso, en base a un cronograma en el que resultarán controlados solamente los medicamentos considerados de alto riesgo sanitario, sumándose luego los antirretrovirales.

Si bien es lógico que dichas preparaciones sean de evaluación prioritaria, el resto de los medicamentos en comercialización también deben ser analizados, con iguales criterios, en especial cuando se producen nuevos registros o reinscripciones. De esta manera se continuaría avanzando en pos de la calidad de los medicamentos, sean éstos innovadores o copias de los primeros.

<b>Sustitución del producto original</b>	
<b>Beneficios</b>	<b>Riesgos</b>
<p>Menores precios (sin inversión en investigación ni promoción)</p> <p>Mayor accesibilidad</p>	<p>Errores en la sustitución</p> <p>Falsificaciones</p> <p>Pérdida de eficacia y aparición de efectos secundarios</p> <p>Menor calidad</p> <p>Mayor variabilidad</p> <p>Corrupción <sup>(7)</sup></p> <p>Precios elevados</p> <p>Competencia desleal</p> <p>Interrupción del circuito de educación, investigación y desarrollo</p>

Tabla 1

### Riesgos en la sustitución

- U Eventos adversos serios con nuevas drogas <sup>(8)</sup>:
  - 8 % nuevas precauciones (50 % en 7 años)
  - 3 % provocando retiro del mercado (50 % en 2 años)
- U Reparación de sintomatología al sustituir por genérico <sup>(9)</sup>
- U Casos de recurrencia y muertes por arritmias al sustituir original por genérico <sup>(10)</sup>
- U Riesgos en pacientes estabilizados terapéuticamente con el innovador (bioequivalencia individual) <sup>(11)</sup>

Tabla 2

### ¿Qué es necesario? / ¿Cómo informar?

- Proteger al paciente, a los medicamentos originales y a los genéricos de calidad.
- Concientizar al médico sobre los riesgos de sustitución (mayores en tratamientos crónicos).
- Instruir a la opinión pública.
- Respetar y otorgar patentes y plazos.
- Transparente análisis y autorización de genéricos por ANMAT (con equivalencia farmacéutica, bioequivalencia y ocasionalmente con equivalencia terapéutica).
- Auditorías de GMP independientes y comunicables al usuario (protección al consumidor).
- FARMACOVIGILANCIA ADECUADA facilitando el reporte de eventos adversos.
- Farmacéuticos en las Farmacias (no expendedores).

Tabla 3

## REFERENCIAS

---

1. *Investigation of bioavailability and bioequivalence*. Directiva 65/65/EEC and 75/318/EEC. December 1991 entry into force June 1992.
2. ANMAT, *Boletín para profesionales*, vol X: 33-64, agosto de 2002.
3. Chiale, Carlos A.: Dr. Director, Instituto Nacional de Medicamentos, nota aclaratoria del 17 de septiembre de 2002.
4. Gordon T. McInnes: *El peligro de la Sustitución de Medicamentos*. CEDIQUIFA. Boletín N° 36.
5. Wiemeyer, J. C. M.; Gallardo, E.; Cicconi Vidal, M.: *Comparación del comportamiento biofarmacéutico de Tamsulosina a partir del producto "Secotex" con otro similar*. Farmacia Profesional 10 (2):25-29; 2000.
6. Ley 25.649. Boletín Oficial N° 29.987, 19 de septiembre de 2002.
7. FDA, '89 *Transplantation proceedings 1999*.
8. JAMA, 2002, 287:2215-2220.
9. Clinical Therapeutics, vol. 23, 10, 2001.
10. Am. J. Cardiol. 2000; 85:46D-52D.
11. Transplantation proceedings 31, 1999.

# El futuro de la innovación

Para la etapa de la vida en la que todo es futuro, las empresas que investigan están desarrollando nuevas vacunas y medicamentos. Los fármacos originales en etapa de investigación y desarrollo representan una esperanza y una promesa. La protección efectiva de la propiedad intelectual es un cimiento para hacer realidad la esperanza.



CENTRO DE ESTUDIOS PARA EL DESARROLLO DE LA  
INDUSTRIA QUIMICO-FARMACEUTICA ARGENTINA