

## Comunicación técnica

## Comparación de la efectividad de antibióticos genéricos de penicilina G benzatinica *in vitro* contra dos cepas de *Staphylococcus aureus*

### Comparison of the efficacy of generic benzathine penicillin G antibiotics *in vitro* against of *Staphylococcus aureus* strains

Pablo Moreno-Pérez, Ninfa Ramírez-Durán, Miguel Angel Karam-Calderon, Yazmin Castillo-Sanchez

Facultad de Medicina, Universidad Autónoma del Estado de México, México.

---

#### Resumen

Los medicamentos genéricos conllevan dudas acerca de su efectividad entre pacientes y profesionales. Se adquirieron los antibiótico penicilina benzatinica de 1,200,000 U de patentes y genéricos disponibles en el mercado, se evaluó su efectividad contra *Staphylococcus aureus* subsp. aureus (ATCC® 10832™) y *Staphylococcus aureus* (ATCC® 29213™) mediante el método de dilución en pozo. Resultados: No hubo diferencia entre el crecimiento de las dos cepas de *S. aureus*, pero si se encontró ( $p < 0.05$ ) entre las cepas expuestas a los cinco antibióticos. El antibiótico genérico Bencilpenicilina/procaína, Benzatina Bencilpenicilina (laboratorio AMSA) fue el que causó mayor inhibición del crecimiento de las dos cepas de *S. aureus*. Los costos de los medicamentos genéricos fueron hasta un 90 % menores comparado con el medicamento de patente Bencetazil combinado® (laboratorio Sandoz GmbH-TechOps).

---

#### Abstract

Generic drugs generate doubts about their effectiveness between patients and professionals. Patented antibiotic penicillin of 1,200,000 U and generics available in the market were acquired, its effectiveness against *Staphylococcus aureus* subsp. (ATCC® 10832™) and *Staphylococcus aureus* (ATCC® 29213™) by the well-dilution were assayed method. Results: There was no staistical difference between the growth of *S. aureus* strains, but it was found ( $p < 0.05$ ) among the strains exposed to the five antibiotics. The generic antibiotic Benzylpenicillin/procaine, Benzathine Benzylpenicillin (AMSA laboratory) caused the greatest inhibition of *S. aureus* growth. Costs of generic drugs were up to 90 % lower compared to Bencetazil combined® drug patent (Sandoz GmbH-TechOps laboratory).

---

**Palabras clave:** antibióticos, genéricos, *Staphylococcus aureus*. **Key words:** antibiotics, generis, *Staphylococcus aureus*.

---

#### Correspondencia:

Pablo Moreno-Pérez  
Universidad Autónoma del Estado de México  
Paseo Tollocan esq. Jesús Carranza  
Ciprés, C.P. 50120  
Toluca de Lerdo, Estado de México, México  
Teléfono: +52 (722) 240 5350  
Correo electrónico: saieto@hotmail.com

Fecha de recepción: 25 de mayo de 2017

Fecha de recepción de modificaciones: 27 de julio de 2017

Fecha de aceptación: 31 de julio de 2017

## Introducción

La accesibilidad a medicamentos es una problemática social, más del 80 % de la producción mundial de fármacos se consume en 12 de los países más desarrollados, paradójicamente cada día mueren en el mundo más de 40,000 personas víctimas de enfermedades infecciosas, la mayoría en los países en vías de desarrollo.<sup>1</sup> A partir de esto, la Organización Mundial de la Salud (WHO) y la Organización Panamericana de la Salud<sup>2,3</sup> recomendaron establecer políticas farmacéuticas que promuevan la competencia de la oferta de medicamentos, con la finalidad de permitir una estrategia para facilitar el acceso a los mismos, y así lograr un efecto positivo en la disminución de los precios, beneficiando a la población. Una alternativa es la utilización de Medicamentos Genéricos (MG), éstos se caracterizan por reducir notablemente el costo una vez que han vencido sus patentes y sus períodos de protección, debido a que no tienen que amortizar las inversiones en investigación.<sup>4</sup> De acuerdo con la WHO (2016),<sup>5</sup> un MG debe cumplir los siguientes requisitos: Igual composición cuantitativa y cualitativa en términos de sustancia activa (o droga), igual (o comparable) forma de dosis, igual vía de administración, y tener bioequivalencia con el producto referente. Las diferencias entre medicamentos genéricos e innovadores o de patente en ocasiones generan polémicas y dudas entre pacientes y profesionales.<sup>6</sup> Adicionalmente en los países que comprenden América latina se han registrado diferencias entre los criterios y exigencias que aplican para medicamentos genéricos, así como diferencias en la definición de “sustancia activa o droga”.<sup>7</sup> Para reducir esta problemática, en el año 2012 la *International Generic Drug Regulators Pilot* (IGDRP) tomó como iniciativa la colaboración internacional para la información y las actividades de trabajo compartido para la regulación y registro de MG (WHO, 2016).<sup>5</sup>

Los antibióticos son agentes antimicrobianos utilizados para tratamiento de pacientes que tiene enfermedades infecciosas.<sup>8</sup> De acuerdo con el *International Marketing System-Health*,<sup>9</sup> en México los antibióticos se encuentran entre los medicamentos que más se venden y se consumen, representando un mercado anual de 960 millones de dólares y el segundo lugar en ventas anuales (14.3 %) en farmacias privadas en el país.<sup>10</sup>

*Staphylococcus aureus* es una bacteria Gram positiva, oportunista que puede causar Infecciones en piel, tejidos blandos, infecciones óseas, del torrente sanguíneo y que ha llegado a presentar resistencia a diversos antibióticos.<sup>11-13</sup> Para el control de infecciones causadas por *S. aureus* que no han presentado resistencia a los antibióticos, uno de

los tratamientos que se prescriben son los antibióticos betalactámicos, como las penicilinas.<sup>14</sup> El objetivo de esta investigación fue comparar la efectividad antimicrobiana *in vitro* de antibióticos genéricos y de patente contra dos cepas de *S. aureus*.

## Material y métodos

Se adquirió el antibiótico penicilina benzatinica de 1, 200,000 U disponible en el mercado en la ciudad de Toluca de Lerdo, México (Tabla 1), las presentaciones fueron las siguientes:

La cepas patógenas utilizadas en este estudio fueron adquiridas en American Type Culture Collection (ATCC): *Staphylococcus aureus* subsp. aureus (ATCC® 10832™) y *Staphylococcus aureus* (ATCC® 29213™), ambas cepas fueron rehidratadas de acuerdo a las recomendaciones de ATCC. Una vez rehidratadas las dos cepas patógenas, se inocularon en medio Müller-Hinton Bioxon® y se incubaron a 37 °C durante 24 horas. Posteriormente se tomó una colonia del microorganismo patógeno y se sumergió en un tubo con agua destilada estéril hasta formar una suspensión. Se ajustó la concentración, mediante turbidez, de acuerdo a la escala de McFrand a 1x10<sup>8</sup>. La turbidez se comparó visualmente hasta igualarla con el tubo referente.

### Bioensayo antimicrobiano

El bioensayo se realizó por el método difusión en agar (pozo).<sup>15</sup> Se tomaron 50 µL de la suspensión microbiana previamente ajustada (1x10<sup>8</sup>) de cada cepa por separado y se adicionó a la superficie de agar Müller-Hinton Bioxon® con 5 g/L de carbón activado HYCEL® (para facilitar la visualización del crecimiento y en su caso inhibición). Con un hisopo estéril se esparció homogéneamente en la superficie del agar. Trascorridos 15 minutos con un sacabocado estéril (4 mm diámetro) se perforó el agar y se retiró su contenido, quedando un pozo inmerso en el agar, se adicionaron dentro del pozo 50 µL de agua destilada estéril con cada uno de los antibióticos a evaluar a una concentración de 375,000 U. Como control se utilizaron 50 µL de agua destilada estéril sin antibiótico. Posteriormente las cajas se mantuvieron en refrigeración a 4 °C, hasta que se difundió completamente el antibiótico adicionado al pozo. Las cajas se incubaron a 37 °C durante 24 horas. Los microorganismo patógenos que presentaron halos de inhibición, fueron medidos (mm) con un calibrador milimétrico Truper®.

### Análisis estadístico

Se utilizó un análisis de varianza (ANOVA) ( $p < 0.05$ ) utilizando el software estadístico SPSS versión 22.0, donde se comparó el diámetro de la inhibición del crecimiento (mm) de las dos cepas de *S. aureus* en presencia del antibiótico.

**Tabla 1. Presentación de los antibióticos disponibles en el mercado.**

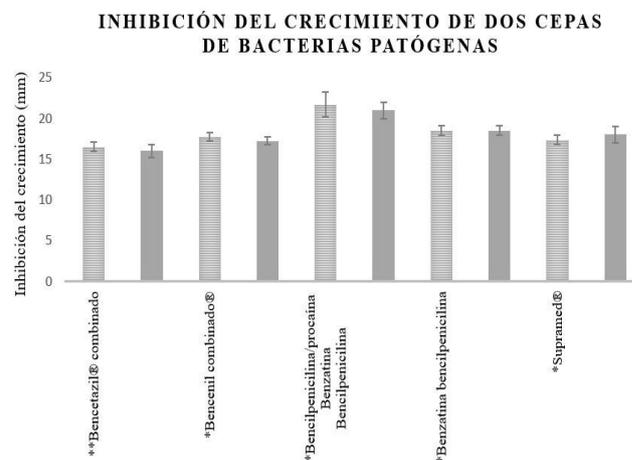
Nombre	Laboratorio	Presentación	Formula	Lote
**Bencetazil® combinado	Sandoz GmbH- TechOps	Suspensión inyectable 1,200,000 U	Bencilpenicilina benzatinica 600,000 U Bencilpenicilina procaínica 300,000 U Bencilpenicilina sódica 300,000 U	4M1519
* Bencenil combinado®	AMSA	Suspensión inyectable 1,200,000 U	Benzatina bencilpenicilina equivalente a 600,000 U de Bencilpenicilina Bencilpenicilina procaínica 300,000 U equivalente a Bencilpenicilina Bencilpenicilina cristalina 300,000 U equivalente a Bencilpenicilina	116G549
* Benzatina bencilpenicilina	PISA S.A de C.V.	Suspensión inyectable 1,200,000 U	Benzatina bencilpenicilina equivalente a 1,200,000 U de Bencilpenicilina Citrate de sodio (amortiguador) 0.012g.	11GJ422
*Bencilpenicilina/ procaína Benzatina Bencilpenicilina	AMSA	Suspensión inyectable 1,200,000 U	Benzatina bencilpenicilina equivalente a 600,000 U de Bencilpenicilina Bencilpenicilina procaínica 300,000 U equivalente a Bencilpenicilina Bencilpenicilina cristalina 300,000 U equivalente a Bencilpenicilina	116J418
*Supramed®	PISA S.A de C.V.	Suspensión inyectable 1,200,000 U	Benzatina bencilpenicilina equivalente a 600,000 U de Bencilpenicilina Bencilpenicilina procaínica 300,000 U equivalente a Bencilpenicilina Bencilpenicilina cristalina 300,000 U equivalente a Bencilpenicilina	116J419

\*Antibiótico genérico. \*\* Antibiótico de patente.

## Resultados y discusión

No hubo diferencia estadística entre el crecimiento entre *S. aureus* (ATCC® 10832™) y *S. aureus* (ATCC® 89213™). Se encontraron diferencias ( $p < 0.05$ ) en el crecimiento de ambas cepas de *S. aureus* expuestas a los diferentes antibióticos evaluados (Figura 1), siendo el antibiótico genérico Bencilpenicilina/procaína, Benzatina Bencilpenicilina (laboratorio AMSA) el que causó mayor inhibición (mm) del crecimiento (Figura 2).

La detección de la actividad antimicrobiana mediante el método de difusión en agar es empleado para determinar la sensibilidad de un microorganismo ante un antibiótico o quimioterapéutico, esta técnica tiene la ventaja de no tener que utilizar grandes cantidades de tubos o pocillos que se emplean en métodos como curvas de letalidad<sup>16</sup>. El método de difusión en agar es más utilizado por muchos laboratorios clínicos para determinar las pruebas de susceptibilidad antimicrobiana,<sup>17</sup> y actualmente es reconocido por el Subcomité de Ensayos de Susceptibilidad de Instituto de Estándares Clínicos y de



**Figura 1. Inhibición del crecimiento en milímetros, de las cepas *S. aureus* subsp. *aureus* (ATCC® 10832™) y *S. aureus* (ATCC® 89213™) comparando 4 antibióticos genéricos y uno de patente. ▨ *S. aureus* subsp. *aureus* (ATCC® 10832™). ■ *S. aureus* (ATCC® 89213™). \*Antibiótico genérico. \*\*Antibiótico de patente.**



**Figura 2. Inhibición del crecimiento, por el método de difusión en pozo, de la cepas *S. aureus* subsp. *aureus* (ATCC® 10832™) comparando 4 antibióticos genéricos y uno de patente. En todos los casos se utilizó agar Müller-Hinton con 5 g/l de carbón activado. Las cajas fueron incubaron a 37 °C durante 24 horas. Control = 50 µl agua destilada estéril sin antibiótico adicionada al pozo. \*Antibiótico genérico. \*\*Antibiótico de patente.**

Laboratorio,<sup>18</sup> éste método (en disco o pozo), se basa en la concentración necesaria de una sustancia capaz de inhibir el crecimiento de una cepa bacteriana en agar a la cual se ha depositado un disco de papel filtro o se ha perforado un pozo, el cual se impregna de una concentración conocida de la sustancia.<sup>19,20</sup> Actualmente diversos autores utilizan esta técnica para determinar la sensibilidad de bacterias como *Klebsiella pneumoniae*, *S. aureus* y *Salmonella enterica* expuestas a radiación Gama;<sup>21</sup> *S. aureus* y *S. enterica* aisladas de infecciones sanguíneas en pacientes pediátricos;<sup>22</sup> *S. aureus*, *S. hyicus* y *S. intermedius* aisladas de alimentos y humanos,<sup>23</sup> *Pseudomonas aeruginosa* obtenidas de muestras clínicas de pacientes hospitalizados,<sup>24</sup> entre otros.

Respecto al costo, los MG evaluados, fueron significativamente menores, hasta un 90, 86, 79 y 75 % respecto al medicamento de patente (Bencetazil® combinado, Laboratorio Sandoz GmbH-TechOps).

Uno de los retos en México en los próximos años, es desarrollar estrategias para disminuir el elevado gasto de bolsillo en medicamentos que eroga la población,<sup>25</sup> una alternativa es la utilización de MG, sin embargo, actualmente existe la incertidumbre en la población sobre la eficacia y calidad de los MG, los cuales han sido y son puestos en duda desde diversos puntos de vista con diversos argumento.<sup>4</sup>

Los resultados obtenidos *in vitro* de la inhibición del crecimiento de las dos cepas de *S. aureus* entre el medicamento de patente y los MG son similares, coincidiendo con lo mencionado por Cuesta Terán en el año 2010,<sup>4</sup> donde desmiente el mito de que MG pueda tener hasta un 20 % menos de principio activo que el medicamento original. En los resultados obtenidos en esta investigación, se presentaron diferencias estadísticas entre los antibióticos evaluados, la mayor actividad antimicrobiana la presentó uno MG, incluso mayor que el antibiótico de

patente. Estos resultados respaldan otras investigaciones en la práctica clínica, donde el resultado de substituir medicamento de patente con un medicamento genérico no se encontraron diferencias entre los tratamientos.<sup>26</sup> Independientemente de los estudios de bioequivalencia, metodología recomendada por la OMS,<sup>11</sup> la cual garantiza que el MG tenga la misma cantidad de principio activo, además de generar una curva de niveles plasmáticos en función del tiempo idéntica al medicamento de patente, e iguales efectos sistémicos.<sup>6</sup> Los resultados obtenidos demuestran que la inhibición del crecimiento de las dos cepas de *S. aureus* ocasionado por diversos antibióticos genéricos es similar o incluso mayor que el antibiótico de patente. En una investigación realizada por Vacca González y col. (2006)<sup>27</sup> sobre los criterios regulatorios de los medicamentos genéricos en 14 países de América latina, México se encontró entre los países que han regulado las pruebas de bioequivalencia, así como el establecimiento de la posibilidad de presentar pruebas *in vitro* como una alternativa a la realización de estudios *in vivo*. En el año 2010, García-Arieta,<sup>6</sup> mencionan que diversas compañías de medicamentos innovadores o de patente, también producen MG, así como un mismo laboratorio de MG fabrique para otros laboratorios, estos resultados coinciden con la disponibilidad del medicamento penicilina benzatinica en el mercado, ya que, de los antibióticos disponibles en el mercado, varios fueron manufacturados por un mismo laboratorio.

A pesar de la introducción del Seguro Popular en México en el año 2011, donde prácticamente toda la población cuenta con seguro de salud,<sup>25</sup> en el año 2010 se estimó que aproximadamente el 80 % del financiamiento de medicamentos fue a través de gasto de bolsillo.<sup>28</sup> De acuerdo con Tovar (2008),<sup>29</sup> los medicamentos son bienes de consumo y son los que presentan mayor diferencia de precios entre diversos productos que responden a las mismas especificaciones técnicas en el mercado mundial. Respecto al costo monetario,

el antibiótico de patente en el mercado privado en México es regulado por la Secretaría de Comercio, donde el precio máximo individual no debe exceder un precio internacional estimado con un referente, promediando en seis mercados principales.<sup>30</sup> En el caso de los MG, el costo es menor al de patente, debido a que el MG no tiene gastos referidos a los estudios preclínicos, clínicos ni de promoción.<sup>4</sup> Respecto al costo de los MG evaluados, fueron notoriamente menores (75-90 %) respecto al medicamento de patente (Bencetazil® combinado, Laboratorio Sandoz GmbH-TechOps). Desde el punto de vista económico, el concepto de MG indica que compite con medicamentos de patente por costo, y que la marca no es lo primordial, aunque se debe demostrar su homogénea eficacia y calidad comparado con productos similares en el mercado, sean genéricos o no.<sup>29</sup>

## Conclusiones

La capacidad de los antibióticos genéricos penicilina G benzatinica de inhibir el crecimiento de las dos cepas de *S. aureus* igual o incluso mayor que el antibiótico de patente, a una misma concentración del ingrediente activo, confirman que la política de utilización de este antibiótico genérico es una alternativa confiable y eficaz para su utilización en la población mexicana.

## Referencias

- Collazo-Herrera MM, Ramos-Picos D, Yáñez-Vega R, De la Cruz-Pérez B. ¿El Control del Precio de los Medicamentos debe ser una responsabilidad de las Autoridades Reguladoras Nacionales? *Lat Am J Pharm.* 2007;26 (6):913-23.
- World Health Organization [internet]. Medicine strategy: framework for action in essential drugs and medicines policy 2000-2003. 2000. [citado 2016 FEB 13]. Available from: <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/whozip16e/whozip16e.pdf> Acceso 16 Mar 2017.
- Organización Panamericana de la Salud [internet]. Acceso a los medicamentos. Resolución CD45/10 del Consejo Directivo de la OPS. Washington, D.C.: OPS. 2004. [citado 2017 Mar 13]. Available from: <http://iris.paho.org/xmloi/bitstream/handle/123456789/256/CD45.r7-s.pdf?sequence=2>
- Cuesta-Terán MT. Medicamentos genéricos: una visión global. *IT del Sistema Nacional de Salud. Inf Ter Sist Nac Salud.* 2010;34(2):35-40.
- World Health Organization [internet]. Drug Information Vol. 30, No. 3, 2016. [citado 2017 Mar 02]. Available from: [http://www.who.int/medicines/publications/druginformation/issues/DrugInformation2016\\_Vol30-3/en/](http://www.who.int/medicines/publications/druginformation/issues/DrugInformation2016_Vol30-3/en/)
- García-Arieta A, Hernández-García C, Avendaño-Sola C. Regulación de los medicamentos genéricos: evidencias y mitos. *Inf Ter Sist Nac Salud.* 2010;34(3): 71-82.
- Homedes N, Ugalde A. Multisource drug policies in Latin America: survey of 10 countries. *Bul World Health Organ.* 2005. [citado 2017 FEB 07]. Available from: <http://www.who.int/bulletin/volumes/83/1/64.pdf>
- Centers for Disease Control and Prevention [internet]. Antibiotic / Antimicrobial Resistance. 2015. [citado 2017 Ene 26]. Available from: <http://www.cdc.gov/drugresistance/>
- International Marketing System-Health [internet]. IMS Retail Drug Monitor. 2005. [citado 2016 Oct 13] Available from: <http://www.imshealth.com>
- Dreser A, Wirtz VJ, Corbett KK, Echániz G. Uso de antibióticos en México: revisión de problemas y políticas. *Rev. Salud Pública Mex.* 2008;50(4):480-S487.
- World Health Organization [internet]. Resistencia a los antimicrobianos. 2016b. [citado 2017 Mar 14]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs194/es/>
- Madigan MT, Martinko JM, Dunlap PV, Clark DP. Brock, Biología de los microorganismos. 10ª ed. Madrid: Pearson Education; 2009. 873-898.
- Cuevas Ó, Cercenado E, Goyanes JM, Vindel A, Trincado P, Boquete T, et al. *Staphylococcus* spp. en España: situación actual y evolución de la resistencia a antimicrobianos (1986-2006). *Enferm Infec Micr CL.* 2008;26 (5):269-277.
- Mensa J, Soriano A, Llinares P, Barberán J, Montejo M, Salavert M, et al. Guía de tratamiento antimicrobiano de la infección por *Staphylococcus aureus*. *Rev Esp Quimioter.* 2013;26 (1):1-84.
- Rana S, Salam MD. Antimicrobial Potential of Actinomycetes Isolated from Soil Samples of Punjab, India. *J Microbiol Exp.* 2014;1(2):00010
- García-Rodríguez, Cantón, García-Sánchez, Gómez-Lus, Martínez-Martínez, Rodríguez-Avial, Jordi-Vila. *Procedimientos en Microbiología Clínica*; 2011. [www.seimc.org/documentos/protocolos/microbiologia/cap12.htm](http://www.seimc.org/documentos/protocolos/microbiologia/cap12.htm)
- Balouiri, M., Sadiki, M., Koraichi Ibsouda, B. Methods for *in vitro* evaluating antimicrobial activity: A review. *J. Pharm. Anal.* 2016;(6):71-79.
- Ramirez LS y Marín-Castaño D. Metodologías para evaluar *in vitro* la actividad antibacteriana de compuestos de origen vegetal. *Scientia et Technica.* 2009;15(42):263-268.
- Hacek DM, Dressel DC, Peterson LR. "Highly Reproducible Bactericidal Activity Test Results by Using a Modified National Committee for Clinical Laboratory

- Standards Broth Macrodilution Technique”, *J Clinical Microbiol.* 1999;37 (6):1881.
20. National for Clinical Laboratory Standards (CLSI). *Manual de Control de Calidad en el Laboratorio Clínico.* 1998;(7):7–21.
  21. Mortazavi SMJ, Zarei S, Taheri M, et al. Sensitivity to antibiotics of bacteria exposed to gamma irradiation emitted from hot soils of the high background radiation areas of Ramsar, northern Iran. *Int J Occup Environ Med.* 2017;8(2):80–84.
  22. Parajuli NP, Parajuli H, Pandit R, Shakya J, Raj Khanal, P. Evaluating the Trends of Bloodstream Infections among Pediatric and Adult Patients at a Teaching Hospital of Kathmandu, Nepal: Role of Drug Resistant Pathogens. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2017;2017:1–10. doi.org/10.1155/2017/8763135
  23. Beyene T, Hayishe H, Gizaw F, Beyi AF, Abunna F, Mammo B, Ayana D, Waktole H, Abdi RD. Prevalence and antimicrobial resistance profile of *Staphylococcus* in dairy farms, abattoir and humans in Addis Ababa, Ethiopia. *BMC Res Notes.* 2017;10:171. doi.org/10.1186/s13104-017-2487-y
  24. Lila G, Mulliqi-Osmani G, Bajrami R, Kurti A, Azizi E, Raka L. The prevalence and resistance patterns of *Pseudomonas aeruginosa* in a tertiary care hospital in Kosovo. *Le Infezioni in Medicina.* 2017;25(1):21–26.
  25. Wirtz VJ, Dreser A, Heredia-Pi I. Retos y oportunidades para el desarrollo de la política farmacéutica nacional en México. *Rev. Salud Pública Mex.* 2013;55(3):329–336.
  26. Juárez F, Cano L, Camacho R, Adame B, Solís M, Maciel M, et al. Cambio de ciclosporina de patente a formulación genérica, en pacientes con trasplante renal. *Rev Med IMSS.* 2004;42(6):493–499.
  27. Vacca-González CP, Fitz Gerald JF, Bermúdez JAZ. Definición de medicamento genérico ¿un fin o un medio? Análisis de la regulación en 14 países de la Región de las Américas. *Rev Panam Salud Pública.* 2006;20(5):314–23.
  28. González-Pier E, Barraza-Lloréns M. Trabajando por la salud de la población: Propuestas de política para el sector farmacéutico. Versión para el diálogo [internet]. 2011. Ciudad de México: Funsalud. [citado 2017 May 13]. Available from: <http://funsalud.org.mx/portal/wp-content/uploads/2013/08/Doc-PolPublSFarm-vFDigital-060511.pdf>
  29. Tobar F. Economía de los medicamentos genéricos en América Latina. *Rev Panam Salud Pública.* 2008;23(1):59–67.
  30. Secretaría de Salud [internet]. Hacia una política farmacéutica integral para México. 2005; pp. 39–87. consultada en línea. [citado 2017 Abr 22]. Available from: [file:///C:/Users/DrPablo/Downloads/politica\\_farmaceutica%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/DrPablo/Downloads/politica_farmaceutica%20(1).pdf)