

Año 8 • Volumen 1 • Número 1 • Abril del 2000

• FARMACIA •

# Sudamericana

FEFAS



Organo de Difusión de la Federación Farmacéutica Sudamericana  
FEFAS

MARK YOUR CALENDAR!



CONGRESO  
DE CIENCIAS  
FARMACEUTICAS  
DE LAS AMERICAS

---

MARCH 24-29, 2001

WYNDHAM PALACE RESORT & SPA

ORLANDO, FLORIDA, USA

¡MARQUE EN SU CALENDARIO!

#### CONSEJO EJECUTIVO DE LA FEFAS:

**Presidente:**

*Blas Vázquez Fleytas (Paraguay)*

**Secretario:**

*Regina Pezoa Reyes (Chile)*

**Tesorero:**

*Edgar Salas (Venezuela)*

#### COMISION EDITORIAL:

**Presidente:**

*Regina Pezoa Reyes (Chile)*

**Secretaria:**

*Carmen Sandoval Moraga (Chile)*

#### DISEÑO Y DIAGRAMACIÓN

*Pilar Flores Miranda*

Fono/Fax: (56-2) 292 6766

E-mail: pfcubio@unete.com

#### EDICIÓN

**PRODUCTORA MENSAGE**

Concha y Toro 56 - Santiago - Chile

Fono/Fax: (56-2) 6719232 - 6719230

e-mail: message@ctcinternet.cl

**La Federación  
Farmacéutica Sudamericana  
y la Comisión Editorial  
establecen que los juicios  
emitidos en los artículos  
son de responsabilidad de los  
autores de los mismos.**

# • FARMACIA • SudAmericana



**Organo Oficial de Difusión  
de la Federación Farmacéutica Sudamericana  
F E F A S**

## INDICE

### EDITORIAL

- Optimismo Racional 2

### SECCION CIENTIFICA

- ¿Cómo enmascarar el carácter amargo de los medicamentos? 3  
*J.M. AiAche, S. Aiache, E. Beyssac, G. Ducheix, P. Becourt*
- Plantas Ansiolítico - Sedante: Un problema Complejo 7  
*Edgar Pastene y Marcos Montes*
- Control de estantería de cinco principios activos del mercado chileno 15  
*Ana María Concha, María Gloria Olate, Rosa Vásquez,  
Gladys Chicago, Ximena Silva, Eva Dalidet, Gisela Zurich,  
Elizabeth Armstrong, Fanny Peñailillo*
- Influencia de la celulosa sobre los procesos de disolución y  
absorción de comprimidos de ácido acetilsalicílico 28  
*Alberto Luis Peña*

### SECCION GREMIAL

- Consideraciones en relación con el medicamento y la elección  
del paciente. 34  
*Daniel Méndez*
- Ser farmacéutica, ser sujer 37  
*María Teresa Acuña de Torrens*

### SECCION PROFESIONAL

- VI Congreso Federación Farmacéutica Sudamericana 38
- Desregulación en el ámbito farmacéutico: su implicancia económica  
y sanitaria 40  
*Blas Vázquez Fleytas*
- Presencia de Fefas en el Congreso de la Federación  
Internacional de Farmacia (FIP). 45  
*Aguiles Arancibia*

### SECCION TECNICA

- AVICEL<sup>®</sup> RC-591 47  
La mejor opción para la fabricación de suspensiones

- EVENTOS 49

## OPTIMISMO RACIONAL

La historia de la farmacia se remonta a los albores de la civilización y pretender hacer hoy un recuento de los sucesos de la profesión farmacéutica a lo largo de este siglo que se está yendo, será una tarea ardua.

Conviene si recordar lo sucedido en las 2 últimas década. En efecto, la década de los 80 para los farmacéuticos ha sido la de la incertidumbre quizás como consecuencia de que la «desprofesionalización» sufrida por todos habría traído el desconcierto, la sensación de desánimo, la falta de entusiasmo y hasta de temor por el futuro. Recordemos aquí la ya famosa pregunta ¿son necesarios los farmacéuticos... ?

Felizmente ya hacia finales de la década pasada y comienzos de la actual empezó una fuerte tendencia hacia la recuperación. Así se empezó a hablar de «reprofesionalizar la profesión» de atención farmacéutica; se desarrolló como nunca antes la Farmacia Clínica y la hospitalaria. Empezó también un fortalecimiento de las instituciones profesionales farmacéuticas como la FEPAFAR. Un inquieto pero comprometido grupo de farmacéuticos creó FEFAS y paralelamente se fue generando una cultura de Congresos, trayendo consigo una ola benefactora de intercambio de conocimientos, de solidaridad, de amistad y de esfuerzos conjuntos.

Además se iniciaron destacados encuentros como la Primera Conferencia Panamericana de Educación Farmacéutica entre otros emprendimientos vitales para la profesión.

Hoy la globalización, que es la característica del mundo en que nos toca vivir, ha ayudado fuertemente al estrecho relacionamiento entre las entidades profesionales farmacéuticas continentales como FIP, FEPAFAR, FEFAS, FFCC, así como a la integración cada día mejor de los Colegios y Asociaciones de cada uno de nuestros países de sudamérica.

Y mirando a ellos vemos que uno de los aspectos negativos que aún hoy se resalta es el déficit en la atención sanitaria. Entonces vemos que grandes contingentes humanos de nuestros países se encuentran fuera de la más mínima atención sanitaria y en algunos de ellos hasta el 40% de sus poblaciones no tienen acceso a medicamentos.

Por tanto, si durante toda su historia la farmacia ha estado ligada a lograr la salud del semejante y a través del medicamento, es indudable que la tarea del farmacéutico, hoy en el campo de la salud es de una importancia y yo diría de una necesidad casi imprescindible. Tenemos los farmacéuticos una tarea intensa a realizar junto a los otros componentes del equipo de salud. La gente, nuestra gente, hoy necesita en forma urgente de nuestros servicios profesionales en cualquier ámbito de nuestros territorios.

Pero, como siempre en la vida, debemos ser lo suficientemente reconocidos y remunerados para poder emprender con total eficacia estos tremendos desafíos de la época. En cuanto a otros aspectos de nuestra profesión es indudable que es una tarea que hoy tiene la máxima importancia.

Con esta perspectiva no me queda sino expresar que la profesión farmacéutica espera el nuevo siglo que se inicia con un optimismo racional porque la misma ha sabido ubicarse nuevamente en el lugar que le corresponde, interpretando sabiamente el signo de los tiempos actuales.

DR. BLAS VAZQUEZ F.

Presidente

Federación Farmacéutica Sudamericana

FeFas

# ¿ COMO ENMASCARAR EL CARACTER AMARGO DE LOS MEDICAMENTOS?

Pr. J.M. AiAche, S. Aiache, E. Beyssac, G. Ducheix. P. Becourt

«La glotonería es una característica del hombre». Es por este medio, satisfaciéndola o favoreciéndola, como actualmente se puede administrar al adulto, y sobre todo al niño, las sustancias terapéuticas de sabor desagradable o amargo.

Efectivamente, el concepto de enfermedad - castigo y medicina mala (amarga o repulsiva) - gran eficacia, si bien en algunos casos puede ser aceptado por un adulto, no lo es por un niño, al que se tendrá que presentar un producto acabado que prácticamente le guste consumir.

Las técnicas utilizadas para modificar el sabor de los medicamentos han evolucionado mucho durante estos últimos años no sólo por el uso de composiciones muy potentes sino también por los conceptos y obligaciones debidos a las reglas éticas.

## I. RECAPITULACION SOBRE EL GUSTO

Al revés que los otros sentidos, el gusto sólo se ha investigado a fondo desde hace algunos años.

Aparentemente menor y más gastado que el olfato, pero quizás más sutil, el gusto ocupa ineludiblemente un lugar privilegiado en nuestra vida de «consumidor»... y de gastrónomo.

En realidad, estos dos sentidos están estrechamente ligados puesto que son los que, casi exclusivamente, permiten definir los caracteres organolépticos de un alimento o de un producto cualquiera, verdadero «Pool» de estímulos que actúan sobre algunos sistemas sensoriales y se traducen en sensaciones

olfativas y gustativas. El AFNOR ha propuesto la siguiente definición:

«Conjunto de propiedades de este alimento que son la causa antes, durante y después de la ingestión oral, de un complejo de sensaciones». El sentido del olfato está localizado principalmente en las fosas nasales, el del gusto tiene por sede esencial la mucosa lingual, y en menor grado el paladar y la faringe.

¿Cuáles son estas sensaciones?

Son tres:

1) Las sensaciones gustativas propiamente dichas, que corresponden a cuatro sensaciones fundamentales o sabores fundamentales: amargo, dulce, salado y ácido.

El órgano del gusto, repartido en toda la superficie de la lengua así como a nivel del paladar incluye un aparato receptor, formado por los botones del sabor localizados en las papilas gustativas más o menos específicas de un sabor, cuya percepción sería la siguiente:

- en la punta: ácido, dulce, amargo y salado
- en los bordes: ácido-dulce y salado-amargo
- en los dos tercios anteriores: salado-dulce y amargo-ácido
- en la V lingual: salado y amargo-dulce-ácido.

El órgano del gusto también está formado por un aparato de transmisión que incluye esencialmente el nervio glossofaríngeo y la cuerda del tímpano.

2) Las sensaciones táctiles térmicas: algunas veces se habla de un sabor fresco, de un sabor frío, de un sabor caliente, de un sabor aterciopelado.

3) Las sensaciones olfativas que completan los sabores fundamentales y dan el toque final a la sustancia: ácido-limón, al que se añaden el fenómeno

\* Departamento de Biofarmacia, Facultad de Farmacia, 28 Place H. Dunant, 63001 Clermont-Ferrand, Francia  
 \*\* ROUSSEL UCLAF, 102 Route de Noisy, 93235 Romainville, Francia

no moderno del color: amarillo-ácido limón, rojo-ácido-frambuesa, verde-frío (fresco)-menta. El conjunto da el sabor de un producto.

Por último, tenemos que definir un gusto agradable: es un equilibrio entre los cuatro gustos fundamentales con predominio azucarado. En cuanto a un gusto desagradable, es un sabor no habitual como por ejemplo el gusto de la Vitamina B, cercano al del caldo de carne.

## II. EL GUSTO EN EL NIÑO Y EL ADULTO

Según parece unos días después del nacimiento, las papilas gustativas de la lengua del niño reconocen más o menos instintivamente los sabores y sobre todo los sabores agradables y desagradables así como el sabor insípido.

Así, podemos observar las muecas del recién nacido al estar en contacto con una solución amarga o una solución ácida o su beatitud ante lo dulce.

Cuando es algo mayor, el niño, en general es poco sensible a la sutileza del aroma. Siempre busca un sabor dulce (bastante fuerte), aliado a un perfume poderoso. No le empalaga el perfume de bombón inglés que a menudo repele al adulto. Por contra, los sabores amargos o algo acres que el adulto soporta, no gozan del favor del niño.

Hay aromas generalmente admitidos por todos como el limón, la naranja, la mandarina, la menta, la frambuesa, la grosella. Por contra, algunos como el anís tienen partidarios y detractores.

Pero a menudo, el elemento determinante de la elección de un aroma no es sólo el gusto de los usuarios. Sobre todo será la naturaleza del principio activo quien decida.

## III. TÉCNICAS DE MODIFICACIONES DEL SABOR DE LOS MEDICAMENTOS

Estas técnicas incluyen varias etapas:

### 1) Identificación del gusto fundamental del principio activo:

Esta etapa necesita la aplicación de un jurado de degustación experimentado cuidadosamente seleccionado que, según una serie de pruebas de concentración creciente y decreciente (que deberá iden-

tificar) clasificará el principio activo en uno de los sabores fundamentales acompañándolo de otras sensaciones (térmicas o olfativas, por ejemplo).

Esta prueba también puede permitir la evaluación de la menor cantidad de principio activo perceptible en la solución (o la dilución en polvo)y/o de la dosis tolerable en función de la amargura marcada.

La creación de este jurado y su funcionamiento se tienen que realizar de acuerdo con la ley Huriet sobre las pruebas terapéuticas sin beneficio directo y en un centro admitido. Los resultados se interpretan mediante métodos matemáticos y estadísticos modernos que permiten trazar curvas muy precisas en el conjunto de los resultados.

### 2) Enmascaramiento (o maquillaje) y aromatización:

El enmascaramiento es especialmente importante para las sustancias muy ácidas o amargas (amargo inmediato más o menos fugaz, amargo tenaz o amargo retrasado-sabor de boca). Pero puede ser que también sea necesario para un gusto salado o demasiado dulce.

Así, las gomas o mucílagos se utilizan con mucha frecuencia para reducir el primer contacto entre la forma líquida y la lengua, disminuyendo así el sabor mayoritario ácido o amargo. La forma suspensión es adecuada para este tipo de maquillaje pero tiene que ir acompañada por una aromatización (adición de una sustancia olorosa) y una edulcoración que hará la preparación agradable (edulcoración mediante sacarosa o edulcorantes artificiales).

Así, en el caso de una sustancia amarga fugaz, la aromatización es fácil para un aroma poderoso al principio, con «cuerpo» pero en el que la presencia de fondo y de tenacidad no es indispensable. Para las sustancias amargas tenaces, por contra se necesitan aromas con «cuerpo» para esconder los primeros síntomas del sabor amargo y continuar de manera que se esconda el sabor de boca.

Por último, los sabores amargos que aparecen como sabor de boca cuando ha desaparecido cualquier sabor intrínseco del producto, son muy difíciles de enmascarar incluso utilizando aromas muy tenaces.

Junto a esta técnica clásica, hoy en día se pueden realizar enmascaramientos y aromatizaciones mediante el uso de sustancias lipófilas (aceites, tensoactivos, polialcoholes) que al aumentar la vis-

cosidad de la forma en la boca y al envolver así las papilas gustativas (estearato de estearilo, aceite de soja hidrogenada, monoestearato de glicerol, ... ) reducirán el contacto entre los dos.

De igual manera, la envoltura del principio activo por parte de excipientes hidrófilos (glúcidos-celulosas, resinas, proteínas, gelatina, intercambiadores de iones) puede permitir en estado seco o en suspensiones el reducir el sabor amargo del principio activo lo que permite administrarlo de una forma galénica a la que habrá que añadir un sabor y un olor distintos al del principio activo de origen.

Por último, la «medicamentación» de un perfume consagrado a un tipo terapéutico también puede ser otro enfoque de estos métodos de corrección (jarabe antitusígeno adulto y niño, jalea purgativa..).

### 3) Evaluación de la 2ª etapa

Recurre una vez más al jurado de degustación que realiza una selección de las soluciones propuestas en función de las preguntas que se le plantean:

- ¿sabor agradable?
- ¿percepción inmediata del sabor amargo?
- ¿percepción tenaz del sabor amargo?
- ¿extrapolación a las poblaciones de enfermos (adultos-niños)?
- ¿se pueden reproducir las fabricaciones?

Estos estudios son largos porque el degustador no puede probar más de una o dos veces por día dada la tenacidad del sabor amargo de algunas sustancias. Si se obstina en querer degustar más a menudo acabará por no reconocer los aromas que son más adecuados y su trabajo perderá todo su valor.

Esta etapa también puede utilizar un estudio clínico de tolerancia y de afinidad del producto durante el cual se evocará la cuestión del gusto agradable de la preparación. Pero este estudio solo se podrá efectuar de acuerdo con una fórmula escogida previamente por el jurado. Evidentemente, se podrá cambiar a la mitad del camino («modificación menor» para el registro) pero no siempre es recomendable.

Además, dicho estudio clínico sólo podrá hacerse en pacientes éticamente válidos y naturalmente, la cuestión del uso de niños en este tipo de estudios es especialmente delicada (la constitución de un jurado de degustación de niños actualmente no es concebible, ni está autorizada).

## IV CONCLUSION

La aromatización constituye, para un medicamento, un factor muy importante puesto que el «perfume» forma parte integrante y empuja directamente al consumo.

A menudo, antes de tomar su medicamento el enfermo lo huele y lo prueba. No es necesario que este primer contacto sea desfavorable, que el olor o el sabor se juzguen como repelentes y que cada toma necesite de una fuerza de voluntad demasiado considerable (en efecto ello podría marcar para toda la vida a un niño).

Un aroma perfectamente adaptado debería permitir al enfermo consumir el medicamento con la misma facilidad e incluso placer, que cualquier otro producto alimentario.

Una aromatización adecuada debería dar al paciente una satisfacción gustativa de manera que provocara en él un choque psicológico favorable, y le ayudara a no pensar en sus males.

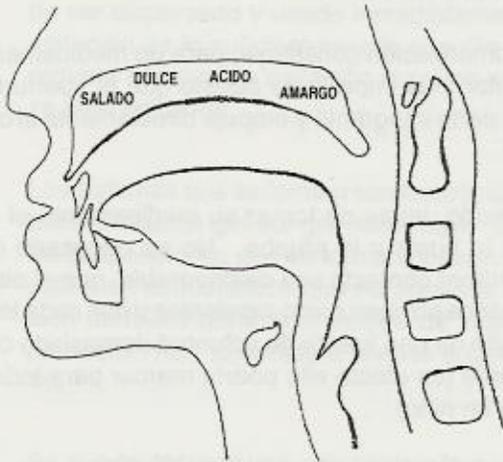
Esta perfección teórica evidentemente solo se realiza muy raramente. ¿Y sin embargo, quien podría negar la atracción que tienen para algunos niños, determinados jarabes o jaleas farmacéuticas aceptadas con alegría como una golosina?

Sin embargo, esta hermosa imagen tiene su reverso que es por un lado, la lentitud del desarrollo de esta aromatización y por otro lado, el problema de la estabilidad. Efectivamente, un principio activo puede ser estable en solución o en suspensión pero puede presentar incompatibilidades con los aromas que se le asocian. De la misma manera en algunos de estos aromas de origen natural sólo se puede mantener su integridad en condiciones muy estrictas de conservación (en la oscuridad y en frío).

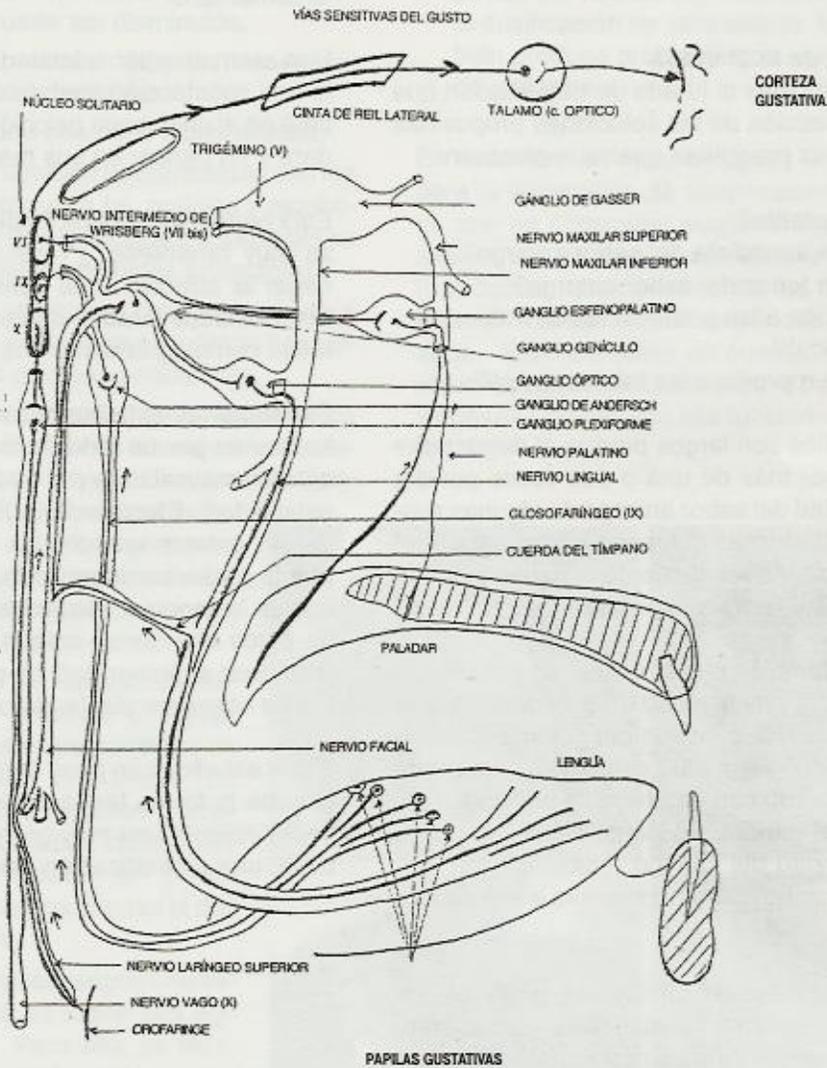
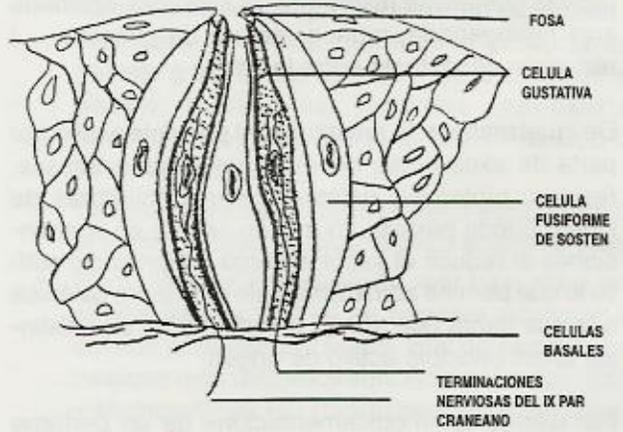
Estos estudios son pues largos y costosos y la elección de la forma farmacéutica final puede algunas veces revestir una muy gran importancia en el marco de una aromatización difícil.

# SECCION CIENTIFICA

LAS ZONAS GUSTATIVAS SENSIBLES EN EL HOMBRE



PAPILA GUSTATIVA



# PLANTAS ANSIOLITICO-SEDANTES: UN PROBLEMA COMPLEJO

Edgar Pastene y Marcos Montes \*

## Resumen

El uso de fitomedicamentos representa un interesante complemento para equilibrar los efectos negativos que genera la vida moderna sobre la salud. Hoy, estos productos se erigen como alternativa al empleo indiscriminado de ansiolítico-sedantes sintéticos destinados al tratamiento del estrés y trastornos moderados del sueño. Los antecedentes etnomédicos permiten conocer la utilización empírica de plantas medicinales cuyos efectos son sindicados como ansiolítico-sedantes. Gracias al avance científico es posible analizar y comprobar la eficiencia de los principios activos tranquilizantes evaluados en numerosos países. Sin embargo, la tarea de validar el uso de estas plantas, no es nada fácil si se considera su complejidad química. Un fitocomplejo verdadero, difícilmente permite atribuir la actividad biológica a un solo componente de la planta. Esta situación, nos revela una dura realidad, encontrar métodos adecuados para evaluar la calidad de una droga de este tipo, no es nada fácil. Como ejemplo consideramos a las plantas representantes del género *Passifloraceae*. Provenientes de las selvas tropicales de Brasil y Perú, donde los misioneros jesuitas la bautizaron con este nombre en el siglo XVII, han sido utilizadas por sus propiedades depresoras del sistema nervioso central hasta la actualidad. Su composición química es intrincada, y la evidencia científica que apoya su acción parece inclinarse hacia el efecto de un fitocomplejo más que un compuesto individual. Nada nuevo para la etnomedicina, la interrogante persiste mientras se trata de conciliar una serie de estudios in vivo con otros in vitro y los aspectos de control de calidad quedan limitados a la determinación cuantitativa de los socorridos marcadores químicos.

## Introducción

El ser humano, perteneciente a una sociedad que dista mucho de la perfección de un sistema monárquico como el que se observa en un termitero, enfrenta día a día las dificultades propias de su diversificado comportamiento. En este plano, la "aparición" del estrés en los tiempos modernos constituye uno de los acontecimientos más importantes en el desarrollo de patologías psicológicas y orgánicas. No obstante, este fantasma ha acompañado al ser humano desde su génesis en la tierra. Encarnado, eso sí, en temores y terrores de distinta naturaleza al de una fila para el banco o la reprimenda del jefe.

Actualmente, se sabe algunas cosas más del mecanismo que desencadena el estrés y cuales son sus consecuencias en un organismo. Importantes son los eventos neuroquímicos que involucran al complejo receptor GABA<sub>A</sub>/canal Cl<sup>-</sup>. Su principal ligando, aunque no el único, es el ácido g-aminobutírico. La amplia distribución de las sinápsis GABAérgicas (20-50%) determina la relevancia de este receptor complejo a nivel del sistema nervioso central. No es de extrañar, por lo tanto, su participación en enfermedades como el Alzheimer, Parkinson, epilepsia, ansiedad y trastornos del sueño. En estos dos últimos casos, la contribución de la farmacoterapia de síntesis ha evolucionado muy poco. Esta afirmación, se relaciona con el hecho que en los últimos 30 años sólo se ha utilizado dos grandes grupos de fármacos, los barbitúricos y las benzodiazepinas. Las benzodiazepinas son, hoy por hoy en nuestro país, la principal terapia para el tratamiento de trastornos del sueño y la ansiedad. No obstante los barbitúricos se siguen prescribiendo y claro está, por su toxicidad han sido relegados a usos más específicos y restringidos.

Sofiar es una actividad de suma importancia para el hombre. Durante un periodo normal de sueño, no sólo se favorece la reposición de las energías perdidas durante el día, sino que se libera la actividad

\* Laboratorio de Farmacognosia, Facultad de Farmacia, Universidad de Concepción, Casilla 237, Concepción, Chile.

onírica. Los sueños, lugar cotidiano donde se libera la batalla entre el *alter ego* y la conciencia moral, son indispensables en la solución de conflictos internos. Cualquier alteración de su espontánea presentación, puede desencadenar serios trastornos del comportamiento y el estado general de salud. Un ejemplo que ilustra su importancia, lo constituyen los seneses, una desaparecida tribu de Malasia. Se cuenta que estos organizaban su vida en torno a los sueños, costumbre que les valió el apelativo de "el pueblo del sueño". La rutina consistía en sentarse todas las mañanas en torno al fuego, mientras consumían el desayuno, para compartir los sueños que habían tenido durante la noche. Si un senés había soñado que agredía a alguien, este debía pedir disculpas al agredido y obsequiarle además un presente para lograr el perdón. Si un niño había soñado que huía de un tigre, era obligado a soñar nuevamente con el felino, luchar con él y matarlo. Si se soñaba tener relaciones sexuales con alguno de la tribu, a la mañana siguiente se debía dar las gracias al amante deseado y entregarle un regalo. Todos estos hechos impresionaron a los etnólogos occidentales, particularmente porque en esta sociedad no se conocía la violencia y las enfermedades mentales. Era una sociedad sin estrés y ambiciones de conquistas guerreras. El trabajo se reducía al mínimo necesario para la supervivencia. Los seneses desaparecieron en la década del setenta cuando los bosques donde vivían fueron entregados a roturación.

El caso de estas sociedades utópicas, que han logrado desterrar el estrés es muy raro. En este distanciamiento entre mundo occidental y oriental, los medicamentos tranquilizantes juegan un papel importante.

Las estadísticas han demostrado que el 44% de la población chilena ha recurrido al consumo de medicamentos tranquilizantes, desconociendo los efectos iatrogénicos que provocan (1). En 1994 las autoridades de salud chilenas, conscientes de la situación retiraron el libre expendio de estos medicamentos en las farmacias, condicionando su despacho a la presentación y retención de una receta médica. La medida repercutió en los usuarios acostumbrados a su libre disponibilidad para tratar el estrés y trastornos del sueño. Especialmente la población geriátrica se vio afectada por esta resolución (2).

Si se considera que el año 2000 el 10% de la población estará representada por adultos mayores de 65 años, podemos percatarnos de la repercusión de las disposiciones adoptadas de restringir el consumo de fármacos ansiolítico-sedantes contra pre-

sentación de receta médica (3). Para dar respuesta al problema debía buscarse una solución en el empleo de medicamentos con acción tranquilizante capaces de sustituir las benzodiazepinas con menores efectos iatrogénicos.

Con estos antecedentes, se explica la atención que despierta la búsqueda en las terapias naturales de una alternativa reemplazante o complementaria a la terapéutica con fármacos ansiolítico-sedantes sintéticos. El principal fundamento del empleo de las plantas medicinales lo encontramos en su baja toxicidad, que permite tratamientos prolongados sin producir hábito. No obstante, debe tenerse presente que el uso inadecuado de ellas puede provocar efectos secundarios. Es necesario, por lo tanto, estudiar con detenimiento las especies vegetales a las cuales se les atribuye acción neurosedante. La utilización debe justificarse en el estudio farmacológico y clínico de los constituyentes individuales responsables, como también en el de aquellos que se encuentran formando parte del fitocomplejo.

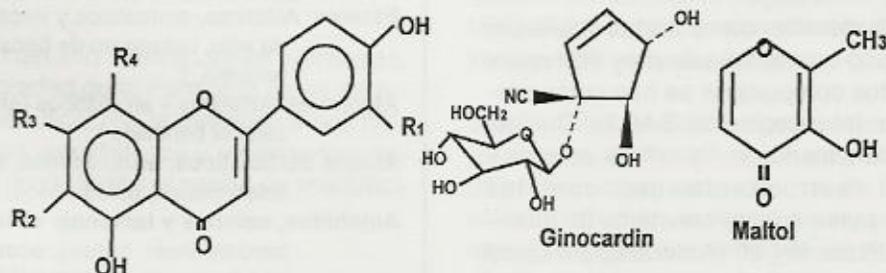
Un aspecto que no debe perderse de vista es lo relacionado al control de calidad de un material vegetal. Cualquier monografía de farmacopea considera la descripción botánica, aspectos histológicos de la droga entera y pulverizada, ensayos de pureza, ensayos cromatográficos cualitativos y en algunos casos el dosaje cuantitativo del principio activo o algún marcador de calidad. En plantas donde el fitocomplejo tiene gran importancia, este aspecto se torna algo complejo y requiere definir muy bien lo que se va a medir. Esta medición poseerá alguna significancia, siempre y cuando refleje aspectos de la droga como la efectividad biológica y seguridad a la comunidad.

#### **Evolución del estudio de la actividad biológica de plantas ansiolítico-sedantes: El complejo caso del género *Passifloraceae*.**

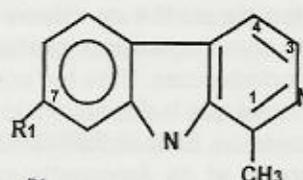
No son pocos los ejemplos de sustancias que han experimentado cierta evolución en cuanto a la interpretación de su interacción con el ser humano. La **Figura N° 1** muestra los principales compuestos identificados en *Passiflora incarnata*.

Cuando por primera vez se describió los alcaloides del harmano en *Passiflora incarnata* la relación de su potencial actividad biológica con sus diferentes blancos moleculares, la enzima Monoaminoxidasa, receptor de Serotoninas, Canales de Na<sup>+</sup> y K<sup>+</sup>, receptor GABA, y el propio ADN, fue

Figura N°1 Principales sustancias aisladas de *Passiflora incarnata* L.



FLAVONOIDE	R1	R2	R3	R4
Orientina	OH	H	OH	Gluc
Isoorientina	OH	Gluc	OH	H
Vitexina	H	H	OH	Gluc
Isovitexina	H	Gluc	OH	H
Saponarina	H	Gluc	O-Gluc	H
Lucenina 2	OH	Gluc	OH	Gluc
Vicenina 2	H	Gluc	OH	Gluc
Schaftosido	H	Gluc	OH	Arab



R1	
H	1-Metil-β-carbolina
-OH	1-Metil-7-hidroxi-β-carbolina
-OCH3	1-Metil-7-metoxi-β-carbolina
-OCH3	1-Metil-3,4-dihidro-7-metoxi-β-carbolina

Otros Glicósidos: Isovitexina-2" glucósido, Isoorientina-2"-glucósido, Luteolina-2"-glucósido, Apigenina-7"-glucósido, Rutina, Neohesperidina.  
 Aglicones: Camferol, Apigenina, Quercetina, Luteolina.

evidente (4-8). Esta visión, hoy en día imaginativa, impensadamente tuvo un efecto dominó sobre la investigación de este género. De los estudios "in vitro", rápidamente se pasó al montaje de técnicas de control de calidad de ésta materia prima. Estas se basaban en la determinación cuantitativa de los "principios activos" derivados del núcleo del harmano (β-carbolinas). Pasaron años, antes que algunas investigaciones pusieran en duda la efectividad *in vivo* de estas sustancias a la concentración en que se encuentran en *P. Incarnata* (0.55-2.92 ppm). Lo anterior, sumado a otros antecedentes que apuntaban a "otras" sustancias activas presentes en este verdadero fitocomplejo, fueron hundiendo lentamente la hipótesis de los alcaloides activos de *P. incarnata*. Paradójicamente, en *P. Incarnata*, estas sustancias hoy en día tienen una importancia más toxicológica que nada, considerándoseles productos indeseados, cuyo contenido la Comisión E alemana limitó a un 0.01% (9-17). Otro punto interesante, relacionado con la composición química de esta planta es lo referente a la presencia de glucósidos cianogenados, compuestos que en muchos países han despertado todo tipo de especulaciones y aprehensiones, debido a su renombrada toxicidad. Sin embargo, los antecedentes de intoxicación con representantes del género *Passifloraceae* por estas sustancias, son

escasos y generalmente se deben al consumo de sus frutos inmaduros. Normalmente la recolección de esta planta se realiza en su etapa de floración, momento en que los glucósidos cianogenados están en menor concentración y los flavonoides (marcadores de calidad), alcanzan sus valores más altos (18-37). En Chile se desarrolla muy bien la especie ornamental *Passiflora coerulea*, la cual de acuerdo a nuestras investigaciones a mostrado una acción ansiolítico-sedante *in vivo*, empleando una serie de modelos de comportamiento para ratas. Esta planta, considerada adulterante de la droga oficial *P. Incarnata*, es considerada cianogenética. Actualmente, la información recopilada en relación con esta familia, permite precisar que la presencia de glucósidos cianogenados es prácticamente característica del género. De este modo, todas las especies que se han estudiado por sus propiedades depresoras del SNC, han presentado este tipo de moléculas.

Lo cierto es, que a varios años de iniciadas las investigaciones en busca de una explicación de la indiscutible actividad ansiolítica de esta planta, aún no es posible precisar cuál o cuales son las sustancias responsables. A fuerza de caer en un simplismo poco científico, parece inevitable pensar que esta

acción se debe a un conjunto de componentes que difícilmente pueden ser evaluados en forma individual.

El caso de los flavonoides con actividad depresora del sistema nervioso central resulta muy interesante. Algunos de estos compuestos se han comportado como ligandos del receptor de GABA<sub>A</sub>. Crisina, un monoflavonoide aislado de *Passiflora coerulea*, no relacionado estructuralmente con las benzodiazepinas, presentó una constante de inhibición K<sub>i</sub> de 3µM, utilizando [<sup>3</sup>H] Flunitrazepam como marcador específico del sitio de unión de las benzodiazepinas. El tipo de acción de crisina fue descrito posteriormente como agonismo parcial de los receptores de benzodiazepinas. Esto fue confirmado in vivo, observándose que la depresión no era acompañada de miorelajación. El descubrimiento de esta molécula se agrega al de Amentoflavona, Chalcona, Apigenina y Flavonas altamente metoxiladas. Si bien, su presencia no alcanza a dar una explicación plausible de la notoria actividad ansiolítica de esta especie, permitió abrir una potencial línea de investigación como precursores hemisintéticos de drogas más poderosas y con mejor biodisponibilidad. Un ejemplo reciente de ello lo constituyen los flavonoides modificados por halogenación (Cloración o bromación), los cuales poseen una mayor constante de afinidad y algunas propiedades farmacológicas particulares de las sustancias (38-40). Algunas investigaciones bioguiadas, ponen en duda la efectividad de los flavonoides y alcaloides del género *Passifloraceae*. Estas sugieren la hipótesis de sustancias de naturaleza volátil como el maltol y etilmaltol. No obstante, su concentración -conclusión hasta estas alturas reiterativas muy baja y probablemente actúen en conjunto con una serie de compuestos del aceite esencial (Figura Nº 2). Se postula por otro lado, la posible importancia de sustancias de naturaleza peptídica ubicadas en extractos de *P. edulis*, aunque la comprobación de esto aún esta por verse (41, 42).

#### Herramientas en la Validación de Plantas con Actividad Ansiolítico-sedante:

La Figura Nº 3 muestra algunos de los ensayos que se recomiendan para pesquisar plantas con actividad depresora del SNC. Se considera que el ensayo de tiempo de sueño condicionado con un barbitúrico es el primer acercamiento para poner en evidencia este tipo de drogas. Si una droga muestra algún grado de actividad a este nivel, ya sea prolongando el tiempo de inducción o el tiempo total de

Figura Nº 2

Principales componentes de la fracción volátil de *Passiflora incarnata*.

**Esteres:** Alifáticos, aromáticos y terpénicos (acetato de etilo, butanoato de benzilo, acetato de geranilo, ).

**Alcoholes:** Alifáticos y aromáticos (etanol, octanol, alcohol bencílico ).

**Acidos carboxílicos:** ácido acético, ácido octanoico, ácido málico, ácido cítrico, ácido succínico.

**Aldehidos, cetonas y lactonas:** acetaldehido, benzaldehido, furfural, acetona, ciclopentanona, 5-hidroxiocetanoico ácido lactona.

**Norterpenos:** Beta ionona, beta-damasquenona, edulandar, teaspiranlar.

**Fenoles y heterociclos :** 4-alilifenol, 2 metil quinoxalina.

**Compuestos azufrados:** 3-metil tiohexanol, 2-metil tiopropanoato.

**Otros:** Heptano, tolueno, xileno, alfaumuleno.

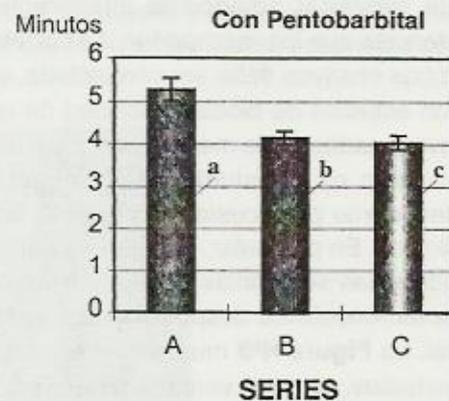
sueño barbitúrico, se debe pasar a una fase de estudios que permitan afinar el tipo de actividad. La evaluación de nuestro extracto de *Passiflora coerulea* que es presentada en la Figura Nº 4, muestra claramente un efecto al nivel de inducción (latencia), sin prolongar el tiempo total de sueño. En otras palabras esta droga es una buena candidata para el tratamiento de personas con dificultad moderada para conciliar el sueño y no para prolongarlo. Para precisar el tipo de acción depresora, las pruebas de campo abierto con agujeros y laberinto en cruz elevado pueden ser de mucha utilidad. Ambos modelos in vivo, son de tipo etológico (no condicionado) y pueden emplear ratas o ratones como animales de experimentación. En el primero de ellos se estudia el comportamiento de los animales frente a una superficie abierta, iluminada, dividida en cuadrantes y con la novedad de cuatro agujeros equidistantes que permitirán evaluar su conducta exploratoria. El número de variables adicionales que pueden ser estudiadas con este modelo, son muchas y su interpretación se torna algo compleja si no se dispone de un sistema de vídeo integrado a un computador. El laberinto en cruz elevado enfrenta al animal a la disyuntiva de elegir entre dos zonas, una abierta e iluminada y otra cerrada y oscura. Lógicamente un roedor normal, seguramente por una conducta marcada a fuego en sus genes, siempre preferirá ocultarse en lugares cerrados y oscuros, donde esté a salvo de sus predadores naturales. Sin embargo cuando este temor es inhibido por alguna droga, los roedores tienen una mayor tendencia a aventurarse en la zona iluminada. En nuestro caso, las ratas tratadas con



*P. coerulea* mostraron las diferencias más significativas en el laberinto en cruz elevado con un grupo control (Figura N° 5). El dispositivo es ampliamente usado para la investigación de drogas con actividad ansiolítica y es muy reproducible para estructuras tipo benzodiazepinas (43). Si se observa la figura, prácticamente no hay diferencias estadísticamente significativas con el grupo tratado con diazepam 0,25 mg/kg (44).

Hasta aquí sólo se ha mencionado investigaciones in vivo. Sin embargo, es importante acotar brevemente algo en relación con los estudios in vitro, enunciados en la Figura N°3. La investigación de plantas con actividad depresora del SNC, esta plagada de problemas en este ámbito. Problemas que es necesario considerar en el momento de interpretar los resultados. Estas complicaciones se generan, para variar, en la naturaleza compleja de las plantas. Si consideramos que un extracto total posee cientos de compuestos, algunos mayoritarios y otros en trazas, lógicamente tratar de elucidar un mecanismo de acción al nivel de la neuroquímica cerebral, es algo peligroso. Son pocos los ensayos in vivo que guardan una correcta correlación con aquellos in vitro. Estos últimos, requieren conocer lo mejor posible la composición química del extracto para poder ser empleados como técnicas de screening de plantas tranquilizantes. Basta ignorar la presencia en un extracto, de cantidades micromolares de GABA (neurotransmisor inhibitorio),

**Fig. N°4 Tiempo de Latencia Condicionado**

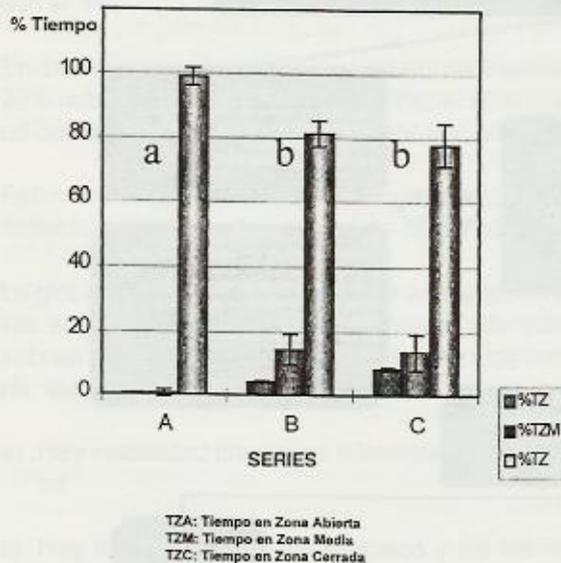


A: Grupo control suero fisiológico 0,5 mL/Kg p.o.  
 B: Grupo tratado con Extracto de *Passiflora coerulea* 125 mg/Kg p.o.  
 C: Grupo tratado con Diazepam 0,25mg/Kg i.p.

Letras minúsculas distintas indican diferencias significativas (p < 0,05)

para generar resultados sobreestimados en los ensayos "in vitro" con receptores GABA<sub>A</sub> (GABA<sub>A</sub> binding) y el sistema transportador de GABA (captación y liberación de [3H]GABA), en neurosinaptosomas (45). La importancia de conocer la composición química del extracto, radica no

Fig. N°5: % de Tiempo en Diferentes Zonas del Laberinto



TZA: Tiempo en Zona Abierta  
TZM: Tiempo en Zona Media  
TZC: Tiempo en Zona Cerrada

A: Grupo control suero fisiológico 0,5 mL/Kg p.o.  
B: Grupo tratado con Extracto de *Passiflora coarules* 125 mg/Kg p.o.  
C: Grupo tratado con Diazepam 0,25mg/Kg i.p.

Letras minúsculas distintas indican diferencias significativas ( $p < 0,05$ )

sólo en la detección de principios activos sino, en la posibilidad de identificar potenciales interferentes entre las sustancias que los acompañan. La correlación entre ambos ensayos debe ser completada, en lo posible, con estudios de biodisponibilidad de las sustancias investigadas y sus metabolitos. Esto último es válido tanto en el estudio de compuestos neurosedantes, como para cualquier producto con actividad biológica. En particular, interesa investigar en que medida estas sustancias pueden atravesar la barrera hematoencefálica después de una administración oral. La **Figura N°3** muestra en el centro este tipo de estudios, como el verdadero nexo entre la actividad in vivo e in vitro, constituyendo el caldo de cultivo para desarrollar áreas de investigación donde el enfoque farmacéutico es muy significativo.

#### Una complicación adicional: El control de calidad.

En un producto natural donde el efecto de la mezcla de constituyentes es sinérgico, es muy pertinente preguntarse, ¿Qué medir?. Sabemos que la determinación cuantitativa de un principio activo automáticamente origina una visión retrospectiva de

la historia del material vegetal. Este adquiere la forma de una radiografía íntima de la planta, o sea, condiciones de cultivo, recolección, secado, almacenamiento y tratamientos posteriores. Por otro lado, el contenido de principio activo se proyecta hacia la efectividad de la planta en el individuo que la recibirá. Sin embargo, cuando la existencia cierta de un principio activo yace en la absoluta nebulosa, deberá recurrirse a otro parámetro. Este parámetro lo constituye el marcador químico de calidad. Dichas sustancias (o grupo de ellas) deben ser, en resumidas cuentas, entidades que garanticen la calidad de la planta en términos de época de recolección, condiciones de almacenamiento y estabilidad. En muchos casos dicho marcador posee cierta actividad biológica similar a la pesquisada, sin embargo su concentración hace pensar en la participación de "algo más". Otras veces el marcador no posee una acción biológica interesante, pero su acumulación máxima en la planta coincide con la mayor actividad terapéutica de ésta. Un buen marcador deberá cumplir con alguna de esas condiciones como mínimo.

El caso de las plantas de la familia *Passifloraceae* es un claro ejemplo de lo anterior. Luego de finalizado el debate de los alcaloides, y aclarado el papel que estos juegan en la planta, la determinación de flavonoides terminó por imponerse hasta el día de hoy como método de control de calidad. Hoy se sabe que estas sustancias, C-glicósidos en su mayoría, difícilmente pueden llegar a tener una actividad importante sobre el SNC. Aún cuando estas moléculas sufran metabolismo por ataque de la flora microbiana gastrointestinal, es poco probable que alguna de las geninas precursoras (apigenina, luteolina, crisina), logre alcanzar concentraciones importantes. La determinación cuantitativa de estas sustancias en el género *Passifloraceae*, al igual que la validación de la actividad biológica, también ha tenido un mal sino. Habitualmente el dosaje consistía en hidrolizar la mezcla de flavonoides para liberar las geninas y acomplejarlas con  $AlCl_3$  previa extracción con un solvente orgánico. La lectura espectrofotométrica daba un índice de contenido total de flavonoides expresados como vitexina u otro similar. Sin embargo, una vez desarrollados métodos modernos de elucidación estructural, se puso en evidencia que la mayor parte de estas sustancias está a la forma de C-heterósidos y difícilmente pueden ser hidrolizados por procedimientos regulares de laboratorio. Lo anterior, sumado a problemas de estabilidad del com-

plejo en medio ácido e interferencia de clorofilas, terminó por generar la necesidad de buscar métodos alternativos que permitan conocer el contenido real de estos compuestos fenólicos y a la vez estudiar su estabilidad (46-54). Así, por ejemplo se han planteado una serie de determinaciones por HPLC (cromatografía líquida de alta eficiencia), HPTLC (cromatografía en capa fina de alta eficiencia) y HPCE (electroforesis capilar de alta eficiencia) las cuales tienen una serie de ventajas, puesto que permiten conocer el contenido total de flavonoides y su variación individual en el tiempo. De éstas, HPTLC y HPCE muestran gran versatilidad por su rapidez, relación costo/análisis y compatibilidad con el ambiente. Sin embargo, todas aún están lejos de llegar a ser oficiales de alguna farmacopea, las cuales prefieren los métodos espectrofotométricos, incluso por sobre el uso de técnicas cromatográficas con mayor historia como la HPLC. De este modo, se ha trabajado con éxito en mejorar las técnicas espectrofotométricas existentes correlacionándolas con las cromatográficas, consideradas más reproducibles. La razón por la cual estas técnicas modernas no han calado en los códigos parece estar en lo delicado de los componentes del sistema cromatográfico. Si bien estas funcionan a escala de laboratorio de investigación y valoración de medicamentos de síntesis, su vida útil se vería dramáticamente afectada, al ser sometidas a los rigores del control de calidad a escala industrial, donde desfilan una infinidad de muestras vegetales muy complejas.

#### Referencias Bibliográficas.

- (1) **Comunicación personal**, Presidente del Colegio de Químicos-Farmacéuticos de Chile, Dr. Q.F. Daniel Mendez., 1996.
- (2) González G.. Actualidad Farmacéutica. Vol 49, Nº2 (1992), 4-6.
- (3) Estimaciones y proyecciones de población por sexo y edad, 1950-1050. Instituto Nacional de Estadísticas, 1995.
- (4) Hultin E. Acta Chem. Scan. 19(6), 1431-1434 (1965).
- (5) Lutomski J., Seigert E., Grisse K. Pharm. Unserer Zeit 10(2), 45-49 (1981).
- (6) Bennati E. Boll. Chim. Farm. 110, 664-669 (1971).
- (7) Fellows E.I. and Smith C.S. J. Am. Pharm. Ass. 27(1938), 565-563.
- (8) Roberts M. F. and Wink M. (1998) Alkaloids, Biochemistry, Ecology, and Medicinal Applications. p. 301-322, New York, Plenum Press.
- (9) Lutomski J. Biul. Inst. Rslin Lecznicych. 5(1959), 169.
- (10) Ambühl H. Anatomische und chemische Untersuchung an Passiflora coerulea L. und Passiflora incarnata L. Diss. ETH Zürich, 1966.
- (11) Bennati E. Boll. Chim. Farm. 106(1967), 756-760.
- (12) Longo R. Dtsch. Apoth. Ztg. 108(1968), 1476.
- (13) Pothke V. W., Schwarz C., Gerlach H. Planta Med. 19, 177-179 (1970).
- (14) Bennatti E., Fedele E. Boll. Chim. Farm. 107(1971), 716-720.
- (15) Gross G.A., Grüter A. and Heyland S. Food Chem. Toxicol. 30(1992), 491-498.
- (16) Knize M.G., Felton J.S., Gross G.A. J. Chromatogr. 624(1992), 253-265.
- (17) Monographie der Kommission E des Bundesgesundheitsamtes, Berlin-Bundesanzeiger. Nº 50 (13.3.1990).
- (18) Saenz J. A., Nassar M. Rev. Biol. Trop. 20(1972), 137.
- (19) Rosenthaler L. Schweiz. Apoth. Ztg. 1919, 57, 279. 1919.
- (20) Spencer K.C. and Seigler D. S. J. Agric. Food Chem. 31(1983), 794-796.
- (21) Spencer K.C., Seigler D.S., Nahrstedt A. Phytochemistry, 25(3), (1986), 645-47.
- (22) Spencer K.C., Seigler D.S. Phytochemistry. 24(11), (1985), 2615-17.
- (23) Fischer F.C., Fung S.Y., Lankhorst P.P. Planta Med. 45(1982), 42-45.
- (24) Olafsdottir E.S., Cornett C., and Jaroszewski J. W.. Acta Chem. Scand., Ser. B43 (1989).
- (25) Spencer K. C., and Seigler D.C. Phytochemistry. 24(1985), 981.
- (26) Seigler D.S., Spencer K.C., Statler W.S., Conn E.E., and Dunn J.E. Phytochemistry 21(1982), 2227.
- (27) Adersen A., Brimer L., Olsen C.E., Jaroszewski J.W. Phytochemistry. 33(1993), 365-367.

- (28) Olafsdottir E.S., Andersen J.V., and Jaroszewski J.W.. *Phytochemistry* 28(1989), 127-132.
- (29) Olafsdottir E.S., Sorensen A.M., Cornett C., Jaroszewski J.W. *Journal of Organic Chemistry*. 56(1991), 2650-2655.
- (30) Spencer K.C., and Seigler D.S.. *Planta Med.* 50(1984), 356.
- (31) Spencer K.C., and Seigler D.S.. *Biochem. Syst. Ecol.* 13(1985), 303.
- (32) Olafsdottir E.S., Jorgensen L.B., Jaroszewski J.W. *Phytochemistry*. 31(1992), 4129-4134.
- (33) Spencer K.C., and Seigler D.S.. *Phytochemistry*. 26 (1987), 1661.
- (34) Olafsdottir E.S., Jaroszewski J.W., Seigler D.S.. *Phytochemistry*. 30(1991), 867-869.
- (35) Spoerke D.G. *Herbal Medications*. Woodbridge Press Publishing Co., Santa Barbara, Calif. (1980), 134-135.
- (36) Alvarez R., Del Alamo R., Saldavia M., Dell'orso M. y Rondina R.V.D. *Acta Farm. Bonaerense*. 9(1), (1990), 29-39.
- (37) Zacchino S., Rodriguez G., Pennachioni P., Flores S., Forlan R., Evangelista de Duffard A.M., Duffard R. *Fitoterapia*. 3(1997), 265-271.
- (38) Medina J.H., Paladini A.C., Wolfman C., Levi De Stein M., Calvo D., Diaz L. E., and Peña C. *Biochemical Pharmacology*. 40(1990), 2227-2232.
- (39) Wolfman C., Viola H., Paladini A., Dajas F., and Medina J. H. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. Vol. 47(1994), 1-4.
- (40) Marder M., Wasowski C., Viola H., Wolfman C., Ruveda E.A., Colomba M.I., Zinzuk J., Medina J.H., Paladini A.C. III Simposio Internacional de Química de Productos Naturales y sus Aplicaciones, Punta de Tralca, Chile 4-7 de Diciembre (1996), 155.
- (50) Speroni E., and Menghetti A. *Planta Med.* 3(1988), 488-491.
- (51) Do Vale N. B., e Leite J. R. *Ciencia e Cultura*. 35(1), (1983), 11-24.
- (52) Dawson G. R. and Tricklebank M. D. *TIPS*. Vol. 16(1995), 33-36.
- (53) Pastene E. *Fitofármacos de acción ansiolítico-sedante: Estudio de Passiflora coerulea L.* Tesis de Magister en Ciencias Farmacéuticas (1999), Universidad de Concepción, Chile.
- (54) Cavadas C., Araújo Y., Cotrim M.D., Amaral T., Cunha A.P., Macedo T., and Fontes Ribeiro C. *Arzneimittel-Forschung/Drug Research*. 45(II), 7(1995), 753-755.
- (55) Schmidt P. C., and González G. *Dtsch. Apoth. Ztg.* 133, 4457-4466 (1993).
- (56) González G., Schmidt P.C. *S. T. P. Pharma Sciences*. 5(5) 385-389 (1995).
- (57) Schilcher H. *Dtsch. Apoth. Ztg.* 107, 849-852 (1967).
- (58) *Passiflorae-Passiflora incarnata*. Notes Techniques pro pharmacopoea. *Bull. Ordre* 331, Nov./Dez. 1990. Les informations pharmaceutiques 331, 1129-1130 (1990).
- (59) González G., and Schmidt P. C. *Acta Farm. Bonaerense*. 14(3), (1995), 173-180.
- (60) Pietta P.G., Mauri P.L., Manera E., Ceva P., and Rava A. *Chrom.* 27(1989), 509-512.
- (61) Forni G.P. *Fitoterapia*. 51(1980), 13.
- (62) Quercia V., Turcheto L., Pierini N., Cuzzo V. and Percaccio G. *Chrom.* 11(1978) 209.
- (63) Oga S., de Freitas P. Ch. D., Gomes da Silva A. C., and Hanada S. *Planta Med.* (1984), 303-306.

# CONTROL DE ESTANTERIA DE CINCO PRINCIPIOS ACTIVOS DEL MERCADO CHILENO

*Pr. Ana María Concha, María Gloria Olate, Rosa Vásquez, Gladys Chicago, Ximena Silva, Eva Dalidet, Gisela Zurich, Elíizabeth Armstrong, Fanny Peñailillo \**

---

- Asegurar la calidad de los productos farmacéuticos del mercado es fundamental para apoyar la existencia de medicamentos esenciales y eliminar ciertos prejuicios en la comunidad.
- Esta tarea, asignada al ISP como meta ministerial, durante el año 1997 incluyó productos comercializados que contienen Acido Acetilsalicílico, Nafazolina, Clorfenamina, Hidróxido de Aluminio o Metoclopramida, como monodrogas.
- Se estudiaron 34 productos; dos cumplieron con todas sus especificaciones y ocho presentaron faltas serias a la calidad. Las faltas más frecuentes correspondieron a rotulación y parámetros físicos. Actualmente todos los productos con faltas han sido corregidos o se mantienen bajo control.

## 1.- INTRODUCCION

Los medicamentos son fundamentales en el tratamiento de muchas enfermedades, de allí que la falta de eficacia de ellos por fallas en la calidad se traduce en una pérdida del acceso a la salud de las personas. Ello, porque éstos constituyen una gran proporción del gasto del sector salud y, en consecuencia, el acceso a medicamentos de calidad es esencial para lograr los objetivos del sector.

Por otra parte, debido a la falta de información adecuada para tomar decisiones sobre medicamentos, los consumidores consideran el precio, las características del envase, las marcas u otros elementos, como indicadores de calidad, lo cual, reforzado por algunas tácticas de comercialización, los han llevado a pensar que los medicamentos de menor precio, especialmente los que llevan nombre genérico,

son de una calidad inferior a la de los productos de marca comercial, vendidos por compañías conocidas

El paso más importante para descartar tales prejuicios es asegurar la calidad de los productos farmacéuticos del mercado; ya que sin esta garantía de calidad no tiene sentido la existencia de medicamentos genéricos esenciales y tampoco pueden alcanzarse objetivos de salud pública.

El ideal es demostrar la equivalencia terapéutica de los productos farmacéuticos, pero una buena opción de menor costo es partir por asegurar la equivalencia farmacéutica de ellos.

Esta tarea está a cargo del Instituto de Salud Pública (ISP) a través del control de calidad de los productos farmacéuticos que se encuentran en la etapa de comercialización o expendio al público, el que se denomina «Control de Estantería». El objetivo general de este tipo de control es controlar, evaluar y mejorar la calidad del universo de productos farmacéuticos disponibles en el mercado nacional, mediante muestreos programados desde los lugares de dispensación y expendio, comprobando a través de los análisis correspondientes, el cumplimiento de las especificaciones respectivas y aplicando las medidas correctivas necesarias, cuando proceda.

Si bien este control se ha realizado desde 1982, según programas anuales para productos específicos, es el decreto supremo N° 1876, de 1995, del Ministerio de Salud (1), el que lo incluye y define claramente como una modalidad de control de medicamentos.

Así es como, en el año 1997, el Instituto de Salud Pública asumió como meta ministerial controlar la calidad de los medicamentos que contienen, como monodrogas, cinco de los principios activos que se comercializan en el país de mayor impacto en la salud pública.

---

\* INSTITUTO DE SALUD PUBLICA DE CHILE  
DEPARTAMENTO DE CONTROL NACIONAL  
SUBDEPTO QUIMICO ANALITICO

El programa de control se inició con la selección de los principios activos, para lo cual se emplearon criterios de selección tales como: importancia para la salud pública, uso en atención primaria, uso en atención intrahospitalaria, potencial conocido de degradación durante el almacenamiento y criterios de factibilidad analítica, entre otros.

Las muestras fueron obtenidas desde Farmacias y droguerías del mercado chileno y luego sometidas a los análisis descritos en sus respectivas monografías y evaluadas conforme a especificaciones propias o de farmacopeas.

Los resultados obtenidos fueron sometidos a la consideración de la Comisión de Medidas Correctivas del Departamento de Control Nacional.

Esta comisión, integrada por las Jefaturas del Depto. Control Nacional y Subdepto. Químico Analítico, y profesionales Químico-Farmacéuticos de la Sección Inspección, Sección Registro y Unidad Control de Estantería del ISP, tuvo como función evaluar las faltas observadas y definir y aplicar las sanciones al Laboratorio infractor.

En el presente trabajo se muestran los resultados de los análisis realizados en el programa correspondiente al año 1997, los que permitieron realizar intervenciones en las compañías farmacéuticas destinadas a corregir y mejorar aquellos aspectos que provocaban faltas a la calidad de sus productos.

## 2. MATERIAL Y METODO

### 2.1.- Productos estudiados:

Una vez ponderados los criterios de selección y de factibilidad, sobre un universo de medicamentos previamente definido, se seleccionaron los siguientes cinco principios activos para ser evaluados en el presente estudio:

- \* Acido Acetilsalicílico
- \* Nafazolina Clorhidrato
- \* Clorfenamina Maleato
- \* Hidróxido de Aluminio
- \* Metoclopramida Clorhidrato

En la Tabla I se señalan los productos evaluados, sus formas farmacéuticas, dosificaciones y cantidades muestreadas. Las muestras fueron identificadas con un código numérico secuencial de modo de mantener en reserva la procedencia de los productos en estudio.

Las muestras fueron obtenidas legalmente por profesionales Químico Farmacéuticos Inspectores del Departamento Control Nacional del Instituto de Salud Pública. El muestreo se efectuó en 17 farmacias y 3 droguerías de la Región Metropolitana y en la Central de Abastecimiento de los Servicios de Salud (Cenabast), durante el período Febrero-Marzo del año 1997.

### 2.2.- Metodología Analítica

#### 2.2.1.- Parámetros Evaluados

Los parámetros evaluados en las formas farmacéuticas sólidas fueron:

**a) parámetros físicos** : forma farmacéutica, color, olor, grabados, ranurados, dimensiones (diámetro y espesor), dureza, friabilidad, peso promedio y ensayo de desintegración.

**b) parámetros químicos** : identidad del principio activo, identidad de colorantes, valoración del principio activo, ensayo de disolución, identidad y valoración de sustancias relacionadas y/o productos de degradación y uniformidad de dosis unitaria.

#### c) rótulos y envases

Los parámetros evaluados en las formas farmacéuticas líquidas fueron:

**a) parámetros físicos** : aspecto y volumen

**b) parámetros químicos** : pH, identidad del principio activo, valoración del principio activo, capacidad neutralizadora de ácidos, determinación de cloruros, sulfatos, metales pesados y arsénico.

**c) parámetros microbiológicos** : esterilidad y ausencia de microorganismos patógenos.

#### d) rótulos y envases.

#### 2.2.2.- Métodos Analíticos

Los métodos empleados para los análisis realizados se basaron en los antecedentes de registro de cada producto y/o en lo indicado en las respectivas monografías de las farmacopeas oficiales en Chile (2, 3).

En la Tabla II se señalan los métodos empleados en los diferentes análisis realizados.

# SECCION CIENTIFICA

**TABLA I**  
**PRINCIPIOS ACTIVOS Y PRODUCTOS ANALIZADOS**  
**EN EL PROGRAMA DE CONTROL DE ESTANTERIA DEL AÑO 1997**

PRINCIPIO ACTIVO	CODIGO	F. FARMACEUTICA	DOSIFICACION	CANTIDAD MUESTREADA
ACIDO ACETILSALICILICO	001/97	Comprimidos	100 mg.	3cj x 40 compr.
	002/97	Comprimidos	100 mg.	4cj x30 compr.
	003/97	Comprimidos	100 mg.	5cj x20 compr.
	004/97	Compr.c/recub. entérico	100 mg.	4cj x30 compr.
	005/97	Comprimidos	500 mg.	10 tr x 10 compr.
	006/97	Comprimidos	500 mg.	4cj x30 compr.
	007/97	Comprimidos	500 mg.	5cj x 20 compr.
	008/97	Comprimidos	500 mg.	5cj x 20 compr.
	010/97	Comprimidos	500 mg.	1cj x 100 compr.
	011/97	Comprimidos	500 mg.	10 tr x 10 compr.
	012/97	Compr.c/recub. entérico	324 mg.	2 cj x 60 compr.
	013/97	Compr.c/recub. entérico	650 mg.	5 cj x 20 compr
	NAFAZOLINA CLORHIDRATO	014/97	Soluc. Oftálmica	«0,0120 g%»
015/97		Soluc. Oftálmica	«0,0125g%»	10 fcos x 15 ml
016/97		Soluc. Oftálmica	«0,0120 g%»	5 fcos x 15 ml
017/97		Soluc.Nasal	«0,0100 g%»	5 fcos x 10 ml
018/97		Soluc. Oft-ílmica	«0,0120 g%»	8 fcos x 15 ml
019/97		Soluc. Oft-ílmica	«0,0120 g%»	7 fcos x 10 ml
020/97		Soluc. Oft-ílmica	«0,0100 g%»	5 fcos x 15 ml
CLORFENAMINA MALEATO	021/97	Comprimidos	«4,0 mg.»	5 cj x 20 compr.
	022/97	Comprimidos	«4,0 mg.»	5 cj x 20 compr.
	023/97	Comprimidos	«4,0 mg.»	5 cj x 20 compr.
	024/97	Comprimidos	«4,0 mg.»	5 cj x 20 compr.
	025/97	Comprimidos	«4,0 mg.»	5 cj x 20 compr.
	026/97	Comprimidos	«4,0 mg.»	5 cj x 20 compr.
	027/97	Comprimidos	«4,0 mg.»	5 cj x 20 compr.
HIDROXIDO DE ALUMINIO	028/97	Suspensión	6%	5 fcos x 180 ml
	029/97	Suspensión	6%	5 fcos x 180 ml
	030/97	Suspensión	6%	5 fcos x 180 ml
	031/97	Suspensión	5.90%	5 fcos x 180 ml
METOCLOPRAMIDA CLORHIDRATO	032/97	Comprimidos	10 mg.	5 cj x 20 compr.
	033/97	Comprimidos	10 mg.	5 cj x 24 compr.
	034-A/97	Comprimidos	10 mg.	5 cj x 20 compr.
	034-B/97	Comprimidos	10 mg.	10 blister x 10 compr.

Nota: el producto 009/97 no fué analizado por encontrarse vencido a la fecha de inicio del estudio

### 2.3. Criterios de Aceptación y Rechazo :

Los resultados obtenidos fueron evaluados respecto a las especificaciones de cada producto en el Regis-

tro respectivo y/o a las especificaciones establecidas en la USP 23 (2). En algunos productos no fue posible establecer la situación de cumplimiento en aquellos parámetros dependientes del fabricante

# SECCION CIENTIFICA

**TABLA II**  
**METODOS EMPLEADOS EN LOS ANALISIS Y REFERENCIAS**  
**CONSIDERADAS PARA CRITERIOS DE ACEPTACION Y RECHAZO**

ANALISIS	METODO (EQUIPO, MARCA, MODELO)	REFERENCIA CONSIDERADA
(Apariencia forma farmacéutica color, olor, grabados, ranurados)	Observación Visual	Especificaciones del Registro
Dureza y dimensiones	Durómetro (PharmaTest Modelo PTB 311)	Especificaciones del Registro
Friabilidad	Friabilómetro (PharmaTest Modelo PTF E)	Especificaciones de Registro y/o USP 23
Ensayo de desintegración	Aparato de Desintegración USP (Hanson Research Modelo QC-21)	Especificaciones de Registro y/o USP 23
Identidad y valoración de principio activo y sustancias relacionadas	*** Espectrofotometría UV ( Espectrofotómetro UV/VIS Beckman DU 640) ***Cromatografía Líquida de Alta Resolución (Cromatógrafos Shimadzu y Perkin Elmer)	Especificaciones del Registro y/o Farmacopeas (USP23 y BP98)
Identidad de colorantes	Cromatografía en capa fina	Antecedentes de Registro
Uniformidad de Dosis unitaria	Espectrofotometría UV ( Espectrofotómetro UV/VIS Beckman DU 640)	Especificaciones del Registro y/o Farmacopeas (USP23 y BP98)
Ensayo de Disolución	Aparatos de Disolución USP (PharmaTest Modelo PTW III y Hanson Research Modelo QC72 RB).	Especificaciones del Registro y/o USP 23

(diámetro, espesor, grabados, ranurados, dureza) por no encontrarse especificados en los antecedentes de registro.

#### 2.4. Procedimiento para Las Medidas Correctivas Aplicadas

Las medidas correctivas consistieron en una o más de las siguientes acciones:

- Efectuar visita inspectiva al establecimiento productor: éstas fueron realizadas por Químico

Farmacéuticos Inspectores de la Sección Inspección del ISP, quienes efectuaron auditorías específicas de producto, auditorías al proceso de envasado-empaque, auditorías del proceso de producción, etc., según procediera.

- Someter a Control de Serie: En este tipo de control, cada lote fabricado por el Laboratorio debe ser analizado y aprobado por el ISP, antes de su comercialización.
- Suspender la fabricación del producto.
- Actualizar las especificaciones del producto terminado

- Actualizar rótulos de acuerdo a exigencias del DS 1876/95
- Actualizar completamente el contenido del registro sanitario

Las medidas correctivas aplicadas a los productos fueron notificadas en forma personal a los Directores Técnicos de los Laboratorios involucrados.

## 2.5.- Seguimiento de Medidas Correctivas

Esta etapa comprendió un conjunto de acciones efectuadas con el fin de regularizar completamente cada producto, tanto respecto de su calidad como de las exigencias requeridas por el registro sanitario.

La coordinación y control de estas acciones de seguimiento, se realizó en la Unidad de Control de Estantería, empleando un programa computacional diseñado especialmente para ello.

## Resultados del seguimiento

En la Tabla VIII se ejemplarizan las acciones efectuadas para el producto código 17/97.

De acuerdo a los resultados obtenidos en el estudio, un 97% de los productos debió actualizar algunos o varios aspectos del registro sanitario y un 35 % presentó faltas relevantes a la calidad, lo cual significó la realización de Visitas inspectivas y/o someter a Control de Serie.

A la fecha, mayo de 1999, un 71% de los productos se encuentran totalmente regularizados. El 29% restante se encuentra en proceso, correspondiendo principalmente a los productos que en la actualidad están sometidos a Control de Serie. Cabe señalar que la exención del control de serie está sujeta a la frecuencia de fabricación del producto por parte del Laboratorio, a los resultados obtenidos en los análisis y a la consistencia de éstos en el tiempo.

En la Fig. N°1 se detalla el número de productos regularizados y en proceso, de acuerdo a la medida aplicada.

Cabe señalar que tres Laboratorios presentaron al momento de ser notificados, solicitud para la cancelación del registro sanitario respectivo.

## 3.- RESULTADOS

### 3.1. Resultados por parámetros evaluados:

En la Tabla III se señalan los resultados obtenidos para los productos formulados en formas farmacéuticas comprimidos en cuanto a los parámetros físicos I (forma farmacéutica, olor, apariencia, grabados y ranurados) y parámetros físicos II (diámetro, espesor, dureza, friabilidad, peso promedio y ensayo de desintegración).

Debido a la gran cantidad de datos que implicaría presentar todos los resultados obtenidos, en la presente publicación se señalan los resultados numéricos y las especificaciones solamente para las muestras que resultaron «no conforme» con lo especificado.

Se puede observar que, en cuanto a los parámetros físicos I, la mayoría de las situaciones de no cumplimiento se refiere a los parámetros forma farmacéutica y grabados.

Respecto de los parámetros físicos II, nueve productos no cumplieron con el parámetro de dureza (especificado en el registro), y un producto no cumplió con el ensayo de desintegración.

En la Tabla IV se presentan los resultados de los parámetros químicos (Identidad, Valoración, Uniformidad de dosis unitaria, Productos de degradación y ensayo de disolución) para las formas farmacéuticas comprimidos.

Se puede observar que tres productos no cumplieron con el ensayo de disolución y un producto no cumplió con la valoración de principio activo y la uniformidad de dosis unitaria.

Con respecto a las formas farmacéuticas líquidas (solución oftálmica y nasal y suspensión oral), en la Tabla V se presentan los resultados de los parámetros físicos (apariencia, color y volumen), parámetros químicos I (pH, identidad y valoración), parámetros químicos II (capacidad neutralizante de ácido, cloruros, sulfatos, metales pesados y arsénico) y pruebas microbiológicas (esterilidad y ausencia de E. Coli).

Se puede observar que el parámetro que presentó mayor frecuencia de no conformidad correspondió al volumen.

Uno de los productos (de Nafazolina Clorhidrato), además de no cumplir con el volumen, no cumple con la apariencia y el color de la solución.

El resto de los parámetros evaluados resultaron conforme con las especificaciones.

En la Tabla VI se presentan los resultados de la evaluación de los rótulos de las muestras analizadas.

Se puede observar que de los 34 productos evaluados sólo dos cumplieron a cabalidad con los rótulos aprobados en sus antecedentes de registro, los cuales se encontraban actualizados. Once productos, si bien cumplieron con los rótulos aprobados en el registro, requerían actualizarlos y 16 productos no cumplieron con una o más condiciones de los rótulos y envases.

### 3.2.- Resultados Por Principio Activo

#### 3.2.1.-Acido Acetilsalicílico Comprimidos

Sobre los 12 productos analizados se señalan a continuación los siguientes resultados:

- Sólo un producto (001/97) cumplió con todos los parámetros evaluados, de acuerdo a las especificaciones aprobadas en el Registro y/o a los criterios de la USP 23.
- Cinco productos (007/97, 008/97, 011/97, 012/97 y 013/97) no cumplieron con sus propias especificaciones, en uno o varios de los siguientes parámetros: aspecto, grabados, diámetro, espesor, forma farmacéutica, dureza y desintegración.
- Cuatro productos (007/97, 008/97, 011/97 y 012/97) no cumplieron con sus especificaciones de dureza, presentando todos valores superiores a lo registrado.
- Un producto (013/97) no cumplió con sus especificaciones de desintegración y manifestó alteración organoléptica (olor fuerte).
- Dos productos no cumplieron con el ensayo de disolución para comprimidos de liberación convencional. En el caso del producto 011/97, su rotulación lo clasificaba como de liberación convencional y en el caso del producto 007/97, su rotulado no era claro en establecer su condición de liberación.
- Todos los productos cumplieron en cuanto a identidad, valoración y uniformidad de dosis del principio activo.

- Diez productos no cumplieron exactamente con las disposiciones reglamentarias vigentes en cuanto a rótulos

#### 3.2.2. Nafazolina Clorhidrato, Soluciones Oftálmica y Nasal

Sobre los 7 productos analizados, se señalan a continuación los siguientes resultados:

- Un producto (017/97, solución nasal) no cumplió con sus propias especificaciones de aspecto (presenta color diferente al especificado).
- Cuatro productos (012/97, 016/97, 017/97 y 019/97) presentaron un contenido de solución (volumen), menor a lo indicado en el rótulo.
- Todos los productos cumplieron en cuanto a la identidad y concentración del principio activo.
- Todos los productos de uso oftálmico cumplieron con el ensayo de esterilidad.
- Ningún producto cumplió exactamente con las disposiciones reglamentarias vigentes en cuanto a rótulos.

#### 3.2.3. Clorfenamina Maleato, Comprimidos

Sobre los 7 productos analizados se señalan a continuación los siguientes resultados:

- Seis de los productos (022/97, 023/97, 024/97, 025/97, 026/97 y 027/97) no cumplieron con sus propias especificaciones, en uno o varios de los siguientes parámetros: forma farmacéutica, apariencia, grabados, diámetro, espesor, dureza y peso promedio.
- Un producto (025/97) no cumplió con el ensayo de disolución para comprimidos de liberación convencional, pese a que su rotulación lo clasificaba como tal.
- Un producto (021/97) no cumplió con la valoración ni uniformidad de dosis del principio activo.
- Todos los productos cumplieron en cuanto a la identidad del principio activo y colorantes.
- Cinco productos (022/97, 023/97, 024/97, 026/97 y 027/97), no cumplieron con los rótulos y/o presentación aprobados.

**TABLA III**  
**RESULTADOS DE LOS ANALISIS DE LOS PARAMETROS FISICOS (I y II) DE LOS PRODUCTOS EN FORMAS FARMACEUTICAS COMPRIMIDOS**  
**PARAMETROS FISICOS I:** Forma Farmacéutica, Color, Apariencia, Grabados, Ranurados **PARAMETROS FISICOS II:** Diámetro, Espesor, Dureza, Friabilidad, Peso Promedio, E. Desintegración

PRINCIPIO ACTIVO	CODIGO	PARAMETROS FISICOS I				PARAMETROS FISICOS II								
		PARAMETROS ESPECIFICADOS		PARAMETROS		PARAMETROS ESPECIFICADOS		PARAMETROS						
		RESULTADO	NO CUMPLE EN...	NO ESPECIFICADOS	RESULTADO	NO CUMPLE EN...	VALOR	ESPECIFICADO	NO ESPECIFICADOS					
ACIDO ACETIL SALICILICO	001/97	C												
	002/97	NPC												
	003/97	C		«F.Farm., color, apar., grab.»									«Di metro, espesor, dureza» Dureza	
	004/97	C											«Di metro, espesor, dureza» «Espesor, dureza»	
	005/97	C											«Di metro, espesor, dureza»	
	006/97	NPC		«F.Farm. color, apar., grab.»										
	007/97	C												
	008/97	N/C	grabados											«3,5 Kp» «7,5 Kp»
	010/97	G												«4,96 Kp» «15,9 Kp»
	011/97	C												«6,7 Kp» «15,2 scu»
MALEATO	012/97	N/C		«F.Farmac. grabados»										«10,7 scu» «6,4 Kg»
	013/97	N/C		«F.Farmac. grabados»										«6,8 Kg» «2,5-4,5 Kg»
CLORFENAMINA	021/97	C												
	022/97	N/C	grabados											
	023/97	N/C	F.Farmac:Éutica											
	024/97	N/C	Apariencia											
METOCLOPRAMIDA CLORHIDRATO	025/97	C	grabados											«10,7 scu» «6,4 Kg»
	026/97	N/C	grabados											«6,8 Kg» «2,5-4,5 Kg»
	027/97	N/C												«4,26 Kp»
CLORHIDRATO	032/97	N/C	«grabados, ranurados»											«5,47 Kp»
	033/97	C												
	034-A/97	C												
	034-B/97	C												

C = Cumple con todos los parámetros especificados  
 N/C = No cumple los parámetros señalados en la columna «NO CUMPLE EN...»  
 NPC = No fue posible establecer conformidad por no estar especificado.

## 3.2.4.-Hidroxido De Aluminio, Suspensión

Sobre los 4 productos analizados se señalan a continuación los siguientes resultados:

- Los cuatro productos presentaron un contenido (volumen) menor al indicado en el rótulo.
- Todos los productos cumplieron en cuanto a su capacidad neutralizadora de ácidos, identidad, concentración del principio activo y ausencia de Escherichia Coli.
- Tres productos (028/97, 029/97 y 030/97), presentaron signos de filtración del contenido, por sellado defectuoso de los frascos.
- Los cuatro productos no cumplieron exactamente con las disposiciones reglamentarias vigentes en cuanto a rótulos.

## 3.2.5.-Metoclopramida Clorhidrato, Comprimidos

Sobre los 4 productos analizados se obtuvieron los siguientes resultados:

- Un producto (033/97) cumplió con todos los parámetros evaluados, de acuerdo a las especificaciones aprobadas en el Registro y/o a los criterios de la USP.23.
- Dos productos (032/97 y 34-B/97), no cumplieron con sus propias especificaciones en uno o varios de los siguientes parámetros: grabados, ranurados, dureza.
- Todos los productos cumplieron con identidad del principio activo y colorantes, valoración y uniformidad de dosis del principio activo y ensayo de disolución.
- Dos productos (032/97 y 033/97) no cumplieron exactamente con las disposiciones reglamentarias vigentes en cuanto a rótulos.

## 3.3.- Medidas Correctivas

En la Tabla VII se presentan los resultados de las medidas correctivas adoptadas para cada producto como resultado del trabajo de la Comisión de medidas correctivas.

## 3.4.- Resultados del Seguimiento

A la fecha, Mayo de 1999, un 71% de los productos se encuentran totalmente regularizados. El 29% restante se encuentra en proceso, correspondiendo principalmente a los productos que en la actualidad están sometidos a Control de Serie (la exclusión del Control de Serie está sujeta a la frecuencia de fabricación del producto por parte del Laboratorio, a los resultados obtenidos en los análisis y a la consistencia de éstos en el tiempo).

En la Tabla VIII se muestra, a modo de ejemplo, la serie de acciones efectuadas en el proceso de seguimiento del producto Código 17/97.

## 4.- CONCLUSIONES

A continuación se señalan las principales conclusiones obtenidas en el estudio de los cinco principios activos evaluados:

1.- De treinta y cuatro (34) productos analizados, solamente dos (2) cumplieron con todas las especificaciones de calidad aprobadas en los Registros respectivos y/o con los criterios señalados en la USP 23. El resto de los productos no cumplió, ya sea con uno o varios parámetros, incluidos rótulos y envases.

2.- En diecinueve (19) productos correspondientes a comprimidos, se observó no cumplimiento en uno o más de los siguientes parámetros: aspecto, dureza, diámetro, espesor, grabados, ranurados y desintegración.

3.- En cuanto a la seguridad y eficacia del producto farmacéutico, el 23% (8 productos) presentó faltas a la calidad como: aspecto diferente al especificado, alteración organoléptica, filtración del contenido por sellado defectuoso (formas farmacéuticas líquidas), no cumplimiento con el ensayo de desintegración, no cumplimiento con el ensayo de disolución, no cumplimiento con la cantidad de principio activo declarado y uniformidad de dosis.

4.- El 72% de los productos (8 de 11) correspondientes a formas farmacéuticas líquidas, observó no cumplimiento con el volumen, presentando todos volúmenes inferiores al declarado en el rótulo.

5.- Veintiocho (28) productos no cumplieron exactamente con las disposiciones vigentes en cuanto a rótulos.

## SECCION CIENTIFICA

6.- En la actualidad (mayo de 1999) el 71% de los productos ha regularizado totalmente su situación y el resto se encuentra en proceso, sometido a Control de Serie previo a su comercialización.

### 5.- REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos, Alimentos de Uso Médico y Cosméticos, D.S. N° 1876 de 1995, Ministerio de Salud, Chile.
- 2.- U.S. Pharmacopeia/National Formulary, USP 23/NF18, USA, 1995.
- 3.- British Pharmacopoeia 1993, Volumen I y II, U.K. 1993

**TABLA V**

RESULTADOS DE LOS ANALISIS DE LAS FORMAS FARMACEUTICAS LIQUIDAS (SOLUCION, SUSPENSION)

PARAMETROS FISICOS : Apariencia, Color, Volumen  
 PARAMETROS QUIMICOS I : pH, Identidad, Valoración  
 PARAMETROS QUIMICOS II : Capacidad Neutralizante de Acido, Cloruros, Sulfatos, Metales Pesados, Arsénico  
 PRUEBAS MICROBIOLOGICAS : Esterilidad, Ausencia de E. Coli.

PRINCIPIO ACTIVO	CODIGO	PARAMETROS FISICOS			PARAM. QUIMICOS I.	PARAM QUIMICOS II	PRUEBAS MICROBIOLOGICAS		
		RESULTADO	NO CUMPLE EN VALOR	ESPECIFICACION	RESULTADO	RESULTADO	Esterilidad	Ausencia E. Coli	
NAFAZOLINA CLORHIDRATO	014/97	N/C	Volumen	13,9 ml	15 ml	C	-	C	-
	015/97	C				C	-	C	-
	016/97	N/C	Volumen	14,7 ml	15 ml	C	-	C	-
	017/97	N/C (*)	Volumen	9,0 ml	10 ml	C	-	-	-
	018/97	C	Volumen	15,9 ml	15 ml	C	-	C	-
	019/97	N/C	Volumen	9,8 ml	10 ml	C	-	C	-
HIDROXIDO DE ALUMINIO	020/97	C				C	-	C	-
	028/97	N/C	Volumen	172 ml	180 ml	C	C	-	C
	029/97	N/C	Volumen	169 ml	180 ml	C	C	-	C
	030/97	N/C	Volumen	171 ml	180 ml	C	C	-	C
	031/97	N/C	Volumen	170 ml	180 ml	C	C	-	C

C = Cumple con lo especificado

N/C = No cumple con lo especificado

(\*) = Además no cumple con apariencia y olor de la solución

# SECCION CIENTIFICA

**TABLA VI**  
**REVISION DE ROTULOS Y ENVASES**

**PARAMETROS EVALUADOS:**

Nombre Comercial, Nombre Genérico, Presentación, Volumen, N° registro ISP, N° Serie,  
Fecha Vencimiento, Fórmula, Forma Farmacéutica, Concentración, Advertencias (Res.Genéricas),  
Folleto Información al Paciente, Condición de Venta.

PRINCIPIO ACTIVO	CODIGO	RESULTADO	NO CUMPLE EN...
ACIDO ACETILSALICILICO	001/97	C	
	002/97	C/actualizar	
	003/97	C/actualizar	
	004/97	C/actualizar	
	005/97	NPE	
	006/97	N/C	condición de venta
	007/97	N/C	Resol. Gen. 13516/89, forma farmacéutica
	008/97	C/actualizar	
	010/97	C/actualizar	
	011/97	NPE	
	012/97	C/actualizar	
	013/97	N/C	presentación
NAFAZOLINA CLORHIDRATO	014/97	N/C	presentac. gráfica, no incluye folleto, advertencia
	015/97	N/C	presentac. gráfica, advertencia
	016/97	C/actualizar	
	017/97	N/C	fórmula
	018/97	C/actualizar	
	019/97	C/actualizar	
	020/97	N/C	present. gráfica, fórmula, cond. de venta
CLORFENAMINA MALEATO	021/97	C	
	022/97	N/C	presentación
	023/97	N/C	fórmula
	024/97	N/C	fórmula
	025/97	C	
	026/97	N/C	fórmula
	027/97	N/C	fórmula
HIDROXIDO DE ALUMINIO	028/97	N/C	envase mal sellado
	029/97	N/C	cond. de venta, envase mal sellado
	030/97	N/C	no incluye folleto, envase mal sellado
	031/97	N/C	fórmula, no incluye folleto, presentación
METOCLOPRAMIDA CLORHIDRATO	032/97	N/C	indic. terapéutica en estuche
	033/97	C/actualizar	
	034-A/97	C/actualizar	
	034-B/97	NPE	

C = cumple con todos los parámetros

C/actualizar= cumple con todos los parámetros pero requiere actualizar los rótulos

N/C = no cumple los parámetros señalados en la columna «NO CUMPLE EN...»

NPE= no fue posible evaluarlo en su totalidad

# SECCION CIENTIFICA

**TABLA VII**  
RESUMEN DE LAS MEDIDAS CORRECTIVAS APLICADAS

Principio Activo	Código	Actualizar Registro	Actualizar Especificaciones	Actualizar Rótulos	Control de Serie	Visita Inspectiva	Suspension Fabricación
Acido Acetilsalicílico	001/97		X				
	002/97		X	X			
	003/97		X	X			
	004/97		X	X			
	005/97		X				
	006/97		X	X			
	007/97		X	X			
	008/97		X	X			
	010/97		X	X			
	011/97		X	X	X		
012/97		X	X				
013/97		X	X	X (*)			
Nafazolina Clorhidrato	014/97		X	X	X		
	015/97			X	X		
	016/97		X	X	X		
	017/97		X	X	X (**)	X	X
	018/97		X	X			
	019/97		X	X	X		
	020/97		X	X			
Clorfenamina Maleato	021/97		X	X	X	X	
	022/97		X	X		X	
	023/97		X	X			
	024/97		X	X			
	025/97		X		X		
	026/97	X	X	X			
	027/97		X	X			
Hidroxido de Aluminio	028/97		X	X	X (*)	X	
	029/97		X	X		X	
	030/97		X	X		X	
	031/97	X	X	X		X	
Metoclopramida Clorhidrato	032/97		X	X (*)			
	033/97		X	X			
	034A/97		X				
	034B/97		X				
Totales	34	2	33	29	8	7	1
%		6%	97%	85%	24%	21%	3%

(\*) El Laboratorio solicitó cancelación del Registro Sanitario , por lo cual la medida no fué aplicada»

(\*\*) Control de Serie entrará en vigencia una vez levantada la suspensión de fabricación.

TABLA VIII  
EJEMPLO DEL PROCESO DE SEGUIMIENTO DE MEDIDAS CORRECTIVAS DEL PRODUCTO CODIGO 1797

Faltas observadas Informe Técnico N°2/97	C.M.C. 1ª Reunión Acta N°2/12.97	Visita Inspectiva (marzo de 1998)	Informe de Seguimiento N°1/97 (mayo 1998)	C.M.C. 2ª Reunión Acta N°5/06.98	Resultados (a la fecha)
<p>1. No cumple aspecto (solución que debe ser incolora se observa color ambar)</p> <p>2. Valoración del principio activo en el límite inferior (de 3 valoraciones, 2 están bajo el límite inferior del rango especificado)</p> <p>correspondiente).</p> <p>3. Volumen menor al declarado</p> <p>4. Actualizar especificaciones.</p> <p>5. Actualizar rótulos de acuerdo al DS 1876/95</p>	<p>Medida correctiva aprobada: Visita Inspectiva específica para evaluar fabricación del producto.</p>	<p>Auditoría de la serie analizada Toma de 3 series adicionales para análisis y evaluación de resultados</p>	<p>Resultados: a) una serie no cumple con aspecto b) tres series presentan valoración en el límite mínimo c) dos series no cumplen con el volumen</p>	<p>Medida correctiva aprobada. 1.- Suspender la fabricación del producto. 2.- Exigir estudio de estabilidad. 3.- Rebajar período de eficacia a 1 año. 4.- Someter a «Control de Serie,» (una vez efectuadas las modificaciones 5.- Hacer seguimiento al primer lote liberado de Control de Serie, al año de almacenado</p>	<p>1.- Por parte del ISP: Fabricación suspendida</p> <p>2.- Por parte del laboratorio: a) Producto en reformulación b) Estudios de estabilidad acelerados. c) Nuevos antecedentes se presentarán en seis meses más</p>

C.M.C. = Comisión de Medidas Correctivas

# INFLUENCIA DE LA CELULOSA SOBRE LOS PROCESOS DE DISOLUCION Y ABSORCION DE COMPRIMIDOS DE ACIDO ACETILSALICILICO

Alberto Luis Peña \*

## RESUMEN.

Con la finalidad de proporcionar mayor estabilidad a comprimidos de ácido acetilsalicílico (500 mg) de liberación normal, se reemplazó el 50 % del contenido de almidón incluido como disgregante, por Celulosa en polvo, en una formulación indicada como innovador.

A fin de evaluar la influencia de los cambios realizados, sobre el proceso de disolución, se evaluó estadísticamente, mediante análisis de varianza, los valores promedio del porcentaje de eficiencia de disolución (ED%) de ambas formulaciones, obtenido de los perfiles de disolución, según la técnica descrita por la USP XXIII. De dicho análisis, se estableció que no existen diferencias estadísticamente significativas para un nivel de significación del 5 % ( $p < 0.05$ ). Ambas formulaciones cumplen ampliamente con las exigencias de la USP, con respecto al porcentaje de principio activo disuelto a los 30 minutos de iniciado el ensayo de disolución  $Q_{30}$  ( $Q_{30} > 80\%$ ).

Con la finalidad de establecer la bioequivalencia in vivo de ambas formulaciones, se midió la cantidad de salicilato en orina durante 36 horas, mediante técnica espectrofotométrica a 540 nm.

Del análisis compartimental, se obtuvo una serie de parámetros y mediante la aplicación de la ecuación

de Niebergall se estimó la cantidad de principio activo excretado acumulativamente en orina a tiempo infinito ( $E_{\infty}$ ), cuyos valores promedio se analizaron estadísticamente mediante análisis de varianza (ANOVA), determinándose que no existen diferencias estadísticamente significativas entre ambas formulaciones, para un nivel de significación del 5% ( $p < 0.05$ ), por lo que puede concluirse que a ese nivel, ambas formulaciones son bioequivalentes. La biodisponibilidad relativa estimada de la formulación B, con respecto al innovador A, fué del 71.3 %.

## INTRODUCCION:

Los factores derivados de la formulación de preparados farmacéuticos, son probablemente, la causa más frecuente de la inequivalencia de las formas farmacéuticas.

Estas son sistemas complejos donde los fármacos, los excipientes o coadyuvantes, así como los factores tecnológicos, pueden jugar un papel fundamental en la liberación de los principios activos.<sup>1</sup>

Los excipientes se han definido como sustancias inertes e inactivas, sin embargo hoy se sabe que no son tan inertes como se los suponía y que pueden originar interacciones químicas y físicas con muchos fármacos, alterando las características de estabilidad de estos.<sup>1</sup> Con la finalidad de proporcionar mayor estabilidad a comprimidos de ácido acetilsalicílico (AAS), se elaboró una formulación de liberación normal, conteniendo 500 mg de principio activo, identificada como Formulación «A» seleccionada como innovador, en la que se empleó almidón como disgregante y una formulación también de liberación normal, identificada como «B» a la que se le reemplazó el 50 % del almidón por celulosa en polvo.

\* LABORATORIO DE CONTROL DE CALIDAD E INVESTIGACIONES FARMACOLOGICAS-Colegio de Farmacéuticos de la Provincia de Buenos Aires.-

\* Ex-Becario de Perfeccionamiento en Investigación del Colegio de Farmacéuticos de la Provincia de Buenos Aires. - Argentina

\* Rodriguez Peña 4727 -(0223) 472-1994- Mar del Plata - Argentina

La finalidad del presente trabajo fué evaluar la influencia de la modificación farmacotécnica sobre el proceso de disolución de los comprimidos, sometiendo a las formulaciones a un ensayo de disolución según las normativas de la USP XXIII, para comprimidos de AAS de liberación normal. Debido a que los procesos desarrollados in vitro, no siempre reflejan lo que realmente sucede in vivo, se efectuó un ensayo, para la obtención de parámetros farmacocinéticos que permiten examinar la influencia in vivo, de los cambios efectuados en la formulación B con respecto al innovador. El método seleccionado fué el de la Velocidad de Excreción Urinaria ( $\Delta E/\Delta t$ ), de donde de la parte final de la recta de eliminación se obtiene el valor de la constante de velocidad de excreción urinaria (K) y el tiempo de vida media de eliminación ( $t_{1/2e}$ ).<sup>1</sup> Aplicando el método de los Residuales, calculamos la constante de velocidad de absorción ( $K_a$ ) y la semivida de absorción ( $t_{1/2a}$ ).<sup>1</sup>

Con la finalidad de calcular la cantidad acumulativa de fármaco excretado en orina a tiempo infinito ( $E_{\infty}$ ), se aplicó la ecuación desarrollada por Niebergall y colaboradores<sup>6</sup>. Por el modelo de compartimentos independientes se calculó el tiempo medio de residencia oral ( $TMR_{oral}$ ).<sup>1</sup>

Debemos ser enfáticos en recalcar que los estudios realizados, son válidos solamente para el fármaco en estudio, en la forma farmacéutica escogida y en la dosificación estudiada, y no pueden ser extrapolados para otros fármacos o forma farmacéutica.<sup>1</sup>

## MATERIALES Y METODOS.

Elaboración de los comprimidos:

Comprimidos de liberación normal elaborados de acuerdo al siguiente protocolo:

FORMULA	Acido Acetilsalicílico	Excipientes
A	500 mg.	Almidón 100 mg
B	500 mg.	Almidón 50 mg Celulosa 50 mg

\*Equipo de disolución de comprimidos - ALYCAR de 6 vasos.

\*Espectrofotómetro: SHIMADZU UV-160 A

\*Espectrofotómetro METROLAB CR 325

\*Solución patrón de salicilato de sodio 25 mg% (Pp

= 29 mg/100 ml

\* Salicilato de sodio (Calidad USP.BP ;Tp% = 99.64)

\* Solución de nitrato férrico 1% en solución de  $NO_3H_2$  0.07 N (reactivo)

\* Pipeta de Precisión V3 (mng 1 00- 1 000  $\mu$ l)

### Ensayo de disolución:

Los ensayos de disolución se efectuaron según las normativas de la USP XXIII, en las siguientes condiciones de trabajo: <sup>2</sup>

Medio: 500 ml de buffer acetato a 37° C (ph=4.5)

Aparato N° 1 (canasta)

Velocidad: 50 r.p.m.

Equipo de disolución de comprimidos : ALYCAR de 6 vasos.

Espectrofotómetro: SHIMADZU UV- 160 A

El ensayo se realizó bajo condiciones «non sink», retirándose alícuotas de 5 ml a los 5, 10, 20, 30, 40, 50 y 60 minutos, reponiéndose el mismo volumen con medio buffer fresco a 37°C. Las muestras fueron valoradas mediante espectrofotometría, realizándose las correspondientes correcciones por las alícuotas tomadas, expresándose en mg/500 ml y los porcentajes correspondientes como porcentaje sobre el valor declarado (%SVD).

Se analizaron 6 comprimidos de cada formulación correspondientes al mismo lote. Con los resultados obtenidos, se realizaron perfiles de disolución determinándose los siguientes parámetros:

**Orden cinético:** Se consideran más adelante los motivos que ajustan a un mecanismo biexponencial ó bifásico, con una cinética de primer orden en cada fase.

**K:** Constante de velocidad de disolución de primer orden

**t 50%=** Vida media de disolución

**Q<sub>30</sub>** = Cantidad disuelta de AAS a los 30 minutos de iniciado el ensayo de disolución, de acuerdo a las normativas de la USP no debe ser inferior al 80%.

**Fd%** = Porcentaje total de fármaco disuelto al final de la experiencia.

Con la finalidad de determinar la presencia de diferencias significativas, se consideró para el análisis estadístico mediante análisis de varianza (ANOVA), el Porcentaje de Eficiencia de Disolución (%ED), cuyo cálculo se realizó mediante la siguiente ecuación:<sup>3</sup>

$$\%ED = \frac{AUC \times 100}{t \times Q_{100}}$$

AUC: Area bajo la curva de disolución (calculada por el método de los trapezoides)

t = el tiempo de la experiencia que se considera para el área bajo la curva (para este trabajo 60 minutos)

Q<sub>100</sub> = Porcentaje total de AAS disuelto.

### Tratamiento de los datos de excreción urinaria.

La determinación de la biodisponibilidad a partir de datos de excreción urinaria de fármacos, es un método útil en el establecimiento de la bioequivalencia. La cantidad acumulativa de fármaco excretado por la orina (E) está directamente relacionada con la cantidad de fármaco absorbido, por lo que la comparación de este parámetro entre diferentes formas farmacéuticas, nos proporciona un buen índice para evaluar la biodisponibilidad de preparados farmacéuticos.

La obtención de los parámetros de absorción, a partir de datos de excreción urinaria, en un modelo monocompartimental puede realizarse por varios métodos; uno de ellos es el método de la Velocidad de Excreción Urinaria ( $\Delta E/\Delta t$ )<sup>30</sup> esta es proporcional a la constante de velocidad de eliminación (K) y a la concentración plasmática<sup>30</sup>. De la última porción de la recta del gráfico  $\log \Delta E/\Delta t$  en función del tiempo medio ( $\log \Delta E/\Delta t$  vs  $t_m$ ) estimamos la constante de velocidad de eliminación (K), y aplicando el método de los residuales obtuvimos la constante de velocidad de absorción (Ka). A partir de estos valores estimamos el  $t'_{1/2}$  de eliminación y el  $t'_{1/2}$  de absorción.

En un modelo independiente calculamos el Tiempo Medio de Residencia de una forma farmacéutica oral (TMR oral) que es el tiempo medio para que las moléculas intactas transiten a través del cuerpo e involucra a todos los procesos cinéticos (liberación «in vivo» desde la forma farmacéutica, absorción y

todos los procesos de disposición).

También se obtuvo el tiempo máximo necesario para alcanzar la máxima velocidad de excreción, (**tiempo máximo corregido T<sub>máx corr</sub>**) mediante la siguiente ecuación: <sup>1-5</sup>

$$T_{máx corr} = \frac{\ln Ka/K}{Ka-K}$$

Determinación de la cantidad total de fármaco excretado a tiempo infinito (E<sub>∞</sub>):  
(ECUACION DE NIEBERGALL)

Mediante la aplicación de la ecuación de Niebergall obtuvimos la cantidad de fármaco acumulado excretado a tiempo infinito (E<sub>∞</sub>), sin la necesidad de recolectar todo el principio activo excretado, siendo suficiente el período comprendido entre la vida media del principio activo y hasta 12 horas posteriores, si los intervalos de recolección de muestras de orina se efectúan cada 2 horas.

Este parámetro se analizó estadísticamente mediante análisis de varianza (ANOVA) para un nivel de significación del 5% (p<0.05). La cantidad de fármaco acumulado excretado a tiempo infinito (E<sub>∞</sub>), permite estimar la biodisponibilidad relativa (F%) de la formulación B, con respecto al innovador A, mediante la siguiente expresión:<sup>5</sup>

$$F \% = \frac{E_{\infty m} \cdot 100}{E_{\infty s}}$$

E<sub>∞ m</sub> = Excreción Urinaria a tiempo infinito de la muestra <sup>5</sup>

E<sub>∞ s</sub> = Excreción Urinaria a tiempo infinito del innovador

### Protocolo clínico:

En este ensayo se utilizaron 6 voluntarios jóvenes sanos, cuyo promedio de edad es de aproximadamente 31 años, 3 de sexo masculino y 3 de sexo femenino, quienes aceptan ser sometidos al ensayo, conociendo previamente los pormenores del mismo, dejando constancia escrita a modo de conformidad.

Análisis del modelo compartimental:

En la tabla III, se observan los valores de los parámetros obtenidos.

La biodisponibilidad relativa estimada de la formulación B, con respecto al innovador A, fué del 71.3%. El análisis estadístico de los valores medios de la cantidad de fármaco excretado a tiempo infinito ( $E_{\infty}$ ) determinó que no existen diferencias estadísticamente significativas para ambas formulaciones, para un nivel de significación del 5% ( $p < 0.05$ ), por lo que puede concluirse que a ese nivel, ambas formulaciones son bioequivalentes.

En la figura 2 se grafican los valores medios del logaritmo de la velocidad de excreción urinaria en función del tiempo medio del intervalo de recolección de ambas formulaciones.

**Agradecimientos:**

El autor agradece a los Dres. Eduardo Quiroga y Alicia Viñas, por los ensayos de disolución y al Prof. Carlos Domínguez, por la colaboración con los textos en inglés.

A Laboratorios Bayer Argentina, por la colaboración prestada.

<i>Kd (min<sup>-1</sup>)</i>	<i>t<sub>10%</sub> (min)</i>	<i>Q<sub>30</sub> (%)</i>	<i>ED (%)</i>	<i>Fd (%)</i>	<i>Fórmul.</i>
0.0520114 ± 0.01	14.0 ± 3.6	98.4 ± 1.9	84.4 ± 2.9	96.8 ± 1.4	"A"
0.0610005 ± 0.01	11.6 ± 1.8	98.1 ± 2.4	85.4 ± 1.5	97.1 ± 0.8	"B"

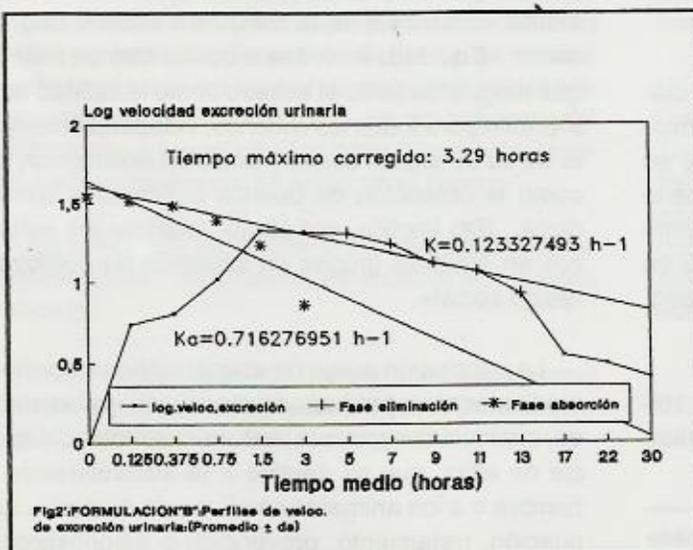
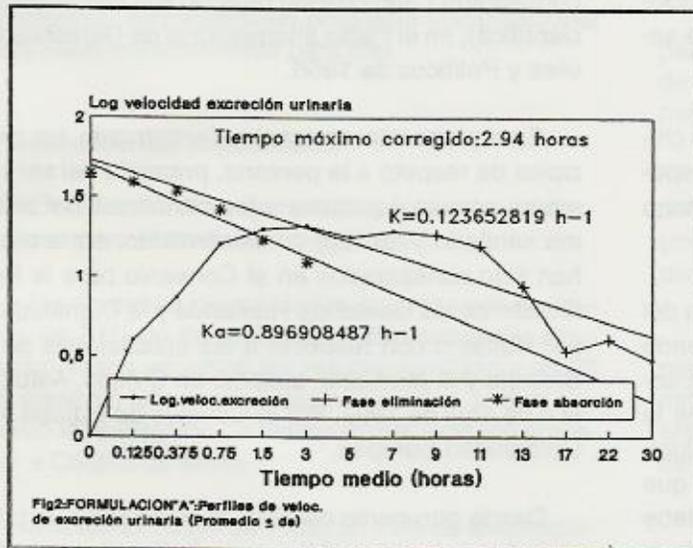
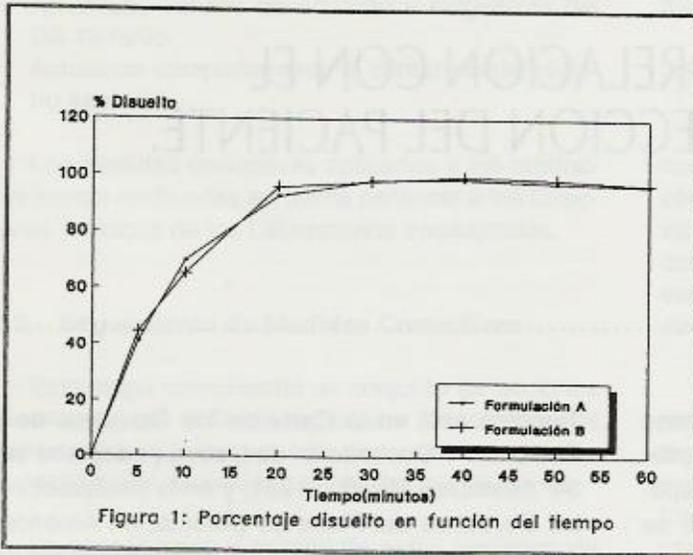
Tabla I. Resumen de parámetros obtenidos de los perfiles de disolución de ambas formulaciones (Valores promedio ± ds.)

<i>t<sub>10%</sub> (Vida media del proceso de disolución) 150% = 0.693/K<sub>1</sub></i>	4.7 minutos	4.7 minutos
<i>K<sub>1</sub> (Cte. velocidad disolución) fase lenta</i>	0.146891914 min <sup>-1</sup>	0.14630816 min <sup>-1</sup>
<i>K<sub>2</sub> (Cte. velocidad disolución) fase rápida</i>	0.365239833 min <sup>-1</sup>	0.542963683 min <sup>-1</sup>

Tabla II. Parámetros obtenidos considerando el proceso de disolución biexponencial de ambas formulaciones. (Valores promedio)

<i>Parámetros</i>	<i>Fórmula A</i>	<i>Fórmula B</i>
<i>K (h<sup>-1</sup>)</i>	0.123652819 ± 0.02	0.123327 ± 0.015
<i>t 1/2 eliminación (horas)</i>	5.80 ± 1.23	5.69 ± 0.67
<i>Ka (h<sup>-1</sup>)</i>	0.896908487 ± 0.43	0.716283 ± 0.45
<i>t 1/2 absorción (horas)</i>	1.03 ± 0.71	1.18 ± 0.41
<i>Tiempo Medio Residencia oral (h)</i>	9.85 ± 1.95	9.90 ± 1.12
<i>E (mg)</i>	304.31 ± 47.8	273.17 ± 79.4
<i>Tiemp. Máximo corregido (horas)</i>	2.94 ± 1.18	3.28 ± 0.85
<i>E∞ (mg)</i>	448.88	319.97
<i>% recuperado en orina a las 36 h</i>	60.9 ± 9.6	54.8 ± 16.0
<i>Biodisponibilidad relativa de B con respecto a A (%)</i>		71.28

Tabla III. Resumen de parámetros obtenidos del análisis compartimental de seis voluntarios luego de la ingesta de ambas formulaciones (Valores promedio ± d.s.).



REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

- 1) Cárcamo Cid, Edison (1993) «Control de Calidad Biofarmacéutico de Medicamentos» Imprenta Balgraf Ltda. Sazié 1960, Santiago de Chile - Chile
- 2) United States Pharmacopoeia XXIII edición, (1995) pag. 1832
- 3) Khan. K.A. (1975) J. Pharm. Pharmacol. 27:48-9
- 4) Nathelson, S «Microtechniques of Clinical Chemistry» pag. 372
- 5) Cárcamo Cid, E. (1982) «Introducción a la Farmacocinética» Dpto. Asuntos Científicos y Tecnológicos de la Secretaría General de la OEA, Washington D.C., pags. 17-18, 84-85 y 93
- 6) Niebergall, P.J., E.T. Sugita y R.I. Schnare (1975) J.Pharm Sci. 64:1721-2

## CONSIDERACIONES EN RELACION CON EL MEDICAMENTO Y LA ELECCION DEL PACIENTE.

Dr. Daniel Méndez \*

El sistema jurídico sanitario chileno tiene su base en la Constitución Política que consagra, como pilares del sistema, los principios de libertad y de respeto a la dignidad humana. En cuanto a salud, se asegura a todas las personas el derecho a la protección de salud y el acceso igualitario a las acciones de promoción, protección y recuperación de salud y de rehabilitación del individuo.

De lo anterior, surge que el sistema sanitario chileno, se basa en los principios de libertad, de respeto a la dignidad humana y de protección del derecho a la salud.

Los fundamentos citados implican la primacía del ser humano en el sistema sanitario, prevaleciendo el interés y bienestar de éste por sobre el de la sociedad, el acceso equitativo a los beneficios de la sanidad en calidad apropiada. El respeto a la dignidad de la persona y su libertad implica también, que toda intervención en el ámbito de la sanidad debe contar con el libre e informado consentimiento de la persona o de su representante. Esto es lo que se conoce como consentimiento informado.

Este consiste «en un proceso de encuentro y diálogo entre el sanitario y el paciente que abarca desde el mismo momento en que el sanitario entra en contacto con el enfermo, hasta el instante que se le da de alta.» ( Hablemos de Bioética, « El consentimiento informado y la participación del enfermo en las decisiones sanitarias». Pablo Simón Lorda, pág. 264 a 267 ).

Este derecho está reconocido en el artículo 105 Reglamento Orgánico de los Servicios de Salud.

También está en la Carta de los Derechos de los Pacientes o Declaración de Lisboa ( adoptada en la 34° Asamblea Mundial 1981) y en la Declaración de los Derechos del Paciente (Asociación Americana de Hospitales) de 1973. Como derecho humano está consagrado ( aún cuando referido a la investigación científica), en el Pacto Internacional de Derechos Civiles y Políticos de 1966.

En el plano internacional recientemente, los principios de respeto a la persona, primacía del ser humano, acceso equitativo a los beneficios del sistema sanitario y de libre consentimiento, entre otros, han sido consagrados en el Convenio para la Protección de los Derechos Humanos y la Dignidad del ser Humano con respecto a las aplicaciones de la Biología y la Medicina, suscrito en Oviedo, Asturias el 4 de abril de 1997, Por el Consejo de Europa y la Comunidad Europea.

Desde otro punto de vista, la equidad es un principio que reconoce el Ministerio de Salud quien además de promover su respeto, lo define en el documento «Situación de la Salud en Chile», pág. 31 como: «Equidad, en orden a contar con un sistema que resguarde tanto el acceso como la calidad de la atención para todos los chilenos, independientemente de su condición social y posición económica, así como la obtención de buenos indicadores biomédicos. Ello implica, por cierto, localizar los esfuerzos en aquellos grupos en situación de pobreza y riesgo social».

La conclusión surge de aplicar dicho concepto al medicamento o producto farmacéutico que al efecto es, cualquiera sustancia, natural o sintética, o mezcla de ellas, que se destine a la administración al hombre o a los animales con fines de curación, atenuación, tratamiento, prevención o diagnóstico de

\* Past President del Colegio de Químico - Farmacéuticos de Chile

las enfermedades o de sus síntomas ( art. 97 Código Sanitario ).

Como se expresa a través de la publicación de la O.P.S., «EL PAPEL DEL FARMACEUTICO EN EL SISTEMA DE ATENCION DE SALUD» basado entre otros en la reunión de O.M.S. de Nueva Deli en Diciembre de 1988 y la Reunión de Tokio (1993):

Los factores socio económicos influyen decisivamente en la prestación de la atención sanitaria, el uso racional de medicamentos y el desarrollo de la atención farmacéutica.

Una farmacoterapia apropiada permite obtener una atención sanitaria segura y económica, en tanto que el uso inadecuado de fármacos tiene importantes consecuencias tanto para los pacientes como para la sociedad en general. Es necesario asegurar una utilización racional y económica de los medicamentos en todos los países, con independencia de su nivel de desarrollo.

Los farmacéuticos tienen un cometido fundamental que desempeñar en lo que se refiere a atender las necesidades de los individuos y la sociedad a este respecto.

Esto compromete tanto a los gobiernos que suscriben los acuerdos de la O.M.S. como a los farmacéuticos de todo el mundo en el logro de una terapia racional con fuerte preponderancia de conceptos sobre fármaco-economía dentro de rangos éticos, fundamentales para la salud de la población.

En el mismo sentido y en el marco del uso racional del medicamento y de la fármaco-economía, la Federación Farmacéutica Internacional (FIP) ha acordado en su Consejo en Vancouver el 5 de Septiembre de 1997

1. Cuando la sustitución genérica sea permitida por la legislación o cuando quien prescribe indique que una alternativa genérica es aceptable, la responsabilidad por la selección del producto medicinal genérico será del Farmacéutico y se hará sobre la base de evidencia disponible, incluyendo literatura profesional, bioequivalencia y/o estudios clínicos entre otros, respetando el valor que tenga para el paciente y para quien paga.

2. Si es apropiado debe estimularse el uso de nombres genéricos para las comunicaciones profesionales.

3. Se debe incitar a las autoridades reguladores y a los fabricantes para que suministren a los farmacéuticos y a quienes prescriben, la biodisponibilidad y otros datos relevantes relacionados con todos los productos medicinales, ya que estos son factores importantes relacionados con la eficacia, en un formato que sea estandarizado de común acuerdo con las profesiones.

En marzo de 1984 mediante resolución del Ministerio de Salud se publicó un Listado de alternativas Farmacéuticas de Productos Monodrogas comercializados en el país.

Este listado fue elaborado con el fin de servir como documento de consulta y referencia para los profesionales y técnicos vinculados al manejo de medicamentos en el Sistema Nacional de Servicios de Salud.

Los Médicos y Químico-Farmacéuticos que desempeñan funciones asistenciales en el extra sistema pueden acceder a esta información.

El usuario que concurra a los Servicios en demanda de atención, queda autorizado para consultarlo con la asesoría de profesionales médicos y químico-farmacéuticos.

El 12 de marzo de 1985 es incluido en el artículo 17 del D 466 (Reglamento de Farmacia ...) la obligación por parte de los establecimientos farmacéuticos de tener a disposición de la comunidad el Listado de Alternativas Farmacéuticas, con la finalidad de acceder a medicamentos alternativos con el aval del Químico-Farmacéutico Director Técnico de la Farmacia.

Al analizar el artículo 34 de D.466 que comentamos podemos observar que la receta médica se define como una orden suscrita por médico cirujano, cirujano dentista, médico veterinario o matrona o cualquier otro profesional legalmente habilitado para hacerlo con el fin de que una cantidad de cualquier medicamento o mezcla de ellos, sea dispensado conforme a lo señalado por el profesional que la extiende. De este artículo se desprende que la

legislación vigente la cual no esta en análisis de reforma, se expresa sobre medicamentos y no sobre marcas registradas.

Las marcas registradas aún cuando sufran el efecto de una patente comercial, de suyo sólo comprometen la existencia en el mercado de otras que no hayan cancelado el derecho legal de patente para hacerlo, después de lo cual son medicamentos similares siempre que hablemos de alternativas farmacéuticas.

El 22 de noviembre de 1968 mediante DS 1031 se aprobó el reglamento del Formulario Nacional de Medicamentos. Este documento contenía la nómina de productos farmacéuticos indispensables para el país para una terapia eficiente.

Dichos productos accesibles a la población debían formar parte del arsenal básico de los establecimientos farmacéuticos públicos y privados.

El 25 de agosto de 1994 se publicó en el Diario Oficial un listado actualizado del Formulario Nacional de Medicamentos, decreto 230 del Ministerio de Salud con 18 grupos terapéuticos, a fin de racionalizar su uso y costo en el tratamiento.

Por todo esto, entre otras razones, el Colegio de Químico Farmacéuticos de Chile, sostiene que:

- 1.- La prescripción de los medicamentos es de responsabilidad del profesional legalmente habilitado para hacerlo.
- 2.- La dispensación corresponde exclusivamente al profesional Químico Farmacéutico.
- 3.- La dispensación es la entrega informada de una especialidad farmacéutica, fórmula magistral o preparado oficial, realizada por un Químico Farmacéutico ante una receta, acción que lleva implícita una responsabilidad legal.
- 4.- La responsabilidad de la verificación del despacho de la receta, por parte del Químico Farmacéutico, debe generalizarse tanto en el sistema público como privado.
- 5.- Para el acto de la dispensación el Químico Farmacéutico dispone de alternativas farmacéuticas a las que puede recurrir personalmente en circunstancias especiales, cuyo acto debe quedar legalizado con su firma al reverso de la receta. Cualquier elección de alternativa farmacéutica solo procederá sobre la base de la aceptación e información del paciente.
- 6.- Es de responsabilidad de Instituto de Salud Pública (ISP) garantizar la calidad, eficacia y seguridad de los productos farmacéuticos. Respecto de las alternativas farmacéuticas, el ISP deberá crear una Comisión de Expertos, la cual determinará las exigencias mínimas que aseguren la bioequivalencia de los productos farmacéuticos alternativos respecto del innovador, incluyendo estudios de biodisponibilidad, en todos los casos que sea necesario e imprescindible.
- 7.- En caso de que el profesional prescriptor considere, a su juicio técnico, que el paciente requiere de un determinado producto farmacéutico, deberá indicarlo específicamente, como ocurre en países desarrollados.
- 8.- La elección de alternativas terapéuticas, se harán solo en casos altamente calificados o, de fuerza mayor.
- 9.- La elección de alternativas farmacéuticas es un elemento fundamental para el desarrollo normal de la Atención Farmacéutica y el uso racional de los medicamentos.

## SER FARMACÉUTICA, SER MUJER

*Dra. María Teresa Acuña Torrents \**

Históricamente la mujer ha sido enmarcada en un esquema rígido de roles tradicionales de madre, esposa y ama de casa. A éstos, hoy debemos agregar los de trabajadora y profesional, constituyéndonos, por tanto, en una fuerza laboral que aporta para el sustento en el hogar.

La formación académica de una profesional significa un costo para el Estado en el caso de las universidades estatales, o un costo para la familia, o para la propia estudiante, en el caso de las que tienen una actividad laboral y concurren a universidades privadas.

El resultado de esa inversión en la formación profesional, luego debe volcarse al servicio del destinatario final del conocimiento adquirido; en nuestro caso, el paciente.

Hasta acá todo es hasta redundante, pero el objetivo es reflexionar sobre el papel que nos toca cumplir a las mujeres farmacéuticas en el ejercicio profesional.

Me impulsó especialmente a compartir esta inquietud con mis colegas congéneres un comentario que, no por repetido, me deja de espantar, escuchado en algunos debates durante las Jornadas Farmacéuticas de Actualización, realizada recientemente por la Asociación de Químicos Farmacéuticos del Paraguay sobre "LA INGENIERIA FARMACÉUTICA Y LOS DESAFÍOS PARA EL AÑO 2000"

El comentario-acusación que sirvió de catarsis se refería a la mala paga que recibimos las farmacéuti-

cas por no cumplir efectivamente nuestra responsabilidad profesional de hacer presencia en la oficina de farmacia "porque muchas veces nos conformamos con percibir unas migajas en concepto de honorarios, total ya alcanza para la peluquería o para pagar la tarjeta de crédito".

Un comentario despiadado como el arriba señalado, a las mujeres farmacéuticas debe llevar a replantearnos seriamente sobre los roles en los que nos encuadra la sociedad y la responsabilidad que asumimos ante nuestro pueblo como profesionales de la salud.

Las farmacéuticas tenemos el deber y la obligación para con nosotras mismas, y para con el pueblo que solventó nuestros estudios, de ejercer nuestra profesión. No debemos nunca conformarnos con unas pocas monedas, como las que se regalan a un mendigo. La comparación puede parecer muy fuerte, pero hasta las trabajadoras sociales reciben la paga por un "Trabajo"; entonces ¿cómo es posible que nos conformemos con una paga por no hacer nada?.

Las farmacéuticas debemos reflexionar sobre nuestro rol y retomar nuestro lugar que hoy está siendo ocupado por personas ajenas a nuestro campo laboral. No debemos permitir que nuestra profesión esté desfalleciendo por nuestra culpa, por abandono del campo laboral.

La naturaleza dotó a la mujer de una gran sensibilidad. Pongamos ese don al servicio de quienes tienen el cuerpo enfermo y el alma dolida, a través de nuestra profesión FARMACEUTICA.

\* *Presidenta Federación de Químicos del Paraguay*

## Comité Organizador

### Presidente

Dr. Eduardo Savio

### Vice-Presidente

Q.F. Liobel Viscainis

### Secretaria

Q.F. Adriana Milano

### Pro-Secretaria

Q.F. Grisel Fernández

### Tesorera

Q.F. Claudia Toledo

### Pro-Tesorera

Q.F. Helena Payssé

### Vocales

Q.F. Celeste Ceretta - Q.F. Valeria Estrugo

Q.F. Eugenia Lucas - Q.F. Pablo Mujica

## Coordinadores de áreas

### Farmacia Comunitaria

Q.F. Edelma Ros

### Farmacia Hospitalaria

Q.F. María Esther Piriz - Q.F. Myriam Wilff

### Industria Farmacéutica

Dr. Roberto Lombardi - Q.F. Ana Yemini

### Legislación Farmacéutica

Q.F. Lucía Carpiuc - Q.F. Blanca Pimienta

### Educación Farmacéutica

Dr. Eduardo Savio - Dra. Marta Vázquez

### Coordinadores de secciones

#### Ciencias Cosméticas

Q.F. Celeste Ceretta - Q.F. Emma Parente

#### Farmacia Homeopática

Q.F. Estrella Wolf

#### Informática

Q.F. Eleonora Scoseria

## Comité Interior del país

Q.F. Laura Alfonso - Q.F. Mariel Rizzo

## Comité Científico

Dr. Cosme De los Santos

Dr. Pietro Fagiolino

Dra. Alba León

Dr. Roberto Lombardi

Dr. Patrick Moyna

Dr. Alberto Nieto

Q.F. María Esther Piriz

Dr. Eduardo Savio

Dra. Marta Vázquez

Dr. Aquiles Arancibia (Chile)

Q.F. Carmen Sandoval (Chile)

Dr. José Juárez Eyzaguirre (Perú)

Dr. Orlando Vizcarrondo (Venezuela)

Dr. Amaldo Zubioli (Brasil)

## Comité Ejecutivo FeFaS

### Presidente

Dr. Blas Vázquez

### Secretaria

Dra. Regina Pezoa

### Tesorero

Dr. Edgar Salas

Estimado colega:

Tengo el placer de anunciar la realización en Montevideo del VI Congreso de la Federación Farmacéutica Sudamericana. En forma simultánea se desarrollarán dos eventos nacionales de importante convocatoria: el VI Encuentro Nacional de Químicos Farmacéuticos Hospitalarios y las II Jornadas Nacionales de Farmacia Comunitaria.

Durante el Congreso, a través de sus Conferencias Plenarias, Simposios, Sesiones de Comunicaciones, Mesas Redondas y Cursos, tendremos una visión del desarrollo y las tendencias de las ciencias farmacéuticas, así como de la contribución de la profesión farmacéutica en los diferentes ámbitos de la salud.

La actualización profesional es un componente esencial en un mundo globalizado, donde cada vez se hace más presente la recertificación de títulos. La enseñanza de pre y posgrado, aspectos relevantes de la legislación farmacéutica y el desarrollo de herramientas de Informática tendrán su lugar en nuestro temario.

La visión del estudiante, sus propuestas y el estímulo a la expresión de liderazgo desde las etapas de formación, tendrán su cabida en el Taller del Estudiante de Farmacia.

La Asociación de Química y Farmacia del Uruguay y la Organización de Farmacéuticos Ibero-latinoamericanos Filial Uruguay, realizan una acción organizadora conjunta, comprometiendo sus esfuerzos en el presente para poder concretar un Congreso del mejor nivel y contribuir así a un mejor futuro profesional.

La mayor agenda en salud de la profesión farmacéutica, sin descuidar un destacado programa de actividades sociales, en el marco del mejor Centro de Convenciones de la ciudad, son elementos para participar del VI Congreso de FEFAS.

Esperamos poder darles la bienvenida con toda nuestra hospitalidad.

Muy cordiales saludos,

Dr. Eduardo Savio  
Presidente del Comité Organizador

# DESREGULACION EN EL AMBITO FARMACEUTICO: SU IMPLICANCIA ECONOMICA Y SANITARIA (\*)

*Farm. Blas Vázquez Fleytas*

## I. INTRODUCCION

Apreciados Colegas:

Agradezco al respetado colega y amigo, Dr. Pedro Capilla, Presidente del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos de España, así como al Dr. Joan Durán Pou, Presidente del Colegio Oficial de Farmacéuticos de Barcelona, la oportunidad que me brindan de participar en esta mesa redonda sobre un tema sumamente preocupante para la profesión Farmacéutica, y que la zona sudamericana la viene sufriendo con mayor intensidad en todo el curso de esta década próxima a finalizar: Las desregulaciones en el ámbito Farmacéutico.

## II. ANTECEDENTES HISTORICOS SOBRE LAS REGULACIONES FARMACEUTICAS

La historia de la Farmacia empieza con los orígenes mismos de la civilización, con sus mitos y misterios, hechicerías y brebajes secretos, sortilegios e infusiones. El desarrollo de la Farmacia a través del milenio refleja el límite al cual las sociedades particulares fueron capaces de acomodar las, hoy a menudo fuertes, demandas de religión, ciencia, tecnología y organización social.

Las ordenanzas y los juramentos relacionados a la farmacia se llevaron a cabo en Marsella entre 1.231 y 1.253; en Avignon en 1.242 y en Aries en 1.245. En Venecia las ordenanzas aparecieron en 1.258.

Estas ordenanzas surgieron como respuesta a la necesidad de incluir las actividades del farmacéutico en la regulación de la medicina, poniendo al mismo, bajo el control de las medidas médicas.

A partir del siglo XIV en Inglaterra, los Farmacéuticos (Boticarios) fueron reconocidos como una sección especial de la Compañía de especieros.

A mediados del siglo XIV en Italia, los gremios de farmacéuticos aseguraron los monopolios en alrededor de 200 artículos diferentes, desde libros a velas de cera.

Un punto crucial en la historia de la farmacia en la edad media se produjo entre 1.231 y 1.240 con la edición de la llamada «Las Constituciones», regulando la profesión médica. Estos efectos promulgados por el Emperador Romano Federico 11 incluyeron la que ha sido llamada La Carta Magna de la Farmacia, mediante la cual se separó la Farmacia de la Medicina y legalmente se reconoció a la Farmacia como una profesión independiente, por primera vez en la historia de la Europa Occidental.

Las disposiciones principales fueron:

- a) El establecimiento de la inspección de las boticas por miembros de la profesión médica, de las cuales procedían los confectonarii;
- b) La prohibición de toda Sociedad entre Médicos y Specialii;
- c) La prohibición que Médico alguno, en ejercicio, tuviera a la vez Botica;
- d) La obligatoriedad de que todo Specialii tuviera un permiso o privilegio para poder ejercer la profesión;
- e) El establecimiento de un libro oficial para la preparación de medicamentos;
- f) La imposición de una tarifa que podía cobrar el boticario según el tiempo que los medicamentos se conservaran en su oficina.

(\*) Presidente Federación Farmacéutica Sudamericana

(\*\*) Trabajo presentado en el Congreso de la Federación Internacional Farmacéutica FIP, Barcelona, 1999

El conjunto de normas citadas significaban un reconocimiento de que el ejercicio de la farmacia requería conocimientos, iniciativa, habilidades y responsabilidad; y sólo todas estas cualidades garantizaban al público buena calidad de medicamentos.

Se vió claro además el papel que la farmacia llenaba dentro de la salud pública, puesto que se vigilaba su ejercicio, prohibiendo las concomitancias entre médicos y farmacéuticos para asegurar que no existiera explotación de los enfermos, siendo un servicio útil para los mismos, con los que se moralizaba la profesión, dando reglas de ética profesional.

En las ordenanzas de Federico 11 citadas, se encuentran todos los elementos básicos que después serían el fundamento hasta nuestros días de la regulación legal de la profesión farmacéutica.

### III. EL CONTEXTO MUNDIAL Y SUDAMERICANO

«La verdadera riqueza de una nación está en su gente. El objetivo básico del desarrollo es crear un ambiente propicio para que los seres humanos disfruten de una vida prolongada, saludable y creativa. Esta puede parecer una verdad obvia, aunque con frecuencia se olvida, debido a la preocupación inmediata de acumular bienes de consumo y riqueza financiera». Estas son las primeras líneas del primer

«Informe sobre desarrollo humano» publicado en 1999 por el Programa de las Naciones Unidas para el Desarrollo (PNUD). Y he encabezado esta parte de mi exposición con estas líneas porque efectivamente creo que hoy, en este mundo de la globalización, en que la interdependencia de las personas es cada vez mayor, pareciera justamente que los factores económicos se alejan cada vez más o se olvidan de su propia gente.

El contexto que hoy nos toca vivir es el contexto de la mundialización o globalización, que tiene características muy distintas. El espacio se reduce cada vez más, el tiempo se hace cada vez más breve y las fronteras desaparecen, vinculando la vida de la gente de manera más profunda, más intensa, más inmediata que nunca antes en la historia del hombre.

Existen hoy también grandes disparidades entre países ricos y pobres, en cuanto a oportunidades a escala mundial.

La participación en el P.I.B. mundial es desequilibrada. El 20% de los países más ricos participa con el 86%, el 60% mediano participa con el 13% y el 20% más pobre solamente con el 1%.

En cuanto a la participación de las exportaciones de bienes y servicios, el 20% más rico participa con el 82% de los bienes y servicios; el 60% mediano con el 17% y el 20% más pobre solamente con el 1%.



*De izquierda a derecha:  
Dr. Norberto López. Presidente  
COFA, Dra. Carmen Peña  
Secretaria Real Colegio de  
Farmacéuticos de España,  
Dr. Peter Kielgast, Presidente  
de FIP, Dr. Blas Vázquez,  
Presidente de FEFAS y  
Dr. Pedro Capilla, Presidente  
del Real Colegio de Farmacéu-  
ticos de España*

La participación en la inversión extranjera directa, el 20% más rico participa con el 68%; el 60% mediano con el 31 % y el 20% más pobre solamente con el 1%.

En cuanto a participación en el uso de Internet, el 20% más rico participa con el 93,3%; el 60% mediano con el 6,5% y el 20% más pobre con el 0,2%.

Estos datos son los suficientemente demostrativos, especialmente para los países de Sudamérica.

La globalización hace que la gente enfrente hoy nuevas amenazas a la seguridad humana, alteraciones súbitas y perniciosas de las pautas de la vida cotidiana; así:

- a) Hay volatilidad financiera e inseguridad económica
- b) Hay inseguridad de los empleos y de los ingresos;
- c) Hay inseguridad en materia de salud: El aumento de los viajes y la migración ha ayudado a difundir el SIDA. Más de 33 millones vivían con el SIDA en 1998 con casi 6 millones de contagios nuevos ese año.

Con el 95% de los 16 mil contagiados por día que viven en países en desarrollo, el SIDA se ha transformado en una enfermedad de los pobres, reduciendo en gran medida la esperanza de vida, haciendo perder lo que había adelantado en los últimos decenios.

En los países de África se proyecta que hacia el año 2010, la esperanza de vida se habrá reducido en 17 años, regresando a los niveles de los 60;

- d) Inseguridad cultural
  - e) Inseguridad personal;
  - f) Inseguridad ambiental;
  - g) Inseguridad política y de la comunidad.
- A propósito he estimado pertinente presentar estos datos extraídos exactamente de la realidad; especialmente de nuestros países sudamericanos y poder entender así la permeabilidad de nuestras instituciones que hacen que temas como las desregulaciones en el campo farmacéutico puedan tener un campo de desarrollo propicio; sin que la socie-

dad, por medio de los estados respectivos, puedan actuar como freno a estos verdaderos avasallamientos que sufren nuestra profesión; y por extensión, la sociedad toda.

#### IV. SITUACION DE LAS DESREGULACIONES EN ALGUNOS PAISES DE SUDAMERICA

En Sudamérica, distintos países de este nuestro continente ha sufrido por el tema de las desregulaciones farmacéuticas.

Algunas de ellas las resumo a continuación:

##### 1) ARGENTINA

El número de Farmacias es de 12.000  
Mercado Farmacéutico: USD 5.000 millones

La Confederación Farmacéutica Argentina (COFA), representada por su presidente el Dr. Norberto López, quien dará mayores detalles; ha sido una de las instituciones que con sus 11.000 adherentes ha estado alertando sobre el tema en toda esta década. Siendo sus últimas campañas las efectuadas contra la falsificación de medicamentos, contra la liberación de precio de los medicamentos y de los descuentos, así como otras preocupaciones como la tendencia de la concentración industrial y de la distribución de medicamentos; entre otras.

##### 2) BRASIL

Número de establecimiento: 58.800  
Número de farmacéuticos: 58.900  
Número de Laboratorios Farmacéuticos: 816  
Número de Escuelas de Farmacia: 70 (En USA: 74)  
Mercado Farmacéuticos: USD 11.000 millones

Las principales preocupaciones del Consejo Federal de Farmacia, que corroborara su Presidente, el Dr. Joaldo de Souza, aquí presente, son:

- Falta de una política de medicamentos;
- Proyecto de Ley que atenta contra el profesional farmacéutico;
- Falta de control de calidad de los medicamentos;
- Poca vigilancia sanitaria;
- Falta de una política de asistencia farmacéutica, entre otros.

## 3) URUGUAY

Número de Farmacéuticos: 1.053  
Mercado Farmacéutico: USD 300 millones

La Ley N° 157030 del año 1985 o Ley de Farmacias, indica que la propiedad de la Farmacia no es exclusividad del Farmacéutico, con la limitación si son profesionales médicos, odontólogos y veterinarios; éstos profesionales no podrían ser socios de una Oficina de Farmacia.

De la Dirección Técnica, en el artículo 14 se indica «un mismo Químico Farmacéutico podrá ejercer en el Departamento de Montevideo Capital hasta dos Direcciones Técnicas de Farmacias de primera categoría o en Farmacias Hospitalarias (de segunda categoría); y además una tercera en Farmacia Homeopática».

En el interior de la República, un mismo Químico Farmacéutico allí radicado podrá ejercer, en calidad de titular, hasta 3 direcciones técnicas de farmacias de una o de cualesquiera, de 2 categorías de las definidas en el Decreto Ley 15703 de 1985.

En Uruguay también un alto porcentaje de los medicamentos son entregados directamente por los servicios privados de medicina colectiva que no pasan por el Sistema de Farmacias Privadas.

## 4) BOLIVIA

Igual que en la mayoría de los países sudamericanos, la situación de la profesión es sumamente difícil por la falta de control de los establecimientos farmacéuticos y las farmacias. Como también con relación a la presencia del profesional en las mismas. No hay control de calidad ni vigilancia sanitaria.

## 5) COLOMBIA

Existen 22.000 Farmacias; 4 Facultades de Farmacia; 333 Laboratorios Farmacéuticos, y tienen los mismos problemas que la mayoría de los países.

## 6) PERU

25.000 Registros de Farmacéuticos

Existen serios problemas por la falta de control y la liberalización en la venta de medicamentos.

## 7) CHILE

Existen 118 Laboratorios Farmacéuticos; 21.000 Productos Farmacéuticos Registrados; el mercado es de USD 480 millones, perteneciendo 85% al sector privado y 15% al sector público.

Siendo Chile uno de los países que mayor impacto ha tenido, sufre hoy con mayor intensidad las desregulaciones consecuencia de la concentración en la distribución, aumento en el precio de los medicamentos, fortalecimiento de las 5 cadenas farmacéuticas en desmedro de las Farmacias individuales tradicionales y un monopolio cada vez mayor de un grupo de laboratorios.

## 8) VENEZUELA

Desde Agosto de 1992, mediante una reforma parcial al Reglamento de la Ley del ejercicio, el medicamento es objeto de la libre competencia, además se eliminaron los controles sanitarios para los productos de esta índole que ingresan al país.

Esta situación ha provocado un estado de emergencia farmacéutica con

Mercado Farmacéutico: USD 800 millones

## 9) PARAGUAY

Número de Farmacéuticos: 1.600  
Mercado Farmacéutico: USD 120 millones

Los Decretos 8343 y 8708 de Abril y Mayo de 1995 contienen los siguientes llamativos cambios:

- Se permite la propiedad de las Farmacias con otras personas que no sean profesionales farmacéuticos;
- Se autoriza la doble regencia en toda la república;
- Se reafirma la no vigencia de la distancia mínima entre las Farmacias;

Salvo en caso de Ecuador que no hemos obtenido datos actualizados, someramente la situación Sudamericana ha sido descrita en los párrafos anteriores.

## V. EFECTOS DE LAS DESREGULACIONES

Los efectos más visibles de las desregulaciones pueden resumirse en los siguientes puntos:

1. Pérdida de la propiedad de la oficina de farmacia por parte de los farmacéuticos
2. Pérdida de la función farmacéutica
3. Aumento de precios de los medicamentos
4. Ignorancia de las reglas de información y transparencia de las negociaciones
5. Pérdida de todo mercado racional con los «Descontos» de distintos tipos aplicados por los Laboratorios Farmacéuticos
6. Diferencia de precios hasta 70% según el tipo de oficina de farmacia
7. Mercado Farmacéutico en vías de concentración
8. Pérdida de la obligatoriedad de la presencia en forma permanente de los farmacéuticos en las farmacias
9. Pérdida de una aceptable distribución geográfica de las oficinas de farmacias, concentración en zonas de altos recursos económicos, quedando las zonas de bajos recursos con escasa o simplemente sin oficinas de farmacias

## VI. CONCLUSIONES

La profesión farmacéutica ha sido históricamente regulada en muchos aspectos de su ejercicio.

Desde la década del 70 y al amparo de diversos cambios ocurridos en el mundo, entre ellos la tendencia de liberalización de la economía, se observa una corriente de desregulación que, como hemos visto, afecta seriamente al ejercicio profesional y a la oficina de farmacia.

Las restricciones a la regulación de la oficina de Farmacia se han dado principalmente sobre:

- El dominio de la oficina de farmacia (Farmacia propiedad exclusiva del farmacéutico)
- Limitación del número de farmacias
- Precio fijo de los medicamentos
- Margen fijo de comercialización
- Apertura y cierre en horario uniforme de las farmacias
- Venta de medicamentos sólo en farmacias

- Distancia mínima entre oficinas de farmacias, entre otras

Trayendo consecuencias sumamente negativas a la profesión farmacéutica como he detallado anteriormente.

Parecería en fin, que existe una fuerte presión extra-profesional para terminar con el supuesto «Monopolio» del farmacéutico sobre el medicamento; usándose como argumento frecuente el buscar la disminución de los precios en beneficio de la comunidad.

Es decir, se busca usar el farmacéutico, o al margen que él maneja, como supuesta «variable de ajuste». Cuando quizás la verdadera razón esté en el deseo de expandir casi sin límites el consumo indiscriminado de medicamentos, con las graves consecuencias que ello acarrearía para la salud de la población.

Ante toda esta situación, la pregunta obvia es: ¿qué hacer?. La verdad es que no tengo una respuesta, o mejor no existe una respuesta única, pero de lo que sí estoy seguro es que, cuando se pone en entredicho el futuro mismo de nuestra profesión, todas las respuestas deben ser bienvenidas y debatidas.

Para unos, esta respuesta estará en una firme posición institucional, que desde luego se está dando y en forma magnífica en la mayoría de nuestros países. Para otros, estará en el planteo de una farmacia moderna versus la farmacia tradicional, teniendo en cuenta al paciente y a la cambiante actitud del mismo. Para otros aún estaría en una cada vez más y mejor profesionalización del farmacéutico, lo cual, desde luego debe ser nuestra preocupación permanente. Además, debe traducirse en nuestra capacidad de innovación ante los signos de los tiempos modernos, pero teniendo siempre presente la doctrina farmacéutica tradicional (Salvando las distancias se habla de la necesidad de «Aggiornamento»).

Como quiera que sea, estoy persuadido que nuestro verdadero respaldo estuvo, esta y estará siempre en la sociedad, en cada una de esas personas a quien prestamos nuestros servicios profesionales con total idoneidad y atención; y mientras nosotros los farmacéuticos tengamos el reconocimiento de «esa» persona, de esa sociedad, el futuro de nuestra profesión estará asegurada por siempre.

Muchas Gracias.

## Presencia de Fefas en el Congreso de la Federación Internacional de Farmacia (FIP).

Barcelona 5 - 10 de Septiembre 1999.

Este documento ha sido preparado en base a un Informe recibido de parte del **Dr. Aquiles Arancibia Orrego**, Past-President y encargado de asuntos internacionales de FEFAS.

### 1. Participación en el Consejo de la Federación Internacional de Farmacia

El Dr. Blas Vázquez, en su calidad de Presidente de FEFAS, y el Dr. Arancibia en calidad de observador, asistieron a reuniones de Consejo de la FIP. FEFAS participó como miembro asociado de la Federación Internacional de Farmacia. En esa condición el Presidente de FEFAS tiene derecho a voz pero no a voto.

Se realizaron dos sesiones del Consejo. En la primera sesión se dio cuenta de una serie de aspectos administrativos de FIP y, en lo más importante, se discutieron tres documentos que corresponden a declaraciones de la FIP o a acuerdos firmados en conjunto con otras instituciones.

Estos informes fueron los siguientes:

- International Pharmaceutical Federation Policy Statement on Counterfeit Medicines.
- F.I.P. Statement of Professional Estándar. Medication Errors Associated with Prescribed Medication.
- Joint Statement Between The International Pharmaceutical Federation (FIP) and the International Federation of Pharmaceutical Manufacturers Associations (IFPMA) Ensuring Quality and Safety of Medicinal Products to Protect the Patient.

En la misma sesión se reeligió por un período de cuatro años al Secretario Científico de la FIP, Prof. Dr. Hans Junginger.

Además, en dicha ocasión se formularon varias sugerencias a los tres documentos mencionados. Estas fueron recogidas por los respectivos comités encargados de su redacción y plasmadas en su texto definitivo en la segunda sesión, en la que fueron aprobados los documentos. Estos tienen el carácter de documentos oficiales de FIP y se encuentran en la Secretaría a disposición de los colegios asociados a FEFAS.

### 2. Mesa redonda sobre desregulación:

Por iniciativa del Colegio Oficial de Farmacéuticos de España y la Federación Panamericana de Farmacia FEPAFAR, se llevó a cabo una mesa redonda sobre la desregulación en el campo de la farmacia. En esta mesa redonda participaron:

- Sr. Rodrigo Salas, Presidente de FEPAFAR
- Sr. Jaldo de Souza, Presidente Consejo Federal de Farmacia de Brasil
- Sr. Norberto López, Presidente de la Confederación Farmacéutica Argentina
- Sr. Pedro Capilla, Presidente del Colegio de Farmacia de España, y un representante del Colegio Farmacéutico de Portugal
- Sr. Blas Vázquez, Presidente de FEFAS

El Dr. Vázquez se refirió a los aspectos históricos de la regulación en el campo de la farmacia, analizó someramente la situación legislativa en los distintos países que integran la Federación y planteó algunas propuestas para superar la situación existente en la actualidad, expresando un alentador mensaje relacionado con el futuro de la farmacia y la profesión farmacéutica. Su exposición tuvo una excelente acogida en la sala y fue objeto de comentarios muy favorables por parte de los asistentes. En este mismo número de la revista se transcribe el texto completo de la exposición del Dr. Vázquez

Como conclusión de esta mesa redonda se expresó la necesidad de continuar con este tipo de encuentros en los diferentes foros profesionales, destacando la conveniencia de actuar en forma conjunta los países iberoamericanos, dadas la comunidad de origen, de lenguaje y de cultura. Se planteó realizar un encuentro de esta misma naturaleza en los congresos de FEFAS y de FEPAFAR a realizarse en Montevideo y Río de Janeiro, respectivamente, el próximo año.

### 3. Foro Farmacéutico de las Américas

En la reunión realizada en el mes de Junio en Costa Rica, la Federación Panamericana de Farmacia, con la participación de delegados de la FIP, del Foro Farmacéutico Europeo, de la Asociación Farmacéutica Norteamericana y de la OPS, se acordó crear el Foro Farmacéutico de las Américas, cuyos objetivos son promover y apoyar:

- El desarrollo del ejercicio del profesional farmacéutico.
- La instrumentación de programas de buena práctica de farmacia y de atención farmacéutica a nivel nacional.
- La integración de los planes de educación y la formulación de directrices de políticas en el campo de la salud. Este foro tendría su primera expresión en el Congreso de la FIP en Barcelona, durante el cual se realizaría una mesa redonda.

Los organizadores del Congreso de FIP y la OPS decidieron en definitiva no llevar a cabo esta mesa redonda, ya que la creación del foro estaba aun en etapa de trámite para su aprobación definitiva. El Dr. Blas Vásquez, junto con el Dr. Aquiles Arancibia tuvieron la oportunidad de analizar un documento confidencial preparado por la OPS y la Asociación Farmacéutica Norteamericana, en el que se establecían la filosofía, los objetivos y un proyecto de estatuto de este foro. No tuvieron objeciones para el documento. La única duda se planteó con respecto al financiamiento.

El Dr. Arancibia planteó en su informe que el estudio y sanción definitiva a este documento se efectuaría en la próxima reunión de FEPAFAR que se realizaría durante la IV Conferencia Panamericana de Educación Farmacéutica que se llevó a cabo en Santiago de Chile entre el 29 de Noviembre y el 3 de Diciembre de 1999.

#### 4.- Reunión de farmacéuticos de la industria.

El Colegio de Farmacéuticos de España, a través de su sección industria, organizó una mesa redonda para analizar la situación de la industria farmacéutica en los países latinoamericanos.

En esta mesa redonda participaron el Dr. Luis Guillermo Trapaglia, un Profesor de la Universidad de la Plata y representantes de la Industria Farmacéutica de España.

Al Dr. Arancibia le correspondió exponer la situación de la industria farmacéutica en Chile y la relación Universidad - Industria.

Al igual que la mesa redonda sobre desregulación se concluyó la conveniencia de establecer una mayor interacción de los farmacéuticos que trabajan en la industria farmacéutica de España y Portugal con los de América Latina, para lo cual se procurará en el futuro buscar las instancias para realizar los encuentros.

#### 5. Congreso de FEFAS

Durante todo el congreso FIP, los Dres. Vásquez y Arancibia tuvieron ocasión de hacer amplia difusión del VI Congreso de la Federación Farmacéutica Sudamericana, que se realizará en Montevideo del 26 al 28 de Abril del año 2000.

Por otra parte la secretaria del Comité Organizador de este Congreso, Adriana Milano, intervino en la reunión de la industria y en la de desregulación, para dar a conocer antecedentes del Congreso e invitar a los asistentes a esa reunión. Además, en conjunto con otros delegados uruguayos realizó, durante todo el congreso, una amplia difusión de lo que será el VI Congreso de FEFAS.

Además, el Presidente de FEFAS invitó a concurrir y participar en el Congreso al Presidente de FIP, señor Peter Kielgast y al Presidente del Consejo de Ciencias Farmacéuticas de FIP Dr. Leslie Benet.

#### 6. Mayor participación de los países de habla hispana en la FIP

Los Dres. Vásquez y Arancibia, tuvieron la ocasión de sostener extensas conversaciones con el Presidente de FIP para lograr una mayor presencia de los países hispano parlantes y participación de los países de Latinoamérica en la Federación Internacional de Farmacia.

El Presidente de FIP estuvo de acuerdo en considerar que una mayor participación de América Latina, era muy importante por los aspectos profesionales y culturales que el mundo latinoamericano podía aportar a la FIP y expresó su buena disposición para trabajar en este sentido.

De la misma manera los Dres. Vásquez y Arancibia sostuvieron una amplia conversación con el Presidente del Congreso FIP 99, Joan Duran, con el cual discutieron una estrategia para lograr una mayor participación hispano parlante en los organismos de FIP

El Dr. Duran estudiará los estatutos y reglamentos de FIP, para analizar los mecanismos de ingreso a los distintos cargos que consulta la estructura de dicha Federación. Durante el congreso de FEFAS de Abril próximo se tratará de realizar una reunión para analizar dichos antecedentes y trazar una línea de acciones para lograr los objetivos descritos

# AVICEL® RC-591

## LA MEJOR OPCION PARA LA FABRICACION DE SUSPENSIONES

En términos generales, una suspensión farmacéutica puede ser definida como la dispersión de partículas sólidas en un líquido, normalmente agua. No obstante, ni ésta ni ninguna de las definiciones que aparecen en la literatura, proporcionan directrices específicas para la fabricación de suspensiones estables.

Es claro que las tendencias actuales del mercado exigen al formulador producir suspensiones elegantes, en las cuales no haya separación de fases ni mucho menos, formación de sedimentos (cake) en el fondo del recipiente. Uno de los métodos antiguos más utilizados para la fabricación de suspensiones era la Floculación Controlada. Este sistema consistía en permitir que las partículas sedimentaran rápidamente, formando enlaces débiles (estructura abierta). El sistema se podía resuspender fácilmente mediante agitación suave o moderada. En la actualidad, dada la alta competitividad del mercado, una suspensión que presente separación de fases no es aceptable.

La tendencia actual se dirige entonces, a la producción de suspensiones mediante la formación de un vehículo estructurado. A través de este método, se consigue una suspensión permanente -y por lo tanto elegante- que evita la coagulación y sedimentación. El principio básico es formular un sistema que en agitación sea un líquido fácil de verter, mientras que en reposa sea un gel sin sedimentación, esto es, un vehículo de alta viscosidad.

Los vehículos estructurados tienen características tixotrópicas, las cuales son IDEALES para la formulación de suspensiones permanentes. Un sistema tixotrópico presenta una reducción de la viscosidad mediante agitación. Sin embargo, el valor de la viscosidad se recupera con la suspensión en reposo. Lo importante, es que a la estructura le toma

tiempo recuperarse (histéresis), lo cual permite verterla.

La pregunta que surge es entonces: ¿Cómo formular un vehículo estructurado?. La respuesta es sencilla, se debe escoger el agente suspensor adecuado.

Los agentes suspensores se pueden clasificar de manera general, en tres grandes grupos:

- Arcillas (ej. Bentonita, Veegum). Estos agentes son sensibles a los electrolitos, pH y alta velocidad de corte. No obstante, su reología es menos sensible a la temperatura.
- Polímeros solubles en agua (ej. Goma Xantam, SCMC). Su ventaja es que son relativamente insensibles a los electrolitos, pH y alta velocidad de corte. Sin embargo, su reología depende de la temperatura.
- Grados Avicel® RC/CL (Avicel® Coloidal). Son los únicos agentes suspensores que son relativamente insensibles a los electrolitos, pH y alta velocidad de corte. Al mismo tiempo, su reología no se ve afectada a temperaturas inferiores a los 70°C.

Entre los diferentes grados de Avicel® RC/CL, el más ampliamente usado es el Avicel® RC-591. Por definición, este grado de Avicel® es una mezcla coprocesada de Celulosa Microcristalina y Carboximetilcelulosa de Sodio. El secado de la mezcla se realiza por spray.

Otras ventajas prácticas que presenta el Avicel® RC-591 son:

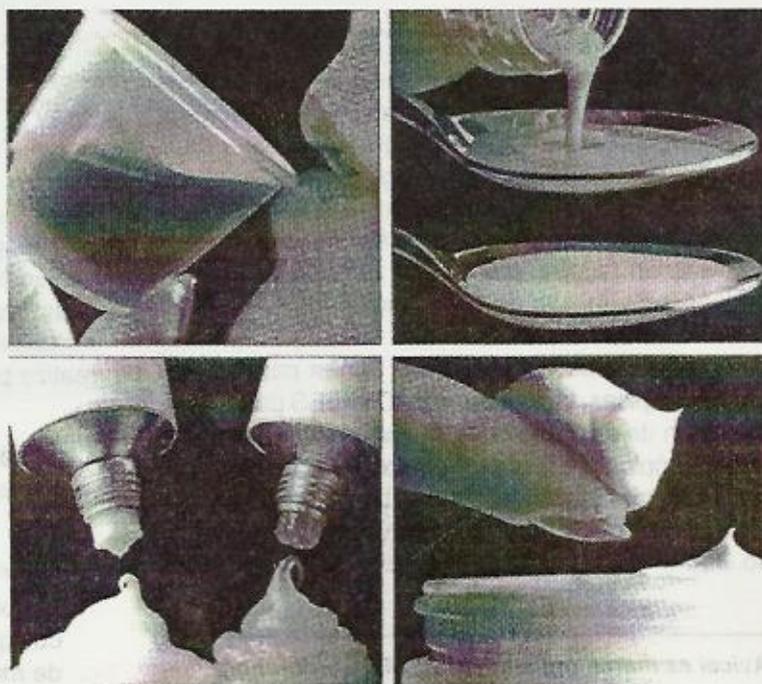
- El Avicel® RC-591 no posee olor ni sabor. Se puede dispersar rápidamente en agua, en cualquier planta farmacéutica, utilizando equipos de mezcla tipo stator/rotor, preferiblemente.

- El Avicel® RC-591 NO requiere hidratación y puede ser dispersado y usado inmediatamente si la agitación es lo suficientemente alta. Se pueden requerir tiempos de agitación mayores si se utiliza baja agitación.
- Los sistemas que se forman son tixotrópicos. Hay transformación gel-sol-gel isotérmica. Es decir, las suspensiones que se forman poseen un vehículo bien estructurado que no presenta separación de fases durante el tiempo de vida útil del producto. Hay tixotropía a niveles superiores al 1%.
- Se puede obtener una alta tixotropía a una baja viscosidad. Algunos agentes suspensores, como los polímeros solubles, aunque tienen características tixotrópicas, también tienen mayor viscosidad, la cual no puede ser disminuida.
- Puede mejorar la palatabilidad y enmascarar el sabor de drogas desagradables.
- Existe compatibilidad con otros hidrocoloides.
- El Avicel® RC-591 también es compatible con los excipientes más comunes (ej. polioles y alcoholes). En presencia de electrolitos o a bajos pH se requiere adicionalmente coloides protectores.
- La suspensión es estable en rangos de pH de 4 a 11. Vale la pena anotar que este rango se puede ampliar usando coloides protectores.
- Como se mencionó anteriormente, los cambios en la viscosidad son mínimos a temperaturas elevadas. Para alcanzar la mayor funcionalidad posible del Avicel® RC-591 resulta indispensable conocer cómo se preparan las dispersiones a nivel industrial. De igual manera, se deben seguir algunas recomendaciones. Estas son:
- El Avicel® RC-591 se debe dispersar en agua antes de adicionar cualquier otro excipiente. La dispersabilidad es afectada bajo la presencia de electrolitos, sacarosa, polioles y alcoholes. Una excepción son los agentes conservadores (metil & propil parabeno), los cuales no afectan la dispersión del Avicel®.
- Un punto crítico para conseguir una excelente suspensión es lograr una agitación adecuada. Para ello, se recomienda utilizar mezcladores tipo stator/rotor (ej. Silverson, Ultraturrax), que proporcionan una velocidad de corte -shear rate- alta y por consiguiente, una

muy buena funcionalidad.

- También es aconsejable utilizar un equipo en línea, para garantizar que todo el producto sea pasado a través del agitador. De lo contrario, se deben tomar las medidas necesarias (recirculación) para asegurar una dispersión total de la mezcla.
- Se recomienda adicionar los otros excipientes de la fórmula antes de bajar el pH o adicionar sales.
- Para prevenir la floculación -por bajo pH o presencia de electrolitos- se requiere adicionar un coloide protector al 15-20% w/w de Avicel®. Los coloides más utilizados son: Goma Xantam, CMC y Methocel® 90 HG (hidroxipropilmetilcelulosa).
- En lo posible, se debe evitar la aireación dado que puede afectar las propiedades reológicas de la suspensión; así mismo, la espuma formada puede ser rica en ingrediente activo y por ende, la dosificación no será exacta. La aireación también produce problemas de inestabilidad y color no uniforme.

En resumen, el Avicel® RC-591 es la mejor opción para la fabricación de suspensiones farmacéuticas ya que se consiguen suspensiones elegantes, sin separación de fases y con excelentes propiedades tixotrópicas. Adicionalmente, las características físicas se mantienen por un periodo mínimo de cinco años. Se debe tener en cuenta, sin embargo, las recomendaciones dadas para el trabajo en planta si se desea obtener una alta funcionalidad del producto.



# FUTUROS EVENTOS...

## «THERAPIES FOR A NEW MILLENNIUM»

**EVENTO**  
Organiza : American Association of Pharmaceutical Scientists (aaps)  
Lugar : Downtown Indianapolis, USA  
Fecha : 29 de Octubre - 2 de Noviembre de 2000  
Informaciones : AAPS American Association of Pharmaceutical Scientists  
1650 King Street, Suite 200  
Alexandria, VA 22314

## XI CONGRESO LATINOAMERICANO DE TOXICOLOGIA. ALATOX 2000

**EVENTO**  
Organiza : Asociación Latinoamericana de Toxicología  
Lugar : Royal Palm Plaza Hotel, Campinas, Brasil  
Fecha : 25-28 de Octubre del 2000  
Informaciones : MEETING, Planejamiento e Organizacao de Eventos  
Caixa postal 19232  
CEP:04505-970 Sao Paulo Brasil  
Phone: 3849 8263 - 3849 0379  
Web: www.alatox2000.com.br

## «XV Congreso Latinoamericano e Ibérico de Químicos Cosméticos»

**EVENTO**  
Organiza : Asociación Argentina de Químicos Cosméticos  
Lugar : Sheraton Buenos Aires Hotel & Towers Convention Center  
Buenos Aires - Argentina  
Fecha : 10 - 13 de Septiembre de 2001  
Informaciones : Ana Juan Congresos  
Sarmiento 1562 4º F, (C1042 ABD) Buenos Aires, Argentina  
Tel: (54-11) 4381-1777 / 4382-1874 / 4384-6411 / 4384-5376  
Fax: (54-11) 4382-6703  
e-mail: anajuan@anajuan.com  
Web-site: www.anajuan.com

## «CONGRESO DE CIENCIAS FARMACÉUTICAS DE LAS AMÉRICAS»

**EVENTO**  
Organiza : American Association of Pharmaceutical Scientists (aaps)  
Lugar : Wyndham Palace Resort & SPA, Orlando, Florida, USA  
Fecha : 24-29 de 2001  
Informaciones : AAPS American Association of Pharmaceutical Scientists  
1650 King Street, Suite 200  
Alexandria, VA 22314

# FUTUROS EVENTOS . . .

## «I CONFERENCIA NACIONAL DE EDUCAÇÃO FARMACEUTICA»

EVENTO

Organiza : Comissão de Ensino do Conselho Federal de Farmácia  
Lugar : San Marco Hotel, Brasília-DF, Brasil  
Fecha : 1-4 de Agosto del 2000  
Informaciones : Conselho Federal de Farmácia  
Telefono: (61) 349-6552  
Web: <http://www.cff.org.br>

## «A BUSCA CONSTANTE NA ARTE DE CRIAR COSMÉTICOS»

EVENTO

Organiza : Associação Brasileira de Cosmetologia  
Lugar : Auditórios do ExpoCenter Norte São Paulo - Brasil  
Fecha : 5 al 7 de Julio de 2000  
Informaciones : Rua Ana Catharina Randi, 25 - Jardim Petrópolis  
CEP 04637-130 - São Paulo - SP - Tel: (0xx11) 240-5466  
Home Page: <http://www-abc-cosmetologia.org.br>  
E-mail: [abc@abc-cometologia.org.br](mailto:abc@abc-cometologia.org.br)

## «CONFERENCIA INTERNACIONAL DE QUÍMICA~DICIEMBRE 2000»

EVENTO

Organiza : Facultad de Química y Farmacia de la Universidad Central de Las Villas  
Lugar : Santa Clara, Cuba  
Fecha : 5 al 8 de Diciembre del 2000  
Informaciones : Ing. Amado González Mirabal - Agencia de Viajes MERCADU  
Universidad Central de Las Villas, Edificio U4, Santa Clara, Villa Clara, Cuba.  
Phone: 53422 81528 - Fax: 53 422 81449  
Email: [mercadu@ip.etecsa.cu](mailto:mercadu@ip.etecsa.cu)  
Correspondencia: Dr. Gretel Villanueva Ramos or MSc. Sulay Loy Acosta  
Facultad de Química y Farmacia. Universidad Central de Las Villas  
Carretera a Camajuaní Km 5 Y2 - Santa Clara, Villa Clara  
Phone : 53422 81164 - Fax: 53422 81608 - CP 54830  
Email: [qfx@uclv.etecsa.cu](mailto:qfx@uclv.etecsa.cu) - [sulay@cbq.vcl.sld.cu](mailto:sulay@cbq.vcl.sld.cu)

## «XVIII CONGRESSO PANAMERICANO DE FARMÁCIA. V CONGRESSO MUNDIAL DE FARMACÊUTICOS DE LÍNGUA PORTUGUESA»

EVENTO

Organiza : Conselho Federal de Farmácia  
Lugar : Hotel Gloria, Rio de Janeiro/RJ, Brasil  
Fecha : 31 Octubre-03 de Noviembre del 2000  
Informaciones : C&M Congresses and Meetings, Rua Marques, 3/101-Humaitá  
CP: 22260-240- Rio de Janeiro/RJ  
Telefax: (21) 539-1214  
E-mail: [cm@cxpostal.com.br](mailto:cm@cxpostal.com.br)  
Web: [www.cmeventos.com.br](http://www.cmeventos.com.br)

# NORMAS GENERALES DE PUBLICACIÓN

La Secretaría Ejecutiva junto con el Comité Directivo de FEFAS ha modificado las normas generales de publicación, con el objeto de optimizarlas y armonizarlas con la filosofía de la Federación.

La Revista FARMACIA SUDAMERICANA, invita a los Autores a enviar sus artículos científicos y cualquier material relacionado con la práctica, educación e investigación en el ámbito de las Ciencias y Profesión Farmacéuticas, para considerar su publicación.

## FILOSOFIA GENERAL DE LA REVISTA:

FARMACIA SUDAMERICANA privilegiará la publicación de material que revista interés general para los Profesionales Farmacéuticos y el sector Bio-Médico y que tenga cierto carácter de universalidad. Cada artículo, deberá enmarcarse dentro de alguna de las secciones que se detallan a continuación.

## SECCIONES:

### SECCION CIENTIFICA:

Artículos cuya finalidad fundamental, aunque no exclusiva, es la actualización científica de la Profesión, en materias vinculadas a la Ciencia Farmacéutica, BioMédica y Salud.

### SECCION PROFESIONAL:

Artículos que tienen por finalidad el análisis y estudio del Ejercicio de la Profesión en su presente, pasado y futuro. Asimismo, artículos referentes a aspectos educacionales vinculados con la orientación de la Profesión.

### SECCION GREMIAL:

Artículos que tengan que ver con la reivindicación de la Profesión y los problemas que se plantean en su ejercicio.

### SECCION CULTURAL:

Artículos de carácter cultural, vinculados a la Profesión y a las Ciencias de la Salud. También se consideran en esta Sección, aquellos que permitan producir un mayor conocimiento y acercamiento de las diferentes culturas del continente.

### SECCION SOCIAL:

Artículos que tienen por objeto destacar los eventos que realiza la Profesión Farmacéutica en los diferentes países. En ellos deben darse a conocer los Dirigentes, los Organismos de Funcionamiento, la

proyección de la Profesión en el medio y su inserción en la sociedad.

**FARMACIA SUDAMERICANA** considerará para su publicación solo artículos que sean inéditos. El Comité Editorial se reserva el derecho de rechazar aquellos artículos que no se ajusten a la Filosofía General de la Revista y/o contravengan los Principios de FEFAS o las Normas establecidas para la publicación.

Todas las contribuciones serán sometidas a la consideración de dos revisores antes de su publicación. La revista no se responsabiliza ni se hace solidaria de los conceptos emitidos en los artículos que sean publicados, aunque se reserva el derecho a hacer modificaciones de forma, al texto original.

Los artículos deberán ceñirse a las instrucciones de publicación que aparecen a continuación. Los originales deberán ser enviados al Comité Editor de la Revista, a nombre de la Profa. Regina Pezoa R., Departamento de Farmacia. Pontificia Universidad Católica de Chile. Vicuña Mackenna 4860, Santiago de Chile.

## INSTRUCCIONES PARA LOS AUTORES:

- 1) Los manuscritos, que podrán tener una extensión máxima de 25 páginas deberán enviarse por duplicado, escritos en papel tamaño carta y a doble espacio, con un margen no inferior a 2,5 cm a ambos lados.
- 2) Los artículos podrán ser escritos en idioma Español o Portugués.
- 3) La primera página debe incluir el título del trabajo, nombre de los autores, Institución donde se efectuó el trabajo, dirección postal del autor principal, teléfono, fax y dirección de correo electrónico.

# NORMAS GENERALES DE PUBLICACIÓN

- 4) La segunda página deberá contener únicamente el título del trabajo.
- 5) La tercera página deberá incluir un resumen general del artículo, de alrededor de cien palabras, incluyendo el título del trabajo.
- 6) Las citas bibliográficas, en el caso que las hubiere, deberán consignarse dando a las mismas los números correlativos según el orden en que aparezcan en el texto o bien citar entre paréntesis el Apellido y la inicial del nombre del primer autor, junto con el año de la publicación. Ejemplo:

(Murray, 1991). Si son dos los Autores, deberán citarse ambos; si son más de dos, deberá señalarse únicamente el autor principal seguido de: «Y COL.». La bibliografía se acompañará al final del trabajo y deberá ser ordenada numéricamente o en orden alfabético, según sea el caso, bajo el título REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS. Las citas se ceñirán al siguiente modelo:

- \* Murray, B.E. (1991) J. Infec. Dis.163: 1185-1194.
- \* Goodman, L. y Gilman, A. (1980) Pharmacological Basis of Therapeutics. Sixth Ed. p.85-93. New York. Mac Millan Publishing Co. Inc.
- \* Mihalic, M. y col. «Piroxicam», en Florey K. (1986). «Analytical Profiles of Drug Substances». Vol 15. Pág. 509. New York, Academic Press.

- 7) Se aceptarán las abreviaturas y símbolos estandarizados que han sido aceptados internacionalmente. Las abreviaciones no comunes deben definirse en el texto, cuando se usan por primera vez.

- 8) Los nombres científicos de microorganismos, especies animales y vegetales, deberán subrayarse en el texto, para permitir su impresión en caracteres itálicos. En relación con los medicamentos se debe preferir el uso del nombre genérico, aunque se permite el uso del nombre comercial de cada producto, siempre que vaya acompañado del símbolo (R).

- 9) Las figuras y tablas deberán enviarse en hojas separadas. Las figuras deberán numerarse con números arábigos y las tablas con números romanos. Las figuras deberán ser hechas de manera tal que la reducción fotográfica permita una buena lectura. La publicación de ilustraciones en color deberán ser consultadas con el Editor.

- 11) Los trabajos serán corregidos en caso de contener errores sintácticos u ortográficos. Todos los manuscritos aprobados para su publicación en FARMACIA SUDAMERICANA pasarán a ser propiedad de FEFAS. De manera que los Autores ceden o transfieren los derechos del Autor, incluyendo los de reproducción parcial o total del artículo.

*Ademas se contempla una Sección Técnica, que recibe artículos destinados a dar a conocer nuevas tecnologías (maquinarias, equipos y procesos), nuevos excipientes y reactivos e insumos para el área farmacéutica y biomédica.*

*La Sección Técnica está abierta a todas las empresas vinculadas con las áreas señaladas. La incorporación de un artículo de esta naturaleza tiene un costo similar al de un aviso publicitario.*

# LIPO

LIPO CHILE S.A.

## Tenemos el producto que usted necesita

- POLIETILENGLICOLOS USP
- ACISO GLICOLICO
- CERAMIDAS
- ELASTINA
- SILICONAS
- CERAS AUTOEMULSIONANTES
- ACEITERS NATURALES
- PIRITIONATO DE ZINC
- GLICERINA 99,5% USP
- LIPOSOMAS
- ALANTOINA
- COLAGENO
- EMULGENTES
- ESTERES EMOLIENTES
- PRESERVANTES
- FRAGANCIAS

### Además:

- FOMBLIN: Perfluorpolieter con excelentes propiedades protectoras. Uso en productos cosméticos, dermocosméticos y farmacéuticos para el tratamiento y profilaxis en dermatitis de contacto
- FITO EXTRACTOS: estandarizados para uso cosmético y farmacéutico (fitofármacos) en sus formas: Fluido, seco, espeso. Tinturas madre para homeopatía.

Cordillera 331 Mod. D-11 Quilicura - Santiago - Fono: 7391402 Fax: 7391403:  
Email: [ipintob@entelchile.net](mailto:ipintob@entelchile.net)

**UNICO DESCONGESTIONANTE 100% NATURAL**

**UTIL DESDE EL PRIMER DIA DE VIDA**

# FISIOOLIMP



LIMPIEZA NASAL  
DESCONGESTION NATURAL

LABORATORIO PASTEUR S.A. CHILE

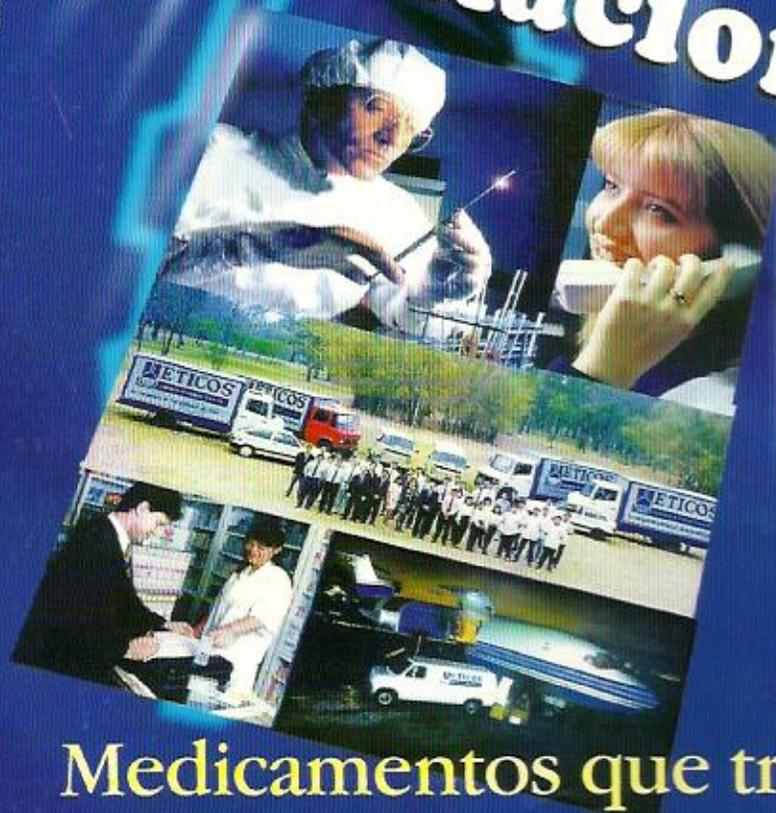


# Ciencia aplicada a la salud

La calidad que ETICOS INTERNACIONAL ofrece, se impone internacionalmente probando su eficacia y seguridad. Es el valor de una empresa que cuida de la salud de la gente.



# ETICOS Internacional



**Laboratorio de  
Productos Eticos S.A.**

Pte. Franco 599

Tels: (595 21) 495293 (RA)

Fax: (595 21) 495467

e-mail: [eticos@pla.net.py](mailto:eticos@pla.net.py)

Asunción - Paraguay

**Medicamentos que traspasan fronteras.**