

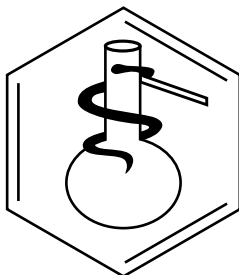
Facultad de Ciencias
Sede Bogotá



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA

REVISTA COLOMBIANA DE CIENCIAS QUÍMICO-FARMACÉUTICAS

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Ciencias
Departamento de Farmacia



REVISTA COLOMBIANA DE CIENCIAS QUÍMICO-FARMACÉUTICAS

Universidad Nacional de Colombia, Facultad de Ciencias, Departamento de Farmacia.

ISSN 0034-7418. Fax: 3165060, Cra. 30 No. 45-03, Bogotá, D. C., Colombia.

Correo electrónico: rcquiifa_febog@unal.edu.co

<http://www.revistas.unal.edu.co/index.php/rcquiifa>

http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_serial&pid=0034-7418&rep=

<https://scholar.google.com/citations?user=TuBT68s.AAAJ&hl=es>

Rector Universidad Nacional de Colombia: Ignacio Mantilla Prada, Ph. D.

Vicerrector Sede Bogotá: Jaime Franky Rodríguez, M. Sc.

Decano Facultad de Ciencias: Jaime Aguirre Ceballos, Ph. D.

Directora Departamento de Farmacia: Lucy Gabriela Delgado Murcia, Ph. D.

Director Área Curricular de Farmacia: Fleming Martínez Rodríguez, Ph. D.

Director-Editor *Revista Colombiana de Ciencias Químico-Farmacéuticas*:

Fleming Martínez Rodríguez, Ph. D., Departamento de Farmacia, Facultad de Ciencias, Universidad Nacional de Colombia

Correo electrónico: fmartinezr@unal.edu.co

Comité Científico:

Alejandro Sosnik, Ph. D., Department of Materials Science and Engineering, Technion, Israel Institute of Technology, Haifa, Israel.

Carlos Bregni, Ph. D., Departamento de Tecnología Farmacéutica, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Argentina.

Juan M. Irujo, Ph. D., Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Facultad de Farmacia, Universidad de Navarra, España.

Mario F. Guerrero, Ph. D., Departamento de Farmacia, Facultad de Ciencias, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D. C., Colombia.

Mario G. de Carvalho, Ph. D., Departamento de Farmácia, Instituto de Ciências Naturais, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Brasil.

Martha R. Fontanilla, Ph. D., Departamento de Farmacia, Facultad de Ciencias, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D. C., Colombia.

Rubén H. Manzo, Ph. D., Departamento de Farmacia, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba, Argentina.

Victor Romanowski, Ph. D., Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata, Argentina.

Comité Editorial:

Abolghasem Jouyban, Ph. D., Faculty of Pharmacy, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran.

Álvaro F. Jiménez-Kairuz, Ph. D., Departamento de Farmacia, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba, Argentina.

Diego A. Chiappetta, Ph. D., Departamento de Tecnología Farmacéutica, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Argentina.

Fernão Castro Braga, Ph. D., Departamento de Produtos Farmacêuticos, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brasil.

María A. Peña, Ph. D., Facultad de Farmacia, Universidad de Alcalá, Alcalá de Henares, Madrid, España.

Maria Conceição, Ph. D., National Institute on Drug Abuse, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, U.S.A.

Paulo R. de Oliveira, Ph. D., Universidade Estadual do Centro-Oeste, Unicentro, Brasil.

Evaluadores:

Carlos A. Calderón, M. Sc., Ph. D. (C), Departamento de Ciencias Básicas, Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad del Rosario, Bogotá, D. C., Colombia.

César R. Huérfano, M. Sc., Hospital de Kennedy, Bogotá, D. C., Colombia.

Claudia E. Mora, Ph. D., Departamento de Farmacia, Facultad de Ciencias, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D. C., Colombia.

Daniel R. Delgado, Ph. D., Departamento de Ingeniería Industrial, Facultad de Ingeniería, Universidad Cooperativa de Colombia, Neiva, Colombia.

Édgar F. Vargas, Ph. D., Departamento de Química, Facultad de Ciencias, Universidad de los Andes, Bogotá, D. C., Colombia.

Fleming Martínez, Ph. D., Departamento de Farmacia, Facultad de Ciencias, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D. C., Colombia.

Guillermo Tornado, Ph. D., Departamento de Ciencias Biomédicas, Facultad de Farmacia, Universidad de Alcalá, Alcalá de Henares, Madrid, España.

Horacio Peredo, Ph. D., Departamento de Anatomía e Histología, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Argentina.

José R. Urrego, M. Sc., Ph. D. (C), Facultad de Ciencias, Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales (UDCA), Bogotá, D. C., Colombia.

Mario F. Guerrero, Ph. D., Departamento de Farmacia, Facultad de Ciencias, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D. C., Colombia.

Sonia A. N. Uema, Ph. D., Departamento de Farmacia, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba, Argentina.

Asistente editorial: Anyeli A. Rivera, B. A.

Edición, armada electrónica e impresión: Procceditor Ltda., Bogotá.

Teléfonos: 757 9200. Fax: ext. 102.

Correo electrónico: procceditor@yahoo.es

MISIÓN

La *Revista Colombiana de Ciencias Químico-Farmacéuticas* es un órgano de difusión en el cual se publican investigaciones científicas, comunicaciones técnicas y revisiones temáticas originales en las áreas de las ciencias farmacéuticas (véanse Normas para publicación). La revista está destinada principalmente a químicos farmacéuticos, químicos, ingenieros químicos, médicos cirujanos, médicos veterinarios, y a otros profesionales de las ciencias físicas y naturales, de la ingeniería y de las profesiones sanitarias relacionadas con el uso de medicamentos.

VISIÓN

En pro de la difusión de las investigaciones, los contenidos de la *Revista Colombiana de Ciencias Químico-Farmacéuticas* son de acceso libre, con ello se espera llegar a un número mayor de lectores, propiciando la consolidación de comunidades académicas. Además, se proyecta que los

contenidos publicados contribuyan al desarrollo e innovación de las ciencias farmacéuticas.

ÉTICA

La responsabilidad de lo expresado en cada artículo es exclusiva de los autores y no representa ni compromete posiciones de la revista ni del cuerpo editorial. Los contenidos publicados pueden reproducirse siempre que se cite la fuente respectiva. Esta revista sigue los lineamientos del COPE (Committee on Publication Ethics), que pueden ser consultados en <http://publicationethics.org/>

LICENCIA CREATIVE COMMONS



Todo el contenido de esta revista, excepto donde está identificado, está bajo una Licencia Creative Commons de atribución aprobada en Colombia. Consulte la normativa en http://co.creativecommons.org/?page_id=13

La totalidad de los números anteriores se encuentran disponibles en el sitio web: <http://www.revistas.unal.edu.co/index.php/rcquiifa>

Contenido

- Aceites esenciales, obesidad y diabetes tipo 2
Viviana Andrea Barragán Torres, Laura Marcela García Prada, Luis Miguel Mateus Dueñez, Laura Consuelo Mateus Mateus, Fernando Rodríguez Sanabria 289
- Avaliação da qualidade de alisantes capilares contendo tioglicolato de amônio
Rúbia Adrieli Sversut, Alini Delevatti Ferreira, Eveliny Leticia Moreira de Toledo, Leonardo Prates Céspedes, Nájla Mohamad Kassab, James Cabral Vieira 303
- El mecanismo de la electrooxidación de procarbacin y su descripción matemática
Volodymyr V. Tkach, Yana G. Ivanushko, Iryna L. Kukovs'ka, Sílvio C. de Oliveira, Reza Ojani, Olga Yelenich, Petró I. Yagodynets' 319
- A descrição matemática da eletrooxidação de dopamina, acompanhada por sua eletropolimerização
Volodymyr V. Tkach, Yana G. Ivanushko, Svitlana M. Lukanova, Lyudmyla V. Romaniv, Sílvio C. de Oliveira, Olena I. Aksimentyeva, Reza Ojani, Petró I. Yagodynets' 331
- 1-Octanol-water partition coefficient of some cyanopyridine and chalcone compounds
Shipra Baluja, Anchal Kulshrestha, Jagdish Movalia 342
- Análisis costo-efectividad de rocuronio y succinilcolina en tiroidectomías programadas
Roger Caraballo Marimón, Sergio Uribe Merlano, Antistio Álviz Amador 357
- Towards a transformation in the pharmacist care paradigm: A scoping study
José Julián López, José Gilberto Orozco 371
- Mejores trabajos de grado de la carrera de Farmacia de la Universidad Nacional de Colombia durante el primer semestre de 2017 391

Aceites esenciales, obesidad y diabetes tipo 2

Viviana Andrea Barragán Torres¹, Laura Marcela García Prada¹, Luis Miguel Mateus Dueñez¹, Laura Consuelo Mateus Mateus², Fernando Rodríguez Sanabria³

¹ Semillero de Investigaciones en Nuevas Alternativas Terapéuticas (SINAT) (Cintrop). Universidad Industrial de Santander (UIS).

² Joven investigadora de Colciencias 2015.

³ Centro de Investigaciones en Enfermedades Tropicales (Cintrop). Universidad Industrial de Santander (UIS). Correo electrónico: frodrig@uis.edu.co

Recibido para evaluación: 15 de noviembre de 2016.

Aceptado para publicación: 24 de agosto de 2017.

RESUMEN

El incremento de la obesidad en la sociedad se ha hecho evidente en los últimos años. Estadísticas recientes de entidades oficiales la ubican dentro de las enfermedades más prevalentes en el mundo. La obesidad es una enfermedad crónica proinflamatoria, que cursa con un desbalance en la actividad endocrina del tejido adiposo generando un cambio en el patrón de producción de determinadas adipocitoquinas relacionadas con el incremento en la resistencia a la acción de la insulina y el consecuente aumento de la glucemia, característicos de la diabetes mellitus tipo 2. El tratamiento de estos desórdenes está orientado a disminuir la glucemia y reducir el peso del individuo que los padece. Los medicamentos utilizados para tratar ambas enfermedades comúnmente tienen efectos secundarios indeseables, lo que ha hecho que los farmacólogos estén en constante búsqueda de nuevos medicamentos. El objetivo de esta publicación es hacer una revisión del estado del arte en las dos enfermedades, tomando como punto de partida el hecho de que las dos tienen en común la inflamación sistémica leve y alteración del sistema inmune que desemboca en resistencia a la acción de la insulina y, además, señalar la actividad de algunos aceites esenciales estudiados hasta el momento en ratas y ratones como posibles alternativas terapéuticas en el control de la obesidad y la diabetes mellitus tipo 2.

Palabras clave: obesidad, diabetes mellitus tipo 2, inflamación, adipocitoquinas, aceites esenciales.

Summary

Essential oils, obesity and type 2 diabetes

The increase of obesity in our society has become evident nowadays. Recent statistics from official entities place it within the most prevalent diseases in the world. Obesity is a chronic pro-inflammatory disease that causes an imbalance in endocrine activity of adipose tissue, changing the production pattern of certain adipocytokines related to insulin resistance, consequently there is an increase of glycemia characteristic in type 2 diabetes mellitus. The treatment for these disorders is aimed to lower blood sugar levels and reduce the weight of those who suffer it. The medicines used to treat both diseases usually have undesirable side effects, which have made pharmacologists be in constant search for new drugs. The aim of this publication is to review the state of the art on these two diseases, starting from the fact that both have in common mild systemic inflammation and immunological alterations that lead to resistance to insulin action, and additionally to describe the activity of some essential oils studied so far in rats and mice as possible therapeutic alternatives in controlling obesity and type 2 diabetes mellitus.

Key words: Obesity, type 2 diabetes mellitus, inflammation, adipocytokines, essential oils.

INTRODUCCIÓN

El aumento de población obesa se ha favorecido por un estilo de vida caracterizado por el incremento en la ingesta de carbohidratos y lípidos más allá de las necesidades del organismo, acompañado, a su vez, de una actividad física insuficiente que provoca un desequilibrio metabólico que puede, además, generar una alteración a nivel inmunológico, ya que ambos sistemas, aunque independientes, evolucionaron en estrecha relación, afectándose y regulándose mutuamente. Como consecuencia del exceso en el consumo de grasa, se puede presentar hiperplasia e hipertrofia de los adipocitos, generando una respuesta inmune de tipo inflamatorio. Esta relación entre ambos sistemas se hace evidente cuando hay una elevada demanda energética; por ejemplo, ante el reconocimiento de un patógeno, en donde el metabolismo se desvía rápidamente hacia la obtención de energía para luchar contra el agente causante de daño, siendo esta disponibilidad de energía la que permite la inmediata reacción por parte del sistema inmune. Por tanto, la acción del sistema metabólico junto al sistema inmune son requerimientos

esenciales y conservados a través de la evolución, desde microorganismos hasta los seres más desarrollados.

Una de las enfermedades metabólicas más comunes ligadas a la obesidad es la diabetes mellitus tipo 2, en la cual se presenta infiltración de moléculas del sistema inmune en el tejido adiposo, desencadenando la activación de macrófagos, lo cual lleva a un estado inflamatorio crónico que aumenta de manera progresiva la resistencia a la acción de la insulina [1].

El tratamiento de estos desórdenes metabólicos está orientado a controlar la glucemia y disminuir el peso corporal del individuo afectado. Sin embargo, el desarrollo de efectos secundarios a los fármacos utilizados ha incrementado el interés en la investigación en terapias alternativas de origen natural, que incluye el estudio de aceites naturales extraídos de plantas utilizadas en la medicina tradicional, cuyas propiedades benéficas son ampliamente reconocidas, a pesar de que sus mecanismos se han estudiado poco.

OBESIDAD Y DIABETES, UN PROBLEMA DE SALUD PÚBLICA

La obesidad es una enfermedad crónica, la cual pone en riesgo la salud de los que la padecen; de igual manera, es una patología multifactorial prevenible que afecta a gran parte de la población. En 2014, más de 1900 millones de adultos de 18 o más años tenían sobrepeso. En Colombia, la encuesta nacional de situación alimentaria y nutricional (ENSIN) del 2010, encontró que el 51% de la población, entre 18 y 64 años, tiene algún grado de sobrepeso. La Asociación Colombiana de Endocrinología afirma que 3 a 5 de cada 10 personas adultas tienen sobrepeso y cerca del 15% presentan obesidad. De igual manera, se calcula que la obesidad y el sobrepeso causaron 3,4 millones de muertes en 2010 [2-4] y se estima que las muertes aumentarán más de 50% en los próximos diez años, convirtiéndola en la séptima causa de mortalidad en 2030 [5-7].

Por su parte, la diabetes se caracteriza por hiperglucemia que se desencadena cuando el organismo pierde capacidad de producir insulina o no la utiliza con eficacia. Las formas más comunes son tipo 1 y tipo 2. La de tipo 1 (DM1) representa del 3%-5% de los casos y es, por lo general, diagnosticada en niños y adolescentes. Es una enfermedad autoinmune que involucra destrucción de las células beta de Langerhans productoras de insulina, mientras que la de tipo 2 (DM2) representa el 95% de los casos y es diagnosticada comúnmente en personas mayores de 40 años en general obesos, aunque cada vez con mayor frecuencia es diagnosticada es personas más jóvenes [8].

En la DM2 se observa agotamiento del páncreas por la acumulación de ácidos grasos libres que inducen la apoptosis de las células beta y conllevan la disminución en la secreción de insulina, acompañada a menudo con resistencia periférica a esta hormona, encargada de movilizar la glucosa al interior de la célula causando hiperglucemia [9, 10]. Debido a que la resistencia a la insulina se desarrolla progresivamente, el diagnóstico se realiza una vez la enfermedad está bastante avanzada y aparecen complicaciones, como la hipertensión arterial, cardiopatía isquémica o la insuficiencia renal [11].

Además, al tratarse de una enfermedad crónica, la diabetes representa un importante gasto para los sistemas de salud, ya que las personas con esta enfermedad necesitan acceder a los medicamentos apropiados y a una gran variedad de servicios sanitarios. Para el 2011, los gastos generados por la diabetes se calcularon en cerca de 465.000 millones de dólares, equivalente al 11% del costo sanitario total [8]. Esto, sumado a la pérdida de productividad causada por la muerte o la incapacidad para trabajar derivada de sus complicaciones, hace que esta enfermedad sea una preocupación importante de las instituciones de salud pública del mundo [2, 12].

OBESIDAD, UNA ENFERMEDAD PROINFLAMATORIA

La obesidad es un padecimiento crónico que obedece a un desequilibrio energético producto de malos hábitos alimenticios que llevan a un exceso de tejido adiposo blanco (TAB). Cuando el umbral de almacenamiento de grasa es sobrepasado, ocurren cambios estructurales como hipertrofia (aumento de tamaño) e hiperplasia (aumento del número de los adipocitos); este incremento excesivo en la masa de TAB conlleva, además, una mayor secreción de mediadores proinflamatorios por parte de los adipocitos y macrófagos. Algunos de estos mediadores inflamatorios producidos desde el tejido adiposo pueden producir resistencia a la acción de la insulina.

El perfil inflamatorio leve pero crónico, característico de los pacientes obesos, ocurre básicamente por la falta de oxígeno en los adipocitos más lejanos a la zona de vascularización, conduciendo al desarrollo de zonas de hipoxia y necrosis en donde aumenta la secreción de adipocitoquinas causantes de inflamación, tales como factor inhibidor de la migración de macrófagos (MIF), matriz de metaloproteinasas (MMP2 y MMP9), IL-6, PAI-1, factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), TNF- α , IL-6 y leptina [13-15] (figura 1).

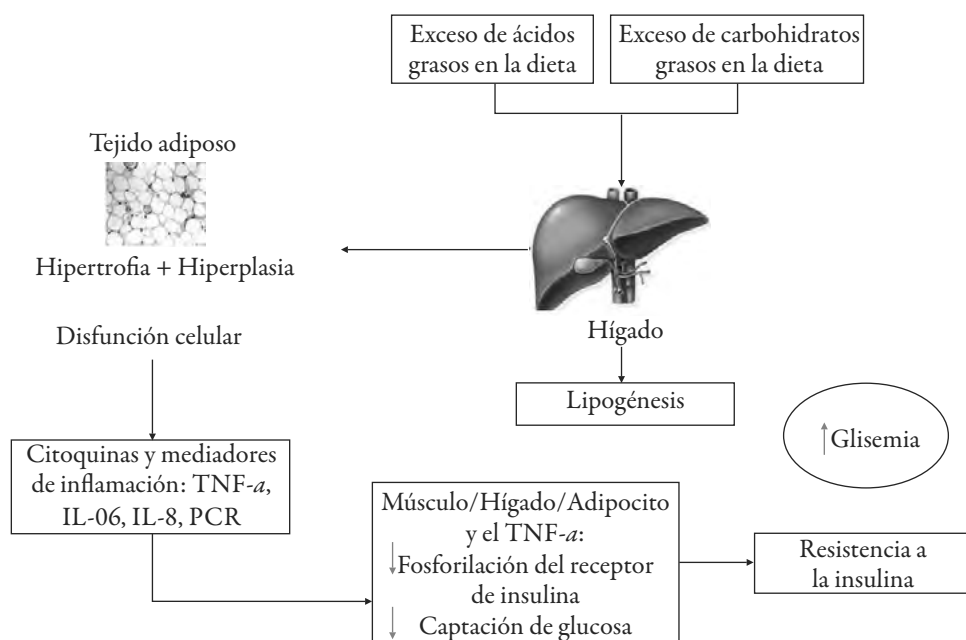


Figura 1. Secreción de adipocitoquinas en el tejido adiposo y la resistencia a la insulina. IL: interleucina; PCR: proteína C reactiva; QM: quilomicrones; TNF: factor de necrosis tumoral. Adaptado a partir de: [M. Ramírez-Alvarado, C. Sánchez-Roitz, El factor de necrosis tumoral- α , la resistencia a la insulina, el metabolismo de lipoproteínas y la obesidad en humanos, *Nutrición Hospitalaria*, 27, 1751 (2012)].

Desde el punto de vista farmacológico, un fármaco antiobesidad ideal debería normalizar las alteraciones metabólicas que conducen a esta patología, y de esta manera lograr reducir los depósitos de grasa del organismo, principalmente los viscerales. Entre los medicamentos aprobados por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés), se encuentran la tetrahidrolipstatina (también conocida como Orlistat o Xenicat), un potente inhibidor de la lipasa pancreática que reduce la digestión intestinal de las grasas; lorcaserina, un activador selectivo del receptor 2C de serotonina o la combinación de fentermina, un fármaco de la familia de las anfetaminas, y topimarato, un monosacárido originalmente usado como antiepiléptico y estabilizador del estado de ánimo, que actúan como reductores del apetito al incrementar la norepinefrina en el hipotálamo. El Rimonabat (también conocido como Zimulti) es un antagonista selectivo del receptor cannabinoide-1, el sistema endocannabinoide está presente en el cerebro y tejidos periféricos, donde afecta el equilibrio energético, metabolismo de la glucosa, lípidos y peso corporal. Sin embargo, estos fármacos presentan diversos efectos secundarios que incluyen problemas gastrointestinales,

estreñimiento, boca seca, disminución de las vitaminas liposolubles, daño hepático y cardíaco, mareo, parestesias, insomnio, depresión y ansiedad, entre otros [16-19].

Obesidad y sistema inmune

Las variaciones en la producción de adipocitoquinas proinflamatorias, por parte del TAB visceral, pueden influir en la respuesta inmune tanto innata como adaptativa de las personas con sobrepeso; por ejemplo, la hiperplasia e hipertrofia de los adipocitos conducen a un aumento en la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS). En respuesta a este estrés oxidativo, se induce la expresión de moléculas de adhesión tales como la molécula de adhesión intercelular - 1 (ICAM-1) y la molécula - 1 de adhesión vascular (VCAM-1), facilitando el reclutamiento de células inflamatorias hacia el tejido adiposo, lo que conlleva la elevación del TNF α y leptina, y a la disminución de IL-10 y adiponectina [20, 21]. Asimismo, se considera que un tercio de la IL-6 circulante es producida por el TAB; debido a que el hipotálamo cuenta con receptores para la IL-6, se cree que esta interfiere con la vía de señalización de la leptina y, además, puede llegar a inhibir la lipoproteinlipasa hepática, lo que aumenta los niveles séricos de VLDL y ácidos grasos libres [22, 23].

Los altos niveles de leptina están relacionados con la estimulación de respuestas Th1, las cuales aumentan la susceptibilidad a las enfermedades autoinmunes; de modo que los niveles excesivos de leptina junto con otras citocinas como IL-6 o TNF α , podrían influir en el desarrollo de patologías mediadas por una exacerbación de la respuesta inmune como la arteriosclerosis, DM2, o síndrome metabólico [23].

ADIPOCITOQUINAS E INSULINO-RESISTENCIA

Durante la obesidad, el aumento en la masa de tejido adiposo genera, asimismo, un aumento en los niveles de adipocitoquinas como leptina, factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), la interleucina 6 (IL-6), el factor de crecimiento transformador β (TGF- β), el activador-inhibidor del plasminógeno 1 (PAI-1), la angiotensina, la adiposina, la resistina y la proteína estimuladora de la acilación en plasma, siendo la adiponectina una excepción. La adiponectina que estimula la oxidación de ácidos grasos, reduce los triglicéridos y mejora el metabolismo de la glucosa mediante un aumento de la sensibilidad a la insulina, presenta propiedades antiinflamatorias y cuando se disminuye en el plasma es asociada a estados de insulino-resistencia [24, 25].

La insulina actúa sobre las células sensibles a ella a través de la unión a su receptor en la superficie de la célula; una vez ocurre esta unión, el receptor se fosforila a sí mismo y a los sustratos del receptor de insulina (IRS). La inhibición de la vía de señalización del

receptor de insulina es el principal mecanismo por el cual las citoquinas proinflamatorias conducen a la insulino-resistencia [25-27].

Cuando la célula es expuesta a niveles elevados de $\text{TNF-}\alpha$, se inhibe la fosforilación de los residuos de serina del IRS-1, ya que esta citoquina en acción combinada con la IL-6 estimula la lipasa sensible a hormonas, lo que lleva al aumento de ácidos grasos libres (AGL) como consecuencia de la lipólisis de los triglicéridos; estos AGL, además de inhibir la fosforilación de IRS, también disminuyen la captación de glucosa por parte de los hepatocitos, estimulando la gluconeogénesis hepática. En respuesta a estos sucesos, el páncreas segrega una mayor cantidad de insulina para intentar normalizar la glucemia, lo que a largo plazo lleva a resistencia a la insulina y, por consiguiente, a diabetes mellitus tipo 2 [28, 29].

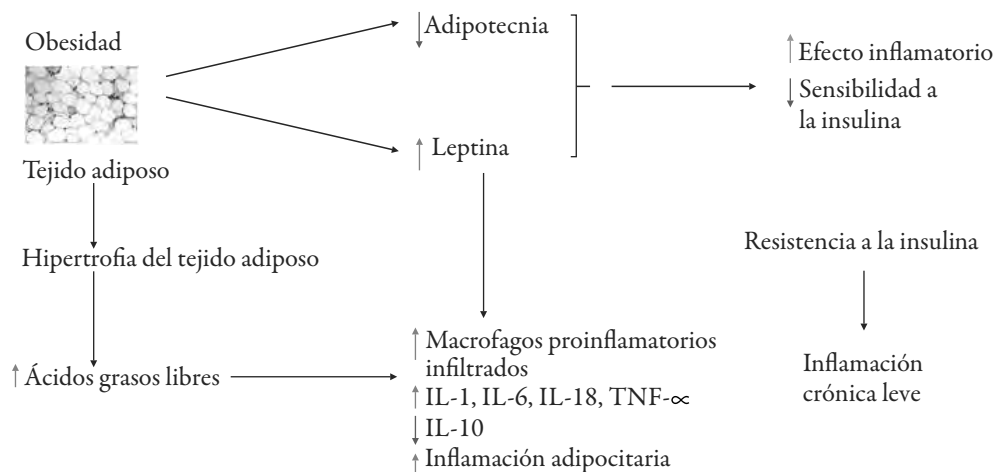


Figura 2. Obesidad y adipocitoquinas en procesos de inflamación sistémica.

ACEITES ESENCIALES COMO COMPLEMENTO TERAPÉUTICO EN OBESIDAD Y DIABETES TIPO 2

La terapia para la obesidad y la DM2 se basa en la modificación del estilo de vida y, en algunos casos, el uso de hipoglucemiantes orales; en la primera, se incluye ejercicio aeróbico y limitación en el consumo de alimentos ricos en energía; en cuanto a los hipoglucemiantes orales, para que estos sean efectivos, deben mejorar la disfunción de

los islotes pancreáticos o aumentar la efectividad de la insulina sobre el hígado. Para el caso de las sulfonilureas, que estimulan la secreción de insulina mediante el bloqueo de la bomba K-ATPasa, su consumo puede tener efectos secundarios indeseados tales como hiponatremia, reacciones dermatológicas, trastornos gastrointestinales, trastornos hematológicos (aplasia medular, agranulocitosis, anemia hemolítica, entre otros); por otra parte, las biguanidas centran su efecto en la disminución de la gluconeogénesis hepática y aumento de la glucólisis anaerobia. Sin embargo, varios de estos fármacos han sido retirados del mercado debido a sus graves efectos adversos, que incluyen trastornos gastrointestinales (náuseas, vómito, diarrea y anorexia) y acidosis láctica; también las tiazolidinedionas o glitazonas son fármacos hipoglucemiantes que originalmente fueron desarrollados como hipolipemiantes. Las glitazonas producen un aumento en la síntesis y en el contenido de insulina en los islotes pancreáticos, estimulan la respuesta secretora, inducen una recuperación del patrón pulsátil de secreción de insulina y reducen el contenido graso en islotes; sin embargo, su uso es restringido en algunos países debido a los eventos adversos, principalmente con relación a la inducción de daño hepático [30, 31]. Finalmente, la terapia con los inhibidores de las α -glucosidasas cuyo mecanismo de acción se basa en la inhibición competitiva de estas enzimas para retrasar la absorción de hidratos de carbono complejos y de esta manera disminuir el pico máximo de glucemia posprandial, tienen como principal consecuencia la mala absorción de los carbohidratos que puede llegar a causar estados de hipoglucemia.

Con la intención de encontrar nuevas moléculas para el tratamiento de la DM2 y la obesidad, que tengan menos efectos secundarios y una mayor efectividad, una gran parte de la investigación farmacéutica se ha orientado a la búsqueda de moléculas extraídas de fuentes naturales como las plantas.

El uso de plantas medicinales para el tratamiento de enfermedades es una práctica ancestral muy común y es la base de la conocida medicina tradicional; en la cual, la planta es generalmente consumida en forma de infusión preparada a partir de sus diferentes partes. Debido al riesgo que conllevan los tratamientos farmacológicos, estudios recientes sobre el tratamiento de DM2 se han enfocado en el uso de compuestos de las plantas con actividad hipoglucémica e hipolipidémica. Varios de ellos están implicados en las vías de señalización de la insulina, en la modulación del transporte de la glucosa y en el metabolismo de la glucosa relacionado con la activación enzimática. Además, algunas de estas moléculas poseen actividad antioxidante como el ácido cinámico, cumarinas, lignanos, diterpenos, flavonoides, monoterpenos, fenilpropanoides, taninos y triterpenos [32, 33]. Es por esto por lo que las investigaciones relacionadas con el estudio de plantas medicinales, como fuente de principios activos, se han posicionado de manera importante dentro de la búsqueda de mejores alternativas terapéuticas de origen natural. Recientemente se han utilizado aceites esenciales extraídos mediante

hidrodestilación, destilación por vapor o destilación seca, a fin de obtener un producto más concentrado que pudiese exhibir mejor los efectos biológicos de estas plantas [34].

Investigaciones enfocadas en el efecto que tienen los aceites de diversas plantas sobre los niveles plasmáticos de marcadores de obesidad y diabetes se han llevado a cabo utilizando ratas y ratones como modelo animal. Entre estos se encuentra el aceite esencial de *Citrus medica*, que demostró una reducción de los niveles plasmáticos de glucosa, triglicéridos, LDL y VLDL [35]; igualmente, en un ensayo realizado en ratas diabéticas tratadas con *Hoslundiaopposita*, se determinó que a concentraciones de 110 y 220 mg/kg del aceite esencial de esta planta hubo una reducción de la glucemia en ayunas hasta llegar a valores normales [36]. Del mismo modo, este efecto hipoglucémico se observó en ratones diabéticos tratados con *Artemisia ludoviciana* en tres dosis ensayadas de 31,6, 100 y 316 mg/kg, siendo mayor el efecto con la dosis de 316 mg/kg. Además, en un análisis fotoquímico de esta, se encontraron cinco compuestos entre los cuales el eupatilin y el arglanin mostraron efectos hipoglucemiantes y antihiper-glucémicos, actuando sinérgicamente en diferentes dianas moleculares que participan en la absorción de glucosa y la secreción de insulina [37]. Este efecto sobre la secreción de la insulina también ha sido exhibido por el aceite de *Citrus medica* var. *Sarcodactylis* en ratas Wistar [35].

Por otra parte, la actividad hipoglucémica también ha sido evaluada por algunos autores, al administrar en ratones 0,0125 mg de aceite esencial de toronjil (*Melissa officinalis*) durante seis semanas, evidenciándose que este tiene efecto antihiper-glucemiante mediante activación de la glucocinasa y la inhibición de la glucosa-6-fosfatasa y la fosfoenolpiruvato carboxiquinasa [38]. De igual manera, la actividad antihiper-glucémica del aceite esencial de *Hoslundiaopposita* puede llegar a ser de importancia clínica en el tratamiento de la DM2, ya que exámenes histológicos revelaron una arquitectura ligeramente distorsionada de los islotes pancreáticos de células beta de las ratas diabéticas tratadas con el aceite, mientras que en las ratas no tratadas se observaron severamente degenerados [36].

Finalmente, la propiedad antioxidante que puedan exhibir algunos aceites esenciales es de gran importancia, ya que en la obesidad y la diabetes se encuentran estados de oxidación elevados asociados al desarrollo de resistencia a la insulina. Esta propiedad se ha estudiado en *Citrus sinensis* y *Lippia alba*, plantas pertenecientes a la familia de las rutáceas y verbenáceas, respectivamente; *Citrus sinensis* (naranja) también tiene actividad antibacteriana, antifúngica, antiedemagénica, antiinflamatoria y antidiabética. En 2013, Muhammad y col. evaluaron el efecto del aceite esencial de la hoja de *Citrus sinensis* en ratas con diabetes inducida por aloxano, observándose un efecto antihiper-glucémico significativo que puede ser atribuido a la presencia de monoterpenos que

pueden provocar estos efectos, ya sea imitando a la insulina, por la regeneración de las células beta muertas o al inducir la producción de insulina por parte de las células beta sobrevivientes al tratamiento con aloxano. Por otra parte, se ha encontrado que el aceite esencial de *Lippia alba*, una planta que además de poseer actividad antiulcerogénica y sedante entre otras, tiene efecto antioxidante similar a la vitamina E [39-45].

En conclusión, los estudios realizados en modelos animales apoyan la hipótesis que presenta a los aceites esenciales como posibles complementos terapéuticos en el tratamiento de desórdenes metabólicos como la obesidad y la diabetes. Los resultados obtenidos hasta el momento, evidencian la necesidad de continuar investigando los componentes de los aceites esenciales, mencionados en esta revisión, hasta identificar sus principios activos para valorar su potencia, eficacia y seguridad farmacológica.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores no declaran conflicto de intereses.

REFERENCIAS

1. J.M. Guzmán-Flórez, S. López-Briones, Células de la inmunidad innata y adaptativa en la diabetes mellitus tipo 2 y obesidad, *Gaceta Méd. México*, **148**, 381 (2012).
2. Instituto Colombiano de Bienestar Familiar, *Encuesta Nacional de la Situación Nutricional en Colombia 2010* (ENSIN), Bogotá, 2010.
3. L.S. Álvarez-Castaño, E.J. Pérez-Isaza, Situación alimentaria y nutricional en Colombia desde la perspectiva de los determinantes sociales de la salud, *Perspect. Nutr. Hum.*, **15**, 203 (2013).
4. Organización Mundial de la Salud. Obesidad y sobrepeso. [Internet] (2016). URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/>
5. A. Pérez-Rodríguez, M. Berenguer-Gouarnaluses, Algunas consideraciones sobre la diabetes mellitus y su control en el nivel primario de salud, *Medisan*, **19**, 375 (2014).

6. M. Harris, P. Zimmet, Classification of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance, En: "International textbook of diabetes mellitus", 2nd ed., Editado por R.A. De Fronzo, E. Ferrannini, P. Zimmet, K. George, M.M. Alberti, John Wiley and Sons Ltd., Chichester, 1997.
7. World Health Organization. Global status report on non-communicable diseases, Ginebra, 2010.
8. Federación Internacional de Diabetes, Plan mundial contra la diabetes 2011-2021. [Internet] (2011). URL: <https://www.idf.org/sites/default/files/attachments/GDP-Spanish.pdf>.
9. J. Lee, D. Saprrow, P.S. Vokonas, L. Landsberg, S.T. Weiss, Uric acid and coronary heart disease risk: Evidence for a role of acid uric in the obesity-insulin resistance syndrome. The Normative Aging Study, *Am. J. Epidemiol.*, **142**, 288 (1995).
10. O.L. Pereira-Despaigne, M.S. Palay-Despaigne, A. Rodríguez-Cascaret, R.M. Neyra-Barros, La diabetes mellitus y las complicaciones cardiovasculares, *Medisan*, **19**, 675 (2015).
11. A. Pérez-Rodríguez, M. Berenguer-Gouarnaluses, Algunas consideraciones sobre la diabetes mellitus y su control en el nivel primario de salud, *Medisan*, **19**, 375 (2014).
12. Observatorios de la Salud para América Latina y el Caribe, Informe regional de cobertura efectiva, Bogotá, reporte No. 978-958-96648-5-8, 2010.
13. C.O. Mendivil-Anaya, I.D. Sierra-Ariza, Avances en obesidad, *Rev. Fac. Med. Univ. Nac. Colomb.*, **52**, 270 (2004).
14. O. Izaola, D. de Luis, I. Sajoux, J.C. Domingo, V. Montserrat, Inflamación y obesidad (lipoinflamación), *Nutr. Hosp.*, **31**, 2352 (2015).
15. G. Blancas-Flores, J.C. Almanza-Pérez, R.I. López-Roa, F.J. Alarcón-Aguilar, R. García-Macedo, M. Cruz, La obesidad como un proceso inflamatorio, *Bol. Med. Hosp. Infant. Mex.*, **67**, 88 (2010).
16. S. Manning, A. Pucci, N. Finer, Pharmacotherapy for obesity: Novel agents and paradigms, *Therap. Adv. Chronic Dis.*, **5**, 135 (2014).
17. G.A. Bray, D.H. Ryan, Update on obesity pharmacotherapy, *Ann. NY Acad. Sci.*, **1311**, 1 (2014).

18. D. Lu, R. Dopart, D.A. Kendall, Controlled downregulation of the cannabinoid CB1 receptor provides a promising approach for the treatment of obesity and obesity-derived type 2 diabetes, *Cell Stress Chaper.*, **21**, 1 (2015).
19. M.R. Boon, S. Kooijman, A.D. Van Dam, L.R. Pelgrom, J.F. Berbée, C.A. Visseren *et al.*, Peripheral cannabinoid 1 receptor blockade activates brown adipose tissue and diminishes dyslipidemia and obesity, *FASEBJ.*, **28**, 5361 (2014).
20. J.I. León-Pedroza, L.A. González-Tapia, E. del Olmo-Gil, D. Castellanos-Rodríguez, G. Escobedo, A. González-Chávez, Inflamación sistémica de grado bajo y su relación con el desarrollo de enfermedades metabólicas: de la evidencia molecular a la aplicación clínica, *Cirugía y Cirujanos*, **83**, 543 (2014).
21. H. Kaneto, N. Katakami, M. Matsuhisa, T.A. Matsuoka, Role of reactive oxygen species in the progression of type 2 diabetes and atherosclerosis, *Med. Inflamm.*, **2010**, 1 (2010).
22. E. Goyenechea, M.D. Parra, J.A. Martínez-Hernández, Implicación de la IL-6 y su polimorfismo -174G>C en el control del peso corporal y en las complicaciones metabólicas asociadas a la obesidad, *Anal. Sist. Sanit. Navarra*, **28**, 357 (2005).
23. M. González-Hita, B.E. Bastidas-Ramírez, B. Ruiz-Madrigal, S. Godínez, A. Panduro, Funciones endocrinas de la célula adiposa, *Rev. Endocrinol. Nutr.*, **10**, 140 (2002).
24. C.K. Chakraborti, Role of adiponectin and some other factors linking type 2 diabetes mellitus and obesity, *World J. Diabetes*, **10**, 1296 (2015).
25. X. Palomer, A. Pérez, F. Blanco-Vaca, Adiponectina: un nuevo nexo entre obesidad, resistencia a la insulina y enfermedad cardiovascular, *Med. Clin.*, **124**, 388 (2005).
26. K.E. Wellen, G.S. Hotamisligil, Inflammation, stress, and diabetes, *J. Clin. Invest.*, **115**, 1111 (2005).
27. M. Reyes, Características inflamatorias de la obesidad, *Rev. Chil. Nutr.*, **37**, 498 (2010).
28. E. Rodríguez-Rodríguez, J.M. Perea, A.M. López-Sobaler, R.M. Ortega, Obesidad, resistencia a la insulina y aumento de los niveles de adipocinas: importancia de la dieta y el ejercicio físico, *Nutr. Hosp.*, **24**, 415 (2009).

29. A.L. Rodríguez-Porto, M. Sánchez-León, L.L. Martínez-Valdés, Síndrome metabólico, *Rev. Cubana Endocrinol.*, **13**, 37 (2002).
30. S. Hernández-Jiménez, C.A. Aguilar-Salinas, F.J. Gómez-Pérez, Tiazolidinedionas. Beneficios y riesgos reales, *Rev. Endocrinol. Nutr.*, **10**, 69 (2002).
31. S.C. Palmer, D. Mavridis, A. Nicolucci, D.W. Johnson, M. Tonelli, J.C. Craig *et al.*, Comparison of clinical outcomes and adverse events associated with glucose-lowering drugs in patients with type 2 diabetes. A meta-analysis, *J. Am. Med. Assoc.*, **316**, 313 (2016).
32. M.J. Chung, S.Y. Cho, M.J. Bhuiyan, K.H. Kim, S.J. Lee, Anti-diabetic effects of lemon balm (*Melissa officinalis*) essential oil on glucose and lipid-regulating enzymes in type 2 diabetic mice, *Br. J. Nutr.*, **104**, 180 (2010).
33. G.S. Kim, H.J. Park, J.H. Woo, M.K. Kim, P.O. Koh, W. Min, *Citrus aurantium* flavonoids inhibit adipogenesis through the Akt signaling pathway in 3T3-L1 cells, *BMC Compl. Altern. Med.*, **12**, 1 (2012).
34. M. Cárdenas-Garzón, “Extracción de aceites esenciales de la flor de jazmín (*Jasminum officinale*) para la elaboración de una formulación de interés agroindustrial”, trabajo de grado, Universidad de San Buenaventura, Santiago de Cali, 2012.
35. K. Panara, K. Joshi, K. Nishteswar, A review on phytochemical and pharmacological properties of *Citrus medica* Linn, *Int. J. Pharm. Biol. Arch.*, **3**, 1292 (2012).
36. J.O. Akolade, L.A. Usman, O.E. Okereke, N.O. Muhammad, Antidiabetic potentials of essential oil extracted from the leaves of *Hoslundia opposita* Vahl, *J. Med. Food*, **10**, 1122 (2014).
37. G.D. Anaya-Eugenio, I. Rivero-Cruz, J. Rivera-Chávez, R. Mata, Hypoglycemic properties of some preparations and compounds from *Artemisia ludoviciana*, *J. Ethnopharmacol.*, **155**, 416 (2014).
38. M.J. Chung, S.Y. Cho, M.J. Bhuiyan, K.H. Kim, S.J. Lee, Anti-diabetic effects of lemon balm (*Melissa officinalis*) essential oil on glucose- and lipid-regulating enzymes in type 2 diabetic mice, *Br. J. Nutr.*, **104**, 180 (2010).
39. A.S. Deve, T.S. Kumar, K. Kumaresan, V.S. Rapheal, Extraction process optimization of polyphenols from Indian *Citrus sinensis* as novel antiglycative agents in the management of diabetes mellitus, *J. Diab. Metabol. Disor.*, **13**, 11 (2014).

40. F.I. Kanaze, A. Termentzi, C. Gabrieli, I. Niopas, M. Georgarakis, E. Kokkalou, The phytochemical analysis and antioxidant activity assessment of orange peel (*Citrus sinensis*) cultivated in Greece-Crete indicates a new commercial source of hesperidin, *Biomed. Chromatogr.*, **23**, 239 (2009).
41. J.R. Juárez, A.J. Castro, J.F. Jáuregui, J.V. Lizano, M. Carhuapoma, F.F. Choquesillo *et al.*, Composición química, actividad antibacteriana del aceite esencial de *Citrus sinensis* L. (naranja dulce) y formulación de una forma farmacéutica, *Cienc. Invest.*, **13**, 9 (2010).
42. M.A. Alfonso-Valiente, M. García-Mesa, G. García-Lazo, D. Sánchez-Hernández, D. Duperon del Sol, R. Lemus-Dávila, Acción antiedemagénica de los extractos de corteza del fruto de *Citrus sinensis* L. y *Citrus aurantium* L. en modelo de hiperpermeabilidad vascular en ratas, *Rev. Cubana Plant. Med.*, **13** (2008).
43. M.E. Pascual, K. Slowing, M.E. Carretero, A. Villar, Antiulcerogenic activity of *Lippia alba* (Mill.) N.E. Brown (*Verbenaceae*), *Farmaco*, **56**, 501 (2001).
44. T.G. Vale, F.J.A. Matos, T.C.M. de Lima, G.S.B. Vianna, Behavioral effects of essential oils from *Lippia alba* (Mill.) N.E. Brown chemotypes, *J. Ethnopharmacol.*, **67**, 127 (1999).
45. E.E. Staschenko, B.E. Jaramillo, J.R. Martínez, Comparación de la composición química y de la actividad antioxidante *in vitro* de los metabolitos secundarios volátiles de plantas de la familia *Verbenaceae*, *Rev. Acad. Colomb. Cienc.*, **105**, 579 (2003).

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

V.A. Barragán-Torres, L.M. García-Prada, L.M. Mateus-Dueñez, L.C. Mateus-Mateus, F. Rodríguez-Sanabria, Aceites esenciales, obesidad y diabetes tipo 2, *Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm.*, **46**(3), 289-302 (2017).

Avaliação da qualidade de alisantes capilares contendo tioglicolato de amônio

Rúbia Adrieli Sversut^{1*}, Alini Delevatti Ferreira¹, Eveliny Letícia Moreira de Toledo¹, Leonardo Prates Céspedes¹, Nájlá Mohamad Kassab², James Cabral Vieira²

¹ Curso de Farmácia da Universidade Católica Dom Bosco (UCDB), Avenida Tamandaré nº 1600, Jardim Seminário, CEP 79117-900, Campo Grande-MS.

* Correio eletrônico: rusversut@gmail.com

² Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Alimentos e Nutrição (FACFAN) da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS), Campo Grande-MS.

Recebido em: 13 de Julho de 2017.

Aceito em: 05 de Setembro de 2017.

RESUMO

Considerando a demanda do mercado por conhecimento na área de alisamento capilar, é importante realizar o controle de qualidade de cremes alisantes, a fim de garantir a segurança dos usuários e dos profissionais da área de estética. Desse modo, o objetivo deste trabalho foi avaliar a qualidade de cremes alisantes capilares que contêm em sua formulação o tioglicolato de amônio. Foram analisadas dez amostras de cremes alisantes. Os testes realizados foram: doseamento do ácido tioglicólico e de amônia, análise das características organolépticas e determinação do pH. Quanto ao teor de ácido tioglicólico, três amostras classificadas como de uso geral apresentaram quantidade acima do permitido. No entanto, todas as amostras (de uso geral e profissional) foram aprovadas quanto ao teor de amônia. Em relação à avaliação de pH, todas as amostras apresentaram valores acima do limite permitido. O uso de produtos com concentrações inadequadas de tioglicolato de amônio e pH acima do permitido podem gerar reações adversas ao consumidor e danos aos fios de cabelo. Sendo assim, verifica-se a importância do controle de qualidade em produtos cosméticos para proporcionar a segurança e eficácia dos mesmos.

Palavra-chave: Alisante capilar, produtos cosméticos, controle de qualidade.

SUMMARY

Quality control of capillary straighteners containing ammonium thioglycolate

Considering the market demand for knowledge in the area of hair straightening, it is important to perform quality control procedures in smoothing creams in order to ensure the safety of its users and the aesthetic professionals. The objective of this study was to evaluate the quality of capillary straighteners that contain ammonium thioglycolate in their formula. Ten samples of hair straighteners were analyzed. The tests performed were: dosing of thioglycolic acid and ammonia, analysis of organoleptic and pH determination. Regarding the thioglycolic acid content, three samples classified as of general use showed results above the allowed limit while all samples (both of general and professional use) were approved as far as the ammonia content goes. As for the pH evaluation, all samples had values above the established limit. The use of products with inadequate concentrations of ammonium thioglycolate and pH above the allowed limit can lead to adverse reactions to the consumer and cause damage to the hair strands. In conclusion, it is of the utmost importance to perform quality control procedures in these products in order to provide a safer experience while using them and avoid any possible adverse reactions.

Key words: Capillary straightener, cosmetics products, quality control.

INTRODUÇÃO

Os alisantes capilares são considerados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) como produtos cosméticos que têm a função de alisar, relaxar, amaciar ou reduzir o volume dos cabelos em um período determinado de tempo. Além disso, são produtos de registro obrigatório e que possuem diversas denominações, dentre elas: amaciantes, relaxantes e desfrisantess [1].

Conforme a Resolução nº 211/05 da ANVISA, os produtos utilizados para alisamento dos cabelos se enquadram na categoria de Produtos Cosméticos de Grau 2, isto é, são produtos que apresentam risco potencial, necessitando de indicações específicas, e cujas características exigem comprovação de segurança e/ou eficácia assim como informações sobre o modo e as restrições de uso [2].

A queratina, cuja estrutura corresponde a 91% do peso do fio de cabelo, é formada por numerosos aminoácidos, dentre eles os sulfurados como a cisteína [3]. Os aminoácidos são unidos através de ligações peptídicas estáveis e difíceis de se romper [4], as quais se formam através de ligações de hidrogênio, iônicas e dissulfeto, conferindo firmeza e flexibilidade ao fio de cabelo [5].

Dentre as ligações químicas existentes na estrutura do fio de cabelo, a ligação de dissulfeto é a que confere maior resistência à fibra capilar. Porém, os processos químicos de alisamento podem rompê-la, tornando a queratina tão maleável a ponto de conceder a possibilidade de dar-lhe o formato desejado [6].

Os alisantes que contém ácidos, como o ácido tioglicólico, agem no córtex do fio de cabelo. As cargas negativas, provenientes da ionização do ácido, irão desestabilizar as ligações entre os enxofres a ponto de rompê-las. Em seguida, os íons H^+ liberados, irão ligar-se aos enxofres para estabilizá-los. Após esses eventos químicos no processo de alisamento, os cabelos tronam-se flexíveis e mais fáceis de serem moldados no formato desejado [7].

Para manter o novo formato liso é necessário cessar a ação do produto e refazer as pontes dissulfeto, devolvendo parcialmente a resistência ao cabelo. Para isso, adiciona-se um neutralizante, o mais comum é o peróxido de hidrogênio, que irá reagir com os prótons H^+ que antes estabilizavam os enxofres, formando moléculas de água. Em seguida, os enxofres voltam a ligar-se entre si refazendo as pontes dissulfeto e reestruturando o cabelo de acordo com o novo formato fornecido (figura 1) [7].

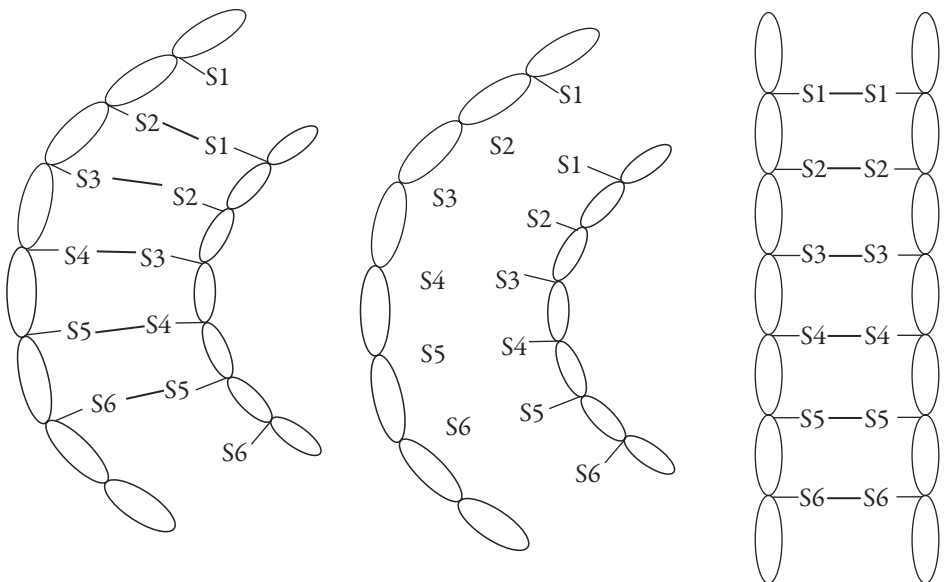


Figura 1. Esquema geral de alisamento químico [8].

O tioglicolato de amônio (figura 2), que é a associação do ácido tioglicólico com o hidróxido de amônio, é bastante efetivo no processo de alisamento capilar, pois é um agente redutor que possui a capacidade de modificar a estrutura do cabelo desfazendo as ligações dissulfeto da cisteína que se encontram na queratina dos cabelos [9]. Apesar dos resultados desejados serem atingidos, seu uso está associado a possíveis efeitos adversos como irritações na pele, alergia, quebra e queda dos fios de cabelo decorrente do uso. Além dos usuários, os profissionais da área de estética também são afetados, pois ambos se expõem diretamente ao produto [10].

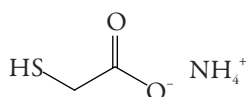


Figura 2. Estrutura química do tioglicolato de amônio

Conforme Wilkinson & Moore (1990) [11], a solução de ácido tioglicólico foi usada primeiramente para ondulação dos cabelos a frio na década de 1940. Somente anos mais tarde sua propriedade alisante passou a ser explorada, sendo que hoje possui diversas aplicações no mercado da cosmetologia, como depilatório corporal, alisante e colorante capilar [12].

É importante tomar os cuidados necessários durante a aplicação do produto no couro cabeludo, pois algumas substâncias químicas para alisamento capilar apresentam efeitos de irritação cutânea. Contudo, mesmo com a precaução em proteger a pele, ainda há relatos frequentes de casos em que indivíduos apresentaram irritações na pele e outras reações adversas [3].

De acordo com a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 3 de 2012, que estabelece as listas de substâncias que os produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes não devem conter, exceto nas condições e com as restrições estabelecidas, os produtos para alisar e ondular os cabelos deverão conter no máximo 8% ou 11% de ácido tioglicólico se forem de uso geral ou profissional, respectivamente. Já o valor de pH desses produtos deve ser entre 7 e 9,5 e a concentração máxima de amônia de 6% [13].

Atualmente, os produtos para alisamento e relaxamento dos cabelos têm demonstrado grande destaque no mercado brasileiro. Além das diversas denominações, trazem propostas de transformações definitivas na estrutura dos cabelos, prometendo excelentes resultados [14]. Considerando a alta demanda do público por esse produto, é de suma importância realização de testes de controle de qualidade, pois a garantia de que os

níveis dos seus componentes estão em conformidade com os critérios da ANVISA proporciona segurança aos usuários e aos profissionais que os utilizam.

Sendo assim, o objetivo deste trabalho foi avaliar a qualidade dos cremes alisantes contendo tioglicolato de amônio disponíveis no comércio varejista do município de Campo Grande – MS. Para isso, foram realizados o teste de doseamento do ácido tioglicólico e da amônia, determinação do pH, a análise do rótulo e das características organolépticas dos produtos.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram utilizadas dez amostras de cremes alisantes capilares contendo tioglicolato de amônio de diferentes marcas e preços, adquiridas aleatoriamente no mercado varejista do município de Campo Grande – MS. Dentre essas dez amostras, oito (A1, A2, A3, A4, A5, A6, A7 e A8) eram classificadas como de uso geral e duas (P1 e P2) como de uso profissional.

Os equipamentos utilizados foram: medidor de pH de bancada modelo UB-10 (Denver Instrument*), agitador mecânico modelo TE-148 (Tecnal), balança analítica (Gehaka*), estereomicroscópio (BEL equipamentos LTDA*).

Os ensaios analíticos empregados na avaliação da qualidade dos alisantes capilares, realizados de acordo com a RDC nº 3 de 2012 [13] e o Guia de Controle de Qualidade de Produtos Cosméticos [15], encontram-se descritos abaixo:

Análise Organoléptica

Neste teste foi analisada, através do estereomicroscópio, a aparência de cada amostra. Também foi verificado o odor, possibilitando o reconhecimento primário do produto [13].

Análise do rótulo

Foram verificados os rótulos de cada amostra, dando ênfase nos itens relacionados a concentração máxima, limitações, requerimentos, condições de uso e advertências que devem constar no rótulo de acordo com a legislação vigente [13].

Determinação do pH

A leitura foi realizada em triplicata para cada amostra, utilizando medidor de pH de bancada devidamente calibrado com a solução-tampão de pH 4,0 e 7,0. Após as análises, foram calculados as médias aritméticas e os desvios-padrão (DP) [15].

Doseamento de ácido tioglicólico

O teor do ácido tioglicólico foi determinado por titulação iodométrica direta, a qual é baseada na reação de oxidação do ácido tioglicólico pelo iodo em meio ácido. Para cada amostra pesou-se, em triplicata, o equivalente a 11 g do creme. Em seguida, foram adicionados 50 mL de água purificada e a solução resultante foi agitada por 5 minutos em agitador magnético. Logo após, adicionou-se cinco gotas do indicador vermelho de metila, até a obtenção de coloração amarelo claro. Posteriormente, acrescentou-se 10 mL de HCl 0,05M, até a amostra apresentar coloração rosa claro, em seguida adicionou-se 2 mL de suspensão de amido 5% (p/v) recentemente preparada como indicador. Por fim, realizou-se a titulação com solução padronizada de iodo a 0,05M (fator de correção próximo de 1,0). Para o cálculo do teor do ácido tioglicólico, utilizou-se a equação 1, conforme preconizado no Guia de Controle de Qualidade de Produtos Cosméticos [15]:

$$C = \frac{V \times Fc \times 0,921}{m} \quad (\text{Equação 1})$$

Onde:

C = concentração (p/p) de ácido tioglicólico;

V = volume da solução de iodo 0,05M utilizado, em mililitros (mL);

Fc = fator de correção da solução de iodo 0,05M;

m = massa da amostra em gramas (g).

Doseamento de amônia livre

O teor de amônia livre foi determinado baseando-se na reação de neutralização que ocorre entre um ácido forte e uma base fraca, sendo utilizado vermelho de metila como indicador. Foram pesados, em triplicata, o equivalente a 11 g do creme que foram dissolvidos em 100 mL de água purificada e agitados por 10 minutos em agitador magnético. Em seguida, foram acrescentadas três gotas de vermelho de metila como indicador. Por fim, foi realizada a titulação com solução padronizada de ácido sulfúrico 0,5 M (fator de correção= 0,92). A determinação da concentração de amônia livre (NH₃) foi realizada através do método B, descrito no Guia de Controle de Qualidade em Produtos Cosméticos [15], sendo calculada através da equação 2, demonstrada a seguir:

$$C = \frac{V \times Fc \times 1,703}{m} \quad (\text{Equação 2})$$

Onde:

C = concentração (p/p) de amônia (NH₃);

V = volume de ácido sulfúrico 0,5M utilizado na titulação da amostra, em mililitros (mL);

Fc = fator de correção do titulante;

m = massa da amostra em gramas (g).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Características organolépticas

Os resultados obtidos nos ensaios organolépticos das amostras analisadas encontram-se na tabela 1.

A figura 3 traz a análise macroscópica dos cremes alisantes estudados. Conforme observado nessa figura, constatou-se que nove das dez amostras apresentaram-se como cremes homogêneos e com coloração branca característica. Somente a amostra A8 (figura 3) apresentou uma coloração amarelada que pode estar relacionada com a separação de fases ou a quebra da emulsão, sugerindo instabilidade física da formulação e o consequente comprometimento da eficácia do produto [16].

Cremes alisantes são normalmente emulsões do tipo água em óleo (A/O) ou óleo em água (O/A) e, por esse motivo, costumam conter mais de um agente tensoativo (surfactante ou emulsionante) em sua formulação. Esses adjuvantes farmacotécnicos possuem a finalidade de manter a emulsão estável através da formação um filme interfacial ao redor das gotículas da fase dispersa, evitando que elas se aproximem umas das outras, isto é, sofram coalescência [16]. Todas as amostras analisadas continham tensoativos em sua composição, conforme observado na tabela 2.

Tabela 1. Características organolépticas das formulações analisadas.

Amostras	Ensaio				
	Aparência	Cor	Odor	Textura	Aspecto
A1	UB	B	FC	NGA	P
A2	UB	B	MC	NGA	P
A3	UB	B	FC	GA	P/C
A4	UO	B	MC	GA	E/P
A5	UO	B	MC	GA	E/P
A6	UB	B	FC	GA	P
A7	UO	B	FC	GA	P
A8	UB	B/A	MC	GA	P
P1	UO	B	LC/PR	GA	E
P2	UO	B	FC	NGA	P

UB – Úmida brilhosa; UO – Úmida opaca; B – Branco; A – Amarela; FC – Forte característico; MC – Moderado característico; LC – Leve característico; PR – Perfumada; NGA – Não há grumos e arenosidades; GA - Grumos e arenosidades; P – Pegajosa; C – Cremosa; E – Elástica; A1-A8: amostras de uso geral; P1-P2: amostras de uso profissional.

Tabela 2. Descrição dos tensoativos presentes nas amostras de alisantes capilares analisadas.

Amostra	Tensoativo
A1	lauril sulfato de sódio e álcool cetoesterearílico etoxilado (Cetareth 20)
A2	lauril sulfato de sódio e álcool cetoesterearílico etoxilado (Cetareth 20)
A3	álcool cetoesterearílico etoxilado (Cetareth 20)
A4	lauril sulfato de sódio e álcool cetoesterearílico etoxilado (Cetareth 20)
A5	lauril sulfato de sódio e álcool cetoesterearílico etoxilado (Cetareth 20)
A6	<i>Polyquaternium-28</i> , lauril pirrolidona e ceteth-10 fosfato
A7	lauril sulfato de sódio e álcool cetoesterearílico etoxilado (Cetareth 20)
A8	lauril sulfato de sódio, álcool cetoesterearílico etoxilado (Cetareth 20) e cloreto de cetrimônio
P1	cloreto de acrilamida propil-trimônio, álcool cetoesterearílico etoxilado (Cetareth 20) e <i>polyquaternium-37</i>
P2	lauril sulfato de sódio e álcool cetoesterearílico etoxilado

A1-A8: amostras de uso geral; P1-P2: amostras de uso profissional.

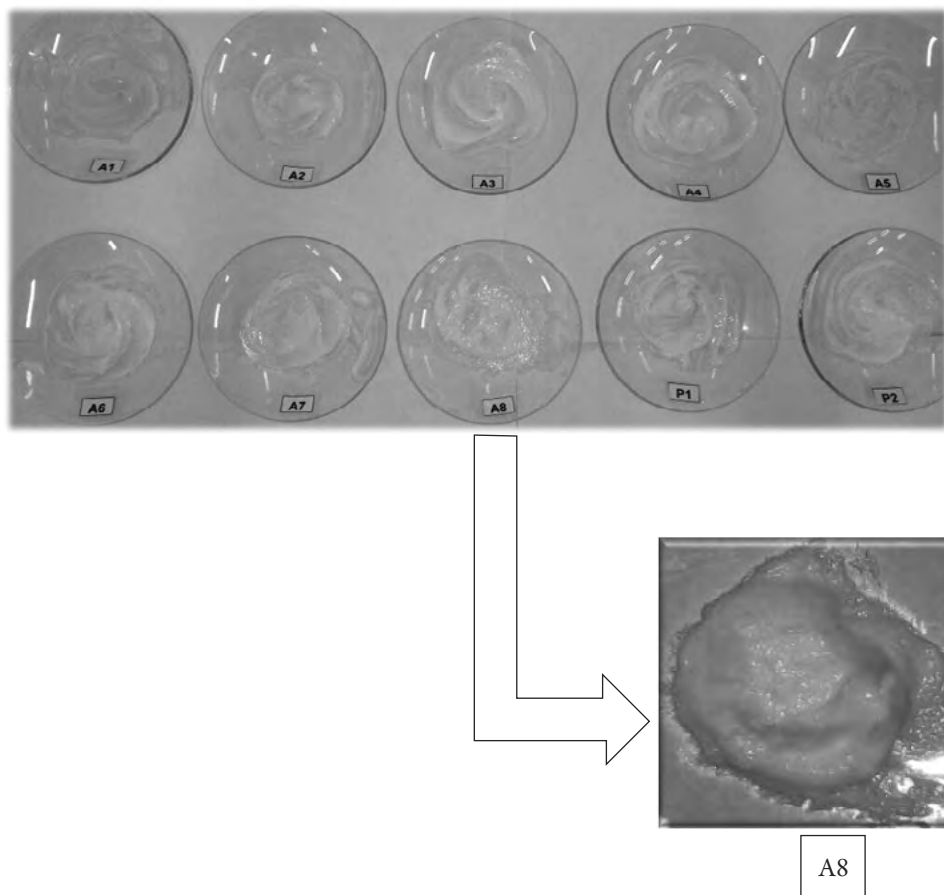


Figura 3. Análise macroscópica dos cremes alisantes, evidenciado a coloração amarelada sugestiva de separação de fases (instabilidade física) da amostra A8.

No entanto, a amostra A8 foi a única que apresentou a seguinte combinação de tensoativos: lauril sulfato de sódio (tensoativo aniônico), álcool cetosteareílico etoxilado (Cetareth 20, tensoativo não iônico) e cloreto de cetrimônio (tensoativo catiônico). Dessa forma, a instabilidade dessa emulsão pode ser atribuída a uma provável incompatibilidade entre esses tensoativos, uma vez que a adição de um agente tensoativo catiônico (cloreto de cetrimônio) a uma emulsão estabilizada com um tensoativo aniônico (lauril sulfato de sódio) pode resultar em quebra [16]. As demais formulações não apresentaram agentes tensoativos de cargas opostas, o que pode justificar a estabilidade dessas emulsões.

Em relação ao odor, as amostras A1, A2, A3, A6, A8 e P2 possuíam um cheiro fortemente característico de amônia, sendo que, a amostra A8 mostrou-se capaz de promover irritação nas mucosas nasais e ardência nos olhos de todos os autores durante os experimentos, sendo necessário o uso de óculos de proteção durante sua análise.

As amostras A4, A5 e A7 apresentavam odor considerado moderado em comparação com as amostras citadas anteriormente. Somente a amostra P1 não apresentou odor característico de amônia, possuindo aroma levemente perfumado de frutas vermelhas conforme indicado pelo fabricante.

No que diz respeito à textura das amostras, observadas macroscopicamente, somente as amostras A3, A4, A5, A6, A7, A8 e P1 apresentaram grumos e arenosidades, e as amostras P1 e P2 possuíam também formação de bolhas de ar.

A avaliação das características organolépticas de uma formulação cosmética é imprescindível, pois geralmente, os aspectos como a textura, o odor e a coloração do produto são examinados antes da sua compra, sendo estes parâmetros importantes do ponto de vista comercial, uma vez que o consumidor pode ser atraído por essas características [17].

Portanto, os ensaios organolépticos realizados permitiram avaliar a integridade física das amostras em estudo e verificar alterações como separação de fase, precipitação e alteração de cor, permitindo a avaliação preliminar da qualidade do produto.

Análise do rótulo

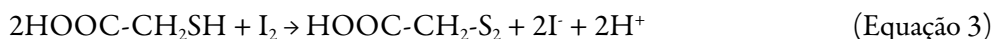
A análise de rótulo foi realizada em todas as dez amostras de cremes alisantes. De acordo com a RDC nº 3 de 2012, é obrigatório conter nos cremes alisantes o aviso de que o produto possui amônia se este apresentar um teor acima de 2% [13]. Sendo assim, em desacordo com tal legislação, a amostra A2, apesar de conter 2,62% de amônia, não apresentava em seu rótulo a informação “contém amônia”. Além disso, dentre todas as amostras, A5 chamou mais atenção por estar com o prazo de validade expirado, uma vez que os produtos foram adquiridos em março de 2017 e em seu rótulo apresentava prazo de validade de outubro de 2016. Os produtos fora do prazo de validade são mais favoráveis a causar reações adversas ao consumidor, além de possivelmente serem inefcazes em sua ação devido fatores relacionados à estabilidade dos componentes que depende do tempo de vida de prateleira da formulação. É válido ainda ressaltar que, apesar de não ser uma exigência legal, as amostras A3, A5, A6, P1 e P2 não incluíam as informações de data de fabricação. Adicionalmente, a amostra A3 também não continha o número do lote do fabricante.

As amostras que contém ácido tioglicólico e seus sais devem constar no rótulo as seguintes advertências: nome dos sais de ácido tioglicólico, informações de uso, manter fora do alcance de crianças e uso profissional, caso seja dessa categoria [13]. Todas as amostras analisadas constavam essas advertências em seus rótulos.

Doseamento do ácido tioglicólico, amônia e determinação do pH

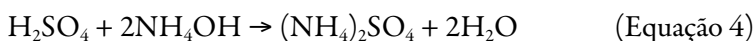
O doseamento do ácido tioglicólico e da amônia foram realizados por métodos titulométricos, sendo o primeiro classificado como titulação iodométrica direta e o segundo como titulação de neutralização.

A titulação iodométrica direta foi baseada no emprego de solução padronizada de iodo (I_2) como titulante e fundamenta-se na reação de oxidação do grupo tiol do ácido tioglicólico ($HOOC-CH_2SH$) pelo I_2 em meio ácido, segundo equação 3 descrita abaixo:



Durante a titulação é acrescentado a suspensão de amido, essa por sua vez em contato com água adota uma conformidade molecular de α -hélices de amilose, permitindo assim a complexação com a solução de iodo (I_2), formando um composto de coloração azul [18].

Já na titulação de neutralização houve a reação entre o ácido sulfúrico (H_2SO_4), agente titulante, e o hidróxido de amônio (NH_4OH), resultando na formação do sulfato de amônio ($(NH_4)_2SO_4$) e água (H_2O), conforme demonstrado pela equação 4 descrita abaixo:



Como o hidróxido de amônio é uma base instável e volátil que se decompõe em NH_3 e H_2O , a concentração de hidróxido de amônio nas formulações foi determinada indiretamente através do teor de amônia livre (NH_3).

Os resultados das análises de teor de ácido tioglicólico, amônia livre e pH estão demonstradas na tabela 3.

Tabela 3. Determinação dos teores das substâncias químicas regulamentadas e pH presentes nos alisantes.

Amostras	Ácido tioglicólico (% p/p) ± DPR	Amônia livre (% p/p) ± DPR	pH ± DP
A1	7,17 ± 0,9	1,78 ± 0,22	10,78 ± 0,85
A2	8,38 ± 0,91	2,62 ± 0,02	10,81 ± 0,18
A3	6,80 ± 1,22	1,78 ± 0,30	11,08 ± 0,13
A4	8,80 ± 0,29	2,68 ± 0,13	10,60 ± 0,07
A5	5,69 ± 0,66	2,02 ± 0,04	10,84 ± 0,08
A6	6,85 ± 0,20	1,27 ± 0,02	11,30 ± 0,08
A7	5,89 ± 0,23	1,06 ± 0,07	10,96 ± 0,15
A8	9,30 ± 0,77	1,40 ± 0,8	11,12 ± 0,17
P1	8,20 ± 0,83	0,81 ± 0,13	11,11 ± 0,05
P2	7,67 ± 0,86	2,04 ± 1,44	10,58 ± 0,19

Média de três determinações ± desvio padrão relativo (DPR) ou desvio padrão (DP); A1-A8: amostras de uso geral; P1-P2: amostras de uso profissional.

No que diz respeito à quantificação de ácido tioglicólico, nota-se que cinco das amostras classificadas como de uso geral, isto é, as amostras A1, A3, A5, A6 e A7 estão de acordo com o especificado na Resolução nº 3 de 2012 [13]. Contudo, as demais amostras dessa categoria (A2, A4 e A8) estão em desacordo com a legislação vigente, pois excederam o limite permitido de 8% de ácido tioglicólico. Já as amostras de uso profissional (P1 e P2) foram aprovadas nesse ensaio, pois apresentaram o teor de ácido tioglicólico dentro do limite estabelecido de 11% [13].

Enfatizamos que os produtos reprovados foram adquiridos no mercado varejista, ou seja, estavam à disposição dos consumidores, podendo ser adquiridos e utilizados sem qualquer impedimento ou desconfiança. Sendo assim, torna-se preocupante a segurança dos consumidores, uma vez que quantidades elevadas de ácido tioglicólico podem ocasionar sérios danos à saúde, como efeitos adversos variados que vão desde casos caspa a coceiras, enfraquecimento e quebra dos fios, queimaduras que geram cicatrizes no couro cabeludo, mudança na cor e perda de cabelo [19]. Em concordância com o mencionado, Bárbara & Miyamaru (2008) [20] advertem que os alisantes capilares podem ser nocivos ao consumidor mesmo se utilizados de forma adequada, isso quando apresentam concentrações de ativos acima do limite máximo permitido. Em relação ao teor de amônia livre, todas as amostras (de uso geral e profissional) foram

aprovadas, pois estavam dentro do limite máximo de 6% p/p estabelecido na RDC nº 3 de 2012 [13].

A concentração de amônia está intimamente relacionada ao pH da formulação. No entanto, apesar da concentração de amônia em todas as amostras analisadas estar dentro do limite permitido, os valores de pH das dez formulações de alisantes capilares encontram-se fora da faixa permitida que é de 7,0 a 9,5, apresentando valores de pH superiores a 10 [13]. Isso pode ser atribuído à presença de outras substâncias alcanilantes que podem ser sidas intencionalmente adicionadas nas formulações como adulterantes para aumentarem o poder de alisamento dos produtos.

Apesar de ser um ensaio de qualidade relativamente simples e rápido, a determinação do pH de cremes alisantes é de suma importância, pois o aparecimento de feridas, queimaduras e irritação couro cabeludo são algumas das reações adversas que podem ser provocadas por alisantes com pH fora do aprovado pela legislação [21]. Além disso, o pH extremamente alcalino pode acarretar a quebra e ressecamento demasiado dos fios [3,17]. Em concordância com o encontrado neste trabalho, Souza e colaboradores [22] também relataram desvios de qualidade em cremes alisantes contendo tioglicolato de amônio. Segundo esses autores, 40% das amostras apresentaram pH acima do limite permitido. No entanto, tais autores não discutiram as possíveis causas para essa alteração, bem como não avaliaram as características organolépticas e a conformidade dos rótulos e, principalmente, não apresentaram o ponto de vista químico-farmacêutico envolvido nas reações titulométricas empregadas para a determinação do teor de ácido tioglicólico e amônia livre presente nos cremes alisantes.

Sendo assim, diante dos resultados obtidos e considerando o fato de que os cremes alisantes contendo tioglicolato de amônio são os mais utilizados no Brasil [23] e que, de acordo com Draelos (2000) [3], representam a quinta causa de dermatite alérgica nos Estados Unidos, é imprescindível a realização de testes de controle de qualidade durante o preparo da formulação e uma fiscalização dos mesmo na fase de comercialização, uma vez que são produtos de baixo custo vendidos em diversos estabelecimentos (farmácias, drogarias, lojas de cosméticos, mercados, etc.), não só para os profissionais, como também para a população leiga que, em geral, os utilizam de maneira indiscriminada sem a devida orientação de um profissional qualificado.

CONCLUSÃO

Todas as amostras de cremes alisantes analisadas foram reprovadas nos ensaios de determinação de pH e três das oito amostras classificadas como de uso geral apresentaram teor de ácido tioglicólico acima do limite permitido, ficando evidente a importância

de um rigoroso controle de qualidade dessas formulações, uma vez que tais desvios de qualidade podem comprometer não só a eficácia do produto, mas a segurança de quem o utiliza.

Portanto, os dados apresentados neste estudo servem como alerta para as indústrias cosméticas e órgãos fiscalizadores, de que um sistema amplo de cosmetovigilância poderia contribuir com a garantia da qualidade final dos produtos cosméticos, tendo em vista, não só a segurança do consumidor, mas também dos profissionais da área.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram que não há conflito de interesses.

REFERÊNCIAS

1. Brasil, Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Cartilha sobre alisantes: Orientações quanto ao uso correto, cuidados e precauções necessárias, Informações Gerais mais relevantes, Brasília: Anvisa/MS, 2007.
2. Brasil, Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) nº 211 de 14 de julho de 2005.
3. Z.D. Draelos, “Cosméticos em dermatologia”, Revinter, São Paulo, 2000, vol. 2, p. 329.
4. G. Peyrefitte, M. Chivot, M.M. Martini, “Estética-cosmética: cosmetologia, biologia geral, biologia da pele”, Organização Andrei, São Paulo, 1998, p. 507.
5. R.D. Azulay, “Dermatologia”, Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 2008, vol. 5, p. 1156.
6. A.L. Gomes, “O uso da tecnologia cosmética no trabalho do profissional cabeleireiro”, Senac, São Paulo, 2006, p. 128.
7. T.C.S. Dias, “Análise da ação condicionadora de substâncias cosméticas adicionadas em alisante capilar à base de tioglicolato de amônio”, tese de doutorado, Universidade de São Paulo, 2004, pp. 33-43.

8. P.V.A. Colenci, “Efeito de uma formulação contendo o biopolímero quitosana sobre a fibra capilar caucasiana”, dissertação de mestrado, Universidade de São Paulo, 2007, pp. 28-36.
9. R.C.O. Köhler, “A química da estética capilar como temática no ensino de química e na capacitação dos profissionais da beleza”, tese de doutorado, Universidade Federal de Santa Maria, 2011, pp. 50-52.
10. D. Petry, “Tioglicolato de Amônio: avaliação *in vitro* de liberação, atividade antioxidante e geração de resíduos”, dissertação de mestrado, Unidade Integrada Vale do Taquari de Ensino Superior, 2013, pp. 48-49.
11. J.B. Wilkinson, R.J. Moore, “Cosmetologia de Harry”, Díaz de Santos, Madrid, 1990, p. 1062.
12. C.L. Burnett, W.F. Bergfeld, D.V. Belsito, C.D. Klaassen, J.G. Jr. Marks, R.C. Shank, *et al.*, Final amended report on the safety assessment of ammonium thioglycolate, butyl thioglycolate, calcium thioglycolate, ethanolamine thioglycolate, ethyl thioglycolate, glyceryl thioglycolate, isooctyl thioglycolate, isopropyl thioglycolate, magnesium thioglycolate, methyl thioglycolate, potassium thioglycolate, sodium thioglycolate, and thioglycolic acid, *Int. J. Toxicol.*, **28**, 68-133 (2009).
13. Brasil, Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) nº 3, de 18 de janeiro de 2012.
14. A.E.M. Varela, “Um estudo sobre os principais ativos dos produtos para alisamento e relaxamento de cabelos oferecidos atualmente no mercado brasileiro”, monografia, Universidade do Vale do Itajaí, 2007, pp. 3-16.
15. Brasil, Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Guia de controle de qualidade de produtos cosméticos, 2 ed. revista – Brasília: Anvisa, 2008, 120 p.
16. M. Aulton, “Delineamento de formas farmacêuticas”, Artmed Editora, São Paulo, 2016, vol. 4, pp. 418-446.
17. V.M. Abreu, M.G.B. Azevedo, J.S.A. Falcão, Cosmetovigilância em alisantes capilares: Determinação do teor de formaldeído por espectrofotometria e avaliação do rótulo, *J. Basic Appl. Pharm. Sci.*, **36**, 51-58 (2015).
18. A.S. Claudinéia, “Avaliação comparativa de características estruturais do amido e enzimas relacionadas à sua degradação em cultivares de banana com padrão

distinto do modelo representado pelo cultivar nanicão”, tese de doutorado, Universidade de São Paulo, 2009, p. 10.

19. O.A. Olasode, Chemical hair relaxation and adverse outcomes among Negroid woman in South West Nigeria, *J. Pak. Assoc. Dermatol.*, **19**, 203-207 (2009).
20. M.C.S. Bárbara, L.L. Miyamaru, Resultado das análises de alisantes capilares, *Bol. Epidemiol. Paul.*, **5**, 9-12 (2008).
21. S. Corazza, Cabelo Afro-étnico alisamento & relaxamento, *Beleza inteligente*, **2**, 10 (2006).
22. A.M.F. Souza, D.P. Santana, J.A. Silva, Z.N. Lima, Avaliação da qualidade de alisantes capilares: determinação da segurança quanto à análise de ingredientes ativos e contaminantes microbiológicos, *Rev. Bras. Farm.*, **93**, 331-336 (2012).
23. L.S. Abraham, A.M. Moreira, L.H.M. Moura, M.F.R.G. Dia, Tratamentos estéticos e cuidados dos cabelos: uma visão médica, *Surg. Cosm. Dermatol.*, **4**, 178-185 (2009).

COMO CITAR ESTE ARTIGO

24. R.A. Sversut, A.D. Ferreira, E.L. Moreira de Toledo, L. Prates-Céspedes, N. Mohamad-Kassab, J. Cabral-Vieira, Avaliação da qualidade de alisantes capilares contendo tioglicolato de amônio, *Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm.*, **46**(3), 303-318 (2017).

El mecanismo de la electrooxidación de procarbacin y su descripción matemática

Volodymyr V. Tkach^{*1,2}, Yana G. Ivanushko¹, Iryna L. Kukov's'ka¹, Sílvio C. de Oliveira², Reza Ojani³, Olga Yelenich¹, Petró I. Yagodynets^{*1}

¹ Universidad Nacional de Chernivtsi, 58012, Calle de Kotsyubyn's'ky, 2, Ucrania.

Correo electrónico: nightwatcher2401@gmail.com

² Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Av. Sen. Felinto. Müller, 1555, C/P. 549, 79074-460, Campo Grande, MS, Brazil.

³ Universidad de Mazandarán, 3er km. Ruta de Fuerzas Aéreas, 47416-95447, Babolsar, República Islámica de Irán.

Recibido para evaluación: 21 de septiembre de 2016.

Aceptado para publicación: 29 de septiembre de 2017.

RESUMEN

Al proceso de la electrooxidación de procarbacin fue atribuido el mecanismo, incluyendo dos etapas electroquímicas y las dos químicas. También, ha sido desarrollado y analizado un modelo matemático, capaz de describir el comportamiento del sistema. Por su intermedio, se dio la posibilidad de comparar el comportamiento de este sistema con el de los semejantes y análogos, como con el sistema de la electrosíntesis de monómeros.

Palabras clave: procarbacin, electrooxidación, modelo matemático, análisis de bifurcaciones, teoría de estabilidad lineal.

SUMMARY

The procarbazine electrooxidation mechanism and its mathematical description

A mechanism, including two electrochemical and two chemical stages, has been attributed to the procarbazine electrooxidation. Also, a mathematical model, capable to describe the system's behavior, has been developed. My its means, it was possible to compare the behavior of this system with that of the monomers' electrosynthesis.

Key words: Procarbazine, electrooxidation, mathematical model, bifurcation analysis, linear stability theory.

INTRODUCCIÓN

Procarbacin, o sea, el hidrocloreuro de N-isopropilo- α -(2-metilhidracino)-p-toluamida (IUPAC: N-isopropil-4-[(2-metilhidrazino)metil] benzamida, CAS: 671-16-9) es uno de los agentes de quimioterapia usados en el tratamiento de varias formas de cáncer [1-3].

El mecanismo exacto de su acción anticancerígena aún no ha sido descubierto, pero ya hay evidencias de que muchos compuestos presentes en el organismo humano, como enzimas y complejos de metales de transición, pueden llevar a la procarbacin a su transformación en compuestos tóxicos, como aldehídos, hidracinas y radicales libres que pueden conducir a los problemas de hígado, renales y hasta a la modificación del ADN [4-8]. En este orden de ideas, el desarrollo de un método, capaz de detectar, de manera rápida, precisa y exacta, la concentración de procarbacin en el cuerpo, sea por una metodología *in vivo* o *in vitro*, es, sin duda, una tarea actual [9].

Los métodos electroquímicos, hoy en día, han obtenido su popularidad en el análisis farmacéutico y toxicológico, no solo de fármacos, sino también de otras sustancias biológicamente activas (empleando, en muchos casos, electrodos químicamente modificados), por poseer una rapidez, precisión, sensibilidad y exactitud excelentes [10-14]. Sin embargo, hay varios problemas enfrentados por el desarrollo de tales metodologías, como los siguientes:

- alto potencial de oxidación de algunos fármacos, como la gabapentina [10], requiriendo la aplicación de sobrevoltajes altos, o modificación de electrodos por sustancias exóticas, inestables o difíciles de obtener [11];
- aparición de inestabilidades electroquímicas, como oscilaciones en corriente y potencial, características para la electrooxidación de pequeñas moléculas orgánicas e hidrógeno [15-18] (incluyendo la electropolimerización de compuestos heterocíclicos;

- desconocimiento del mecanismo más probable de oxidación electroquímica de cierto compuesto en ciertas condiciones (que puede correr para una sustancia de forma diferente en varias condiciones, por ejemplo, para compuestos indólicos [19]), como el caso de procarbacin, de cuyo comportamiento electroquímico todavía hay pocos relatos [9].

La interpretación mecanística empírica y fenomenológica del sistema, aunque se esté basando en argumentos lógicos de datos experimentales, carece de un fundamento rígido teórico, que solo se ofrece mediante el desarrollo y análisis de un modelo matemático, capaz de describir adecuadamente el comportamiento del sistema.

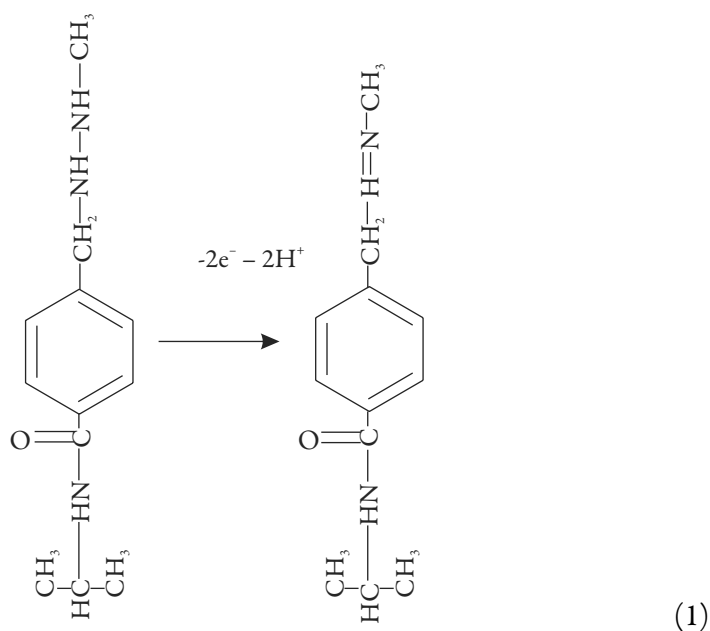
Otro beneficio, ofertado por este modelaje, es la posibilidad de comparar, mediante el cotejo de modelos respectivos, el comportamiento del sistema con los semejantes sin ensayos experimentales. El modelaje y el análisis del modelo también pueden usarse como una herramienta de previsión, analizando el comportamiento de sistemas que aún no se han investigado experimentalmente.

Así, este trabajo tiene como objetivo general el ahondamiento teórico de la investigación mecanística del proceso de la electrooxidación de procarbacin. Su realización requiere el alcance de los siguientes objetivos específicos:

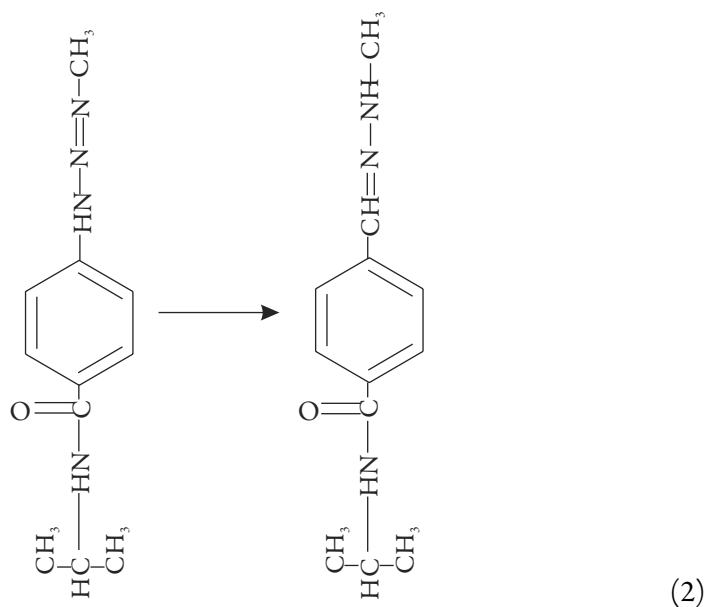
- el desarrollo y la exposición del modelo matemático, correspondiente al mecanismo propuesto de la electrooxidación del fármaco;
- el análisis de estabilidad de estado estacionario en el sistema, mediante la teoría de estabilidad lineal y de bifurcaciones;
- comparación y superposición teórica del comportamiento de este sistema con el de los semejantes [20, 21].

EL SISTEMA Y SU MODELO

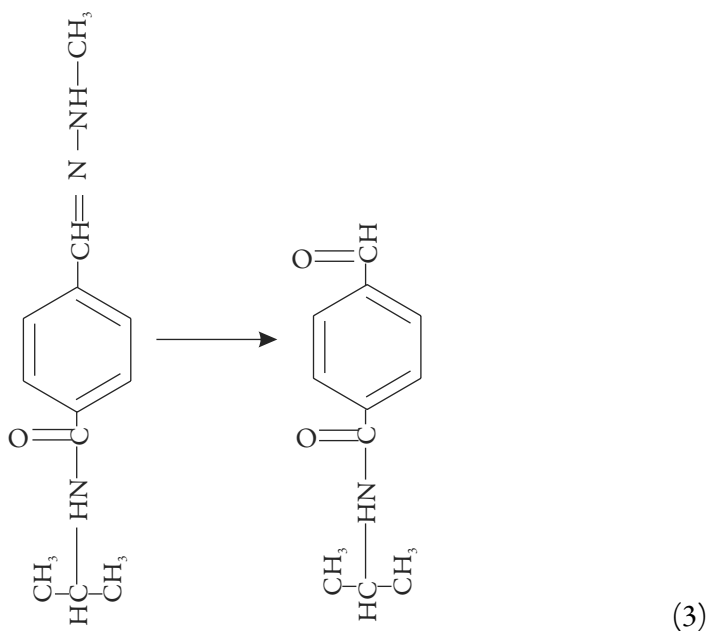
Según las observaciones experimentales [9], para la electrooxidación del fármaco, puede ser postulado el mecanismo de cuatro etapas como se menciona a continuación. En la primera etapa, el fármaco adsorbido en la superficie del ánodo es oxidado hasta su correspondiente diazocompuesto, según:



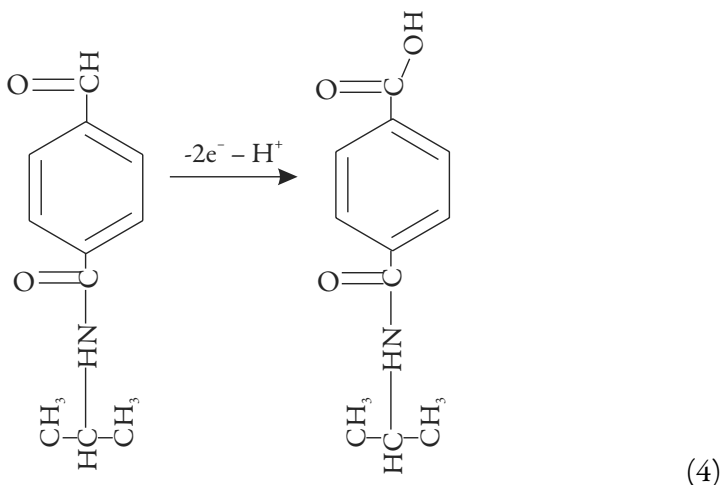
Este compuesto después se isomeriza, formando la base de Schiff, o sea, el compuesto azometínico, conforme:



Por contener un enlace azometínico, fácilmente polarizado, la base de Schiff se hidroliza en medio acuoso, formando el aldehído correspondiente:



Este a su vez, sufre la oxidación sucesiva hasta su ácido carbónico (o su sal, en presencia del catión del electrólito de soporte):



El aldehído y el ácido pueden ser usados para la obtención de polímeros conductores conjugados, colorantes (usando la condensación con los derivados α - y γ -metílicos [o metilénicos] de compuestos heterocíclicos con nitrógeno piridínico) u otras sustancias con aplicación semejante.

Como se trata de un proceso completamente superficial, o mejor, superficial con la participación del medio de reacción, que emplea cuatro etapas, matemáticamente será capaz de describirse (suponiendo que, al comienzo del proceso, el fármaco cubra el ánodo entero) con tres variables:

θ_1 – el grado de recubrimiento del ánodo por el diazocompuesto;

θ_2 – el grado de recubrimiento del ánodo por la base de Schiff;

θ_3 – el grado de recubrimiento del ánodo por el aldehído.

El *diazocompuesto* se forma durante la oxidación del azocompuesto y después se isomeriza, formando la base de Schiff. Puesto así, la ecuación de balance de su concentración superficial será descrita conforme:

$$\frac{d\theta_1}{dt} = \frac{1}{G}(r_1 - r_2) \quad (5)$$

en que r_1 y r_2 son velocidades de las reacciones (1) y (2) y G , la concentración máxima superficial de diazocompuesto en la superficie anódica.

La *base de Schiff* se obtiene cuando se isomeriza el diazocompuesto. Esta base después se hidroliza y, así siendo, su ecuación de balance será descrita como:

$$\frac{d\theta_2}{dt} = \frac{1}{H}(r_2 - r_3) \quad (6)$$

en que H es la concentración máxima superficial de la base de Schiff en el ánodo y r_3 , la velocidad de la hidrólisis.

El *aldehído* se obtiene mediante la reacción (3) y se oxida hasta el ácido correspondiente, por medio de la reacción (4). En este orden de ideas, la ecuación de balance del aldehído se describirá como:

$$\frac{d\theta_3}{dt} = \frac{1}{J}(r_3 - r_4) \quad (7)$$

siendo J la concentración máxima superficial del aldehído y r_4 , la velocidad de la reacción (4).

Las velocidades de las respectivas reacciones se pueden calcular como:

$$r_1 = k_1 (1 - \theta_1 - \theta_2 - \theta_3) \exp\left(\frac{2F\varphi_0}{RT}\right) \quad (8)$$

$$r_2 = k_2 \theta_1 \quad (9)$$

$$r_3 = k_3 \theta_2 \quad (10)$$

$$r_4 = k_4 \theta_3 \exp\left(\frac{2F\varphi_0}{RT}\right) \quad (11)$$

Como se puede ver, se trata de un proceso de naturaleza completamente superficial, donde las ecuaciones correspondientes se asemejan a las referentes a procesos superficiales en [20, 21]. Los trazos comunes y las diferencias entre los procesos mencionados se discuten a continuación.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Con el fin de investigar la electrooxidación de procarbacin desde el punto de vista de la búsqueda del mecanismo más probable, analizamos el conjunto de ecuaciones (5-7), teniendo en cuenta las relaciones algebraicas (8-11) mediante la teoría de estabilidad lineal. La matriz funcional de Jacobi, cuyos elementos se calculan para el estado estacionario, se ve como:

$$\begin{pmatrix} g_{11} & g_{12} & g_{13} \\ g_{21} & g_{22} & g_{23} \\ g_{31} & g_{32} & g_{33} \end{pmatrix} \quad (12)$$

en que:

$$g_{11} = \frac{1}{G} \left(-k_1 \exp\left(\frac{2F\varphi_0}{RT}\right) + jk_1 (1 - \theta_1 - \theta_2 - \theta_3) \exp\left(\frac{2F\varphi_0}{RT}\right) - k_2 \right) \quad (13)$$

$$g_{12} = \frac{1}{G} \left(-k_1 \exp\left(\frac{2F\varphi_0}{RT}\right) + lk_1 (1 - \theta_1 - \theta_2 - \theta_3) \exp\left(\frac{2F\varphi_0}{RT}\right) \right) \quad (14)$$

$$g_{13} = \frac{1}{G} \left(-k_1 \exp\left(\frac{2F\varphi_0}{RT}\right) + mk_1(1-\theta_1-\theta_2-\theta_3) \exp\left(\frac{2F\varphi_0}{RT}\right) \right) \quad (15)$$

$$g_{21} = \frac{1}{H} (k_2) \quad (16)$$

$$g_{22} = \frac{1}{H} (-k_3) \quad (17)$$

$$g_{23} = 0 \quad (18)$$

$$g_{31} = \frac{1}{J} \left(-jk_4\theta_3 \exp\left(\frac{2F\varphi_0}{RT}\right) \right) \quad (19)$$

$$g_{32} = \frac{1}{J} \left(k_3 - lk_4\theta_3 \exp\left(\frac{2F\varphi_0}{RT}\right) \right) \quad (20)$$

$$g_{33} = \frac{1}{J} \left(-k_4 \exp\left(\frac{2F\varphi_0}{RT}\right) - mk_4\theta_3 \exp\left(\frac{2F\varphi_0}{RT}\right) \right) \quad (21)$$

Siendo j , l y m los parámetros que describen la dependencia de las capacitancias y estructuras de la doble capa eléctrica (DCE) y las concentraciones superficiales de las sustancias.

Una simple observación de los elementos del jacobiano da posibilidad de ver que el comportamiento oscilatorio en este caso es posible, porque se satisface la condición de la bifurcación de Hopf, que requiere la presencia de elementos positivos en la diagonal principal de la matriz del jacobiano. Los elementos $jk_1(1-\theta_1-\theta_2-\theta_3) \exp\left(\frac{2F\varphi_0}{RT}\right)$ y $-mk_4\theta_3 \exp\left(\frac{2F\varphi_0}{RT}\right)$ tienen valores positivos, cuando en la doble capa eléctrica (DCE) aparecen influencias que promueven la formación del hidrazocompuesto y del ácido en la superficie. Este factor es común para tales sistemas y también puede ser causa del comportamiento oscilatorio en [20, 21]. Ya la frecuencia y la amplitud de oscilaciones van a depender del medio de la síntesis.

Para investigar la *estabilidad de estado estacionario*, se utiliza el criterio Routh-Hurwitz. Para simplificar los cálculos, evitando la aparición de grandes expresiones, podremos introducir nuevas variables, de modo que el determinante de la matriz se describe como:

$$\frac{1}{GHJ} \begin{vmatrix} -\kappa_1 - k_2 & -\Pi & -\Phi \\ k_2 & k_3 & 0 \\ -K & k_3 - \Theta & -P \end{vmatrix} \quad (22)$$

Abriendo los paréntesis y teniendo en cuenta la condición de estabilidad $\text{Det } J < 0$, que se obtiene del criterio de Routh-Hurwitz, podemos obtener la condición en la forma:

$$-\Phi(k_2 k_3 - k_2 \Theta - K k_3) - P(\kappa_1 k_3 + k_2 k_3 + \Pi k_2) < 0 \quad (23)$$

Como las constantes de reacciones pueden tener únicamente positivas, se puede concluir que la inecuación (23) se satisfará en el caso de la positividad de los parámetros de la influencia de las reacciones electroquímicas a la DCE Φ , κ_1 , Π , Θ y K , lo que hará dislocar la expresión al lado izquierdo de la inecuación a la región de parámetros más negativos, es decir, para más lejos del cero. Todos los parámetros mencionados tienden a tener valores positivos (simultáneamente), siendo ausentes o frágiles las influencias del proceso electroquímico a la DCE.

Tal factor es característico para sistemas de este tipo [20, 21]. Sin embargo, al contrario de lo que se observa en los trabajos mencionados, las velocidades de los procesos son prácticamente iguales. Tal situación se mantiene, cuando la concentración superficial de procarbacin es mantenida establemente alta (y el modelo describe el caso del electrodo, completamente relleno, en el inicio del proceso, por el fármaco). El único medio de la llegada de moléculas del fármaco a la superficie es su adsorción en el electrodo. Así, se puede concluir que el proceso será controlado por ella, lo que está de acuerdo con las observaciones experimentales [9].

En el caso de la igualdad de influencias estabilizadoras de estado estacionario a las desestabilizadoras, ocurre la *inestabilidad monotónica*, cuya aparición tiene la condición de $\text{Det } J = 0$, o para el caso de este sistema:

$$-\Phi(k_2 k_3 - k_2 \Theta - K k_3) - P(\kappa_1 k_3 + k_2 k_3 + \Pi k_2) = 0 \quad (24)$$

La *disolución del producto final* puede ocurrir cuando en la solución hay sustancias químicas, cuya presencia aumenta la disolución del ácido (4) en el agua. Para este caso, el modelo se modifica y la expresión de la velocidad de la oxidación del aldehído se describirá como:

$$r_4 = k_4 \theta_3 \exp\left(\frac{2F\varphi_0}{RT}\right) \exp(-a\theta_3) \quad (11')$$

En el que la variable a describe la interacción entre partículas adsorbidas de aldehído.

En este caso, existe otro factor del comportamiento oscilatorio, que es la atracción de partículas adsorbidas. Este factor también es causa del comportamiento oscilatorio en sistemas de electropolimerización de compuestos heterocíclicos y de electrosíntesis de monómeros [21].

La estabilidad del estado estacionario en este caso será regulada también por la disolución del ácido.

En este sistema no hay *etapas autocatalíticas*, pero, en el caso de su aparición, se modificará el modelo. La autocatálisis también será responsable por el comportamiento oscilatorio, lo que ocurre en [20, 21].

CONCLUSIONES

En términos generales, el modelo matemático confirma el mecanismo, postulado experimentalmente:

- La estabilidad de estado estacionario es garantizada por la ausencia de influencias fuertes de los procesos electroquímicos a la doble capa eléctrica. La reacción es controlada por la adsorción del fármaco.
- La inestabilidad oscilatoria, en este caso, es posible, siendo causada por las fuertes influencias de los procesos electroquímicos a la doble capa eléctrica. Ya la amplitud y la frecuencia de las oscilaciones dependerán del medio de la síntesis. Así, se puede confirmar la presencia de estructuras disipativas temporales, cuya existencia se mantiene por la adsorción del fármaco y la formación del ácido como producto final.
- La inestabilidad monotónica también es posible, en el caso de igualdad entre influencias estabilizadoras e inestabilizadoras en la DCE.
- En el caso de la disolución del producto final, que, en este caso es el ácido, el comportamiento oscilatorio es más probable, siendo también causado por la atracción de partículas adsorbidas. La estabilidad de estado estacionario será controlada también por la repulsión de estas partículas.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores no declaran conflicto de intereses.

REFERENCIAS

1. <http://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/cancers-in-general/treatment/cancer-drugs/procarbazine>, consultado el 15 de noviembre de 2015.
2. D.A. Shiba, R.J. Weinkam, The *in vivo* cytotoxic activity of procarbazine and procarbazine metabolites against L1210 ascites leukemia cells in CDF1 mice and the effects of pretreatment with procarbazine, phenobarbital, diphenylhydantoin, and methylprednisolone upon *in vivo* procarbazine activity, *Cancer Chemoter. Pharmacol.*, **11**, 124-129 (1983).
3. H.B. Newton, "Handbook of brain tumor chemotherapy", Elsevier, London, 2006.
4. L.M. de Angelis, J.B. Posner, Nonmetastatic complications, En: "Holland-frei cancer medicine", 6th ed., editado por D.W. Kufe, R.E. Pollock, R.R. Weichselbaum *et al.*, BC Dekker, Hamilton (ON), 2003.
5. J.K. Aronson, "Meyler's side effects of drugs in cancer and immunology", Elsevier, London, 2010.
6. V. Guillem-Porta, "Tumores cerebrales primarios y metastáticos", Editorial Arán, Madrid, 2008.
7. J.P. McCue, J.H. Kennery, Oxidation of procarbazine in the presence of Ti(IV), *J. Bioinorg. Chem.*, **7**, 5-21 (1977).
8. R.J. Flanagan, D. Perret, R. Whelpton, "Electrochemical detection in HPLC: Analysis of drugs and poisons", The Royal Society of Chemistry, London, 2005.
9. S.C.B. Oliveira, C.H.S. Mendes, F.F.S. Filho *et al.*, Electrochemical oxidation mechanism of procarbazine at glassy carbon electrode, *J. Electroanal. Chem.*, **746**, 51-56 (2015).
10. R. Ojani, J. Raoof, A. Ahmady, S.R. Hosseini, Highly improved methanol oxidation onto carbon paste electrode modified by nickel particles dispersed into poly (2,5-dimethylaniline) film, *Casp. J. Chem.*, **2**, 45-57 (2013).
11. J. Raoof, R. Ojani, S.R. Hosseini, An electrochemical investigation of methanol oxidation on nickel hydroxide nanoparticles, *South Afr. J. Chem.*, **66**, 47-53 (2013).

12. R. Ojani, J.B. Raoof, S.R. Hosseini, Electrocatalytic oxidation of methanol on carbon paste electrode modified by nickel ions dispersed into poly (1,5-diaminonaphthalene) film, *Electrochim. Acta*, **53**, 2402-2407 (2008).
13. H. Shu, "Applications of poly(3-hexylthiophene) thin film as a hydrazine-sensitive chemoresistor", M. Sc. thesis, Alburn, Alabama, 2006.
14. J.P. Tosar-Rovira, "Estudio de la inmovilización de oligonucleótidos a electrodos modificados de oro: polipirrol, y detección electroquímica de secuencias complementarias", Tes. Lic. Bioquím., Universidad de la República, Montevideo, 2008.
15. L. Hudson, M.R. Bassett, Oscillatory electrodisolution of metals, *Rev. Chem. Eng.*, **7**, 108 (1991).
16. M. Pagitsas, D. Sazou, The improved Franck-Fitz Hugh model for the electrodisolution of iron in sulphuric acid solutions: Linear stability and bifurcation analysis. Derivation of the kinetic equations for the forced Franck-Fitz Hugh model, *Electrochim. Acta*, **36**, 1301-1308 (1991).
17. A.J. Pearlstein, J.A. Johnson, Global and conditional stability of the steady and periodic solutions of the Franck-Fitz Hugh model of electrodisolution of Fe in H₂SO₄, *J. Electrochem. Soc.*, **136**, 1290 (1991).
18. I. Das, N.R. Agrawal, S.A. Ansari, S.K. Gupta, Pattern formation and oscillatory electropolymerization of thiophene, *Ind. J. Chem.*, **47**, 1798-1803 (2008).
19. T.A. Enache, A.M. Oliveira-Brett, Pathways of electrochemical oxidation of indolic compounds, *Electroanal.*, **23**, 1337-1344 (2011).
20. V. Tkach, B. Kumara-Swamy, R. Ojani *et al.*, El mecanismo de la oxidación de omeprazol sobre el electrodo de carbono vitroso, modificado por polializarina, y su descripción matemática, *Orbital Elec. J. Chem.*, **7**, 1-7 (2015).
21. V.V. Tkach, V.V. Nechyporuk, P.I. Yagodynets', V.M. Kushnir, Descripción matemática de la electropolimerización de monómeros modificados electroquímicamente, *Afinidad*, **72**, 218-221 (2015).

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

V.V. Tkach, Y.G. Ivanushko, I.L. Kukovs'ka, S.C. de Oliveira, R. Ojani, O. Yelenich, P.I. Yagodynets', El mecanismo de la electrooxidación de procarbacin y su descripción matemática, *Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm.*, **46**(3), 319-330 (2017).

A descrição matemática da eletrooxidação de dopamina, acompanhada por sua eletropolimerização

Volodymyr V. Tkach*^{1,2}, Yana G. Ivanushko¹, Svitlana M. Lukanova¹, Lyudmyla V. Romaniv¹, Sílvio C. de Oliveira², Olena I. Aksimentyeva³, Reza Ojani⁴, Petró I. Yagodynets¹

¹ Universidade Nacional de Chernivtsi, 58012, Rua de Kotsyubyns'ky, 2, Chernivtsi, Ucrânia.

* Correio eletrônico: nightwatcher2401@gmail.com

² Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Av. Sen. Felinto. Müller, 1555, C/P. 549, 79074-460, Campo Grande, MS, Brazil.

³ Universidade Nacional de Lviv, Faculdade de Química, Rua de Cirilo e Metódio, 8 - Lviv, Ucrânia.

⁴ Universidade de Mazandarã, 47416-95447, 30 km. da Rodovia de Forças Aéreas Iranianas, Babolsar, República Islâmica do Irã.

Recebido em: 13 de Outubro de 2016.

Aceito em: 17 de Outubro de 2017.

RESUMO

Um caso interessante da eletrooxidação de dopamina, acompanhada por sua eletropolimerização, em que tanto o monômero, como o polímero condutor resultante podem ser oxidados até à respectiva forma quinônica, foi investigado do ponto de vista teórico. A análise do modelo matemático, correspondente a este sistema, mostrou que o estado estacionário, neste sistema é fácil de manter estável, apesar de a zona topológica, correspondente a esta estabilidade, ser mais estreita. Já as instabilidades oscilatória e monotônica mostraram-se mais prováveis neste caso que em sistemas semelhantes.

Palavras-chave: elétrodos quimicamente modificados, polímeros condutores, dopamina, eletropolimerização, estado estacionário estável.

SUMMARY

The mathematical description for the dopamine electrooxidation, accompanied by its electropolymerization

An interesting case for dopamine electrooxidation, in which either a monomer, or a polymer may be oxidized to the correspondent quinonic form, has been investigated from the theoretical point of view. The analysis of the correspondent mathematical model has shown that in this system the steady-state is easy to maintain stable, despite of the more narrow extension of the topological zone, correspondent to this stability. Yet the oscillatory and monotonic instabilities may be more probable in this cast, than in the similar ones.

Key words: chemically modified electrodes, dopamine, electropolymerization, stable steady-state.

INTRODUÇÃO

A dopamina (3,4-dihidroxi-feniletanamina, CAS: 51-61-6) é um dos neurotransmissores mais importantes no organismo humano e dos mamíferos [1–4]. É uma das catecolaminas naturais que se podem encontrar no organismo. É precursora de epinefrina [5], uma das moléculas neurotransmissoras com importantes efeitos cardiovasculares, hormonais, renais e no sistema nervoso central. A falta de dopamina pode causar doenças, como Parkinson [6]. Pode ser aplicada aquando do tratamento, porém a sua alta concentração também pode causar efeitos no sistema nervoso simpático, acompanhados pelo aumento da pressão arterial e da pulsação e até esquizofrenia [7, 8]. Destarte, a elaboração de um método eficiente, capaz de determinar as suas concentrações mínimas é uma tarefa relevante.

O uso de eléctrodos quimicamente modificados (EQM) é uma das ferramentas modernas, baratas e flexíveis da análise, e uma das suas principais vantagens é a afinidade entre o modificador e o analito. Para compostos hidroquinônicos, sendo um deles a dopamina, foram desenvolvidos vários modificadores de eléctrodos, desde os polímeros condutores e ésteres específicos até bioobjetos, como casca de banana [9–15] e, até, os próprios compostos de natureza quinono-hidroquinônica. No entanto, é preciso admitir que dopamina é um composto eletropolimerizável [16], podendo o polímero ser usado, inclusive como o modificador de eléctrodos, como foi o caso de polializarina

em [17]. Para estimar o impacto da eletropolimerização e das insabilidades, por que este pode acompanhar-se [18–20], no comportamento do sistema, é preciso introduzir um modelo matemático, capaz de descrever adequadamente os seus processos e as reações.

O modelo matemático anterior [21], referente ao comportamento da dopamina durante a sua detecção eletroquímica, não incluía o fator da eletropolimerização, por não ser cabido naquele caso. Sem embargo, este fator deve ser tomado em conta, na hora de analisar o comportamento do sistema do ponto de vista mais geral. Por isso, tem este trabalho como objetivo geral estimar o impacto da influência da eletropolimerização da dopamina no processo da sua eletrooxidação, introduzindo, por sua vez, o elo importante entre os sistemas da detecção eletroquímica de compostos bioativos e os da modificação de eléctrodo por sua eletropolimerização.

O SISTEMA E SEU MODELO

A eletropolimerização de dopamina realiza-se em potenciais anódicos inferiores aos correspondentes para benzeno, haja vista a presença dos grupos doadores de elétrons (duas hidroxilas e um grupo etilamina). A ligação entre as unidades monoméricas realiza-se tanto pelos átomos de oxigênio, como pelos átomos de carbono aromáticos nas posições 3 e 6:

Como a estrutura hidroquinônica se mantém (pelo menos, parcialmente) no polímero, este também é oxidado até à sua forma quinônica. O serem oxidadas as unidades hidroquinônicas do polímero faz o sistema semelhante ao dito “paradoxo de politiofeno”. Sem embargo, são fenômenos de natureza diferente, embora similar, dada a reversibilidade do processo da oxidação do polímero, contrária à irreversibilidade da “sobreoxidação”. Alterando-se a polaridade do eléctrodo, ela se manifesta na recuperação da forma hidroquinônica.

Haja vista o exposto, para descrever o comportamento do sistema, introduzir-se-ão as equações de balanço de seguintes variáveis:

c – a concentração da dopamina na camada pré-superficial;

θ – o grau de recobrimento da dopamina;

θ_p – o grau de recobrimento da polidopamina.

Para simplificar a modelagem, supõe-se que:

- o eletrólito de suporte esteja em excesso – destarte podemos menosprezar o fluxo de migração, bem como as despesas do dopante;
- o reator se esteja agitando intensamente – assim podemos menosprezar o fluxo de convecção;
- a distribuição concentracional do analito na camada pré-superficial seja linear e a espessura da camada, constante e igual a δ .

É possível provar que o conjunto de equações diferenciais que descreve o sistema pode ser descrito como:

$$\begin{cases} \frac{dc}{dt} = \frac{2}{\delta} \left(\frac{\Delta}{\delta} (c_0 - c) + r_{-1} - r_1 \right) \\ \frac{d\theta}{dt} = \frac{1}{G} (r_1 - r_{-1} - r_2 - r_p) \\ \frac{d\theta_p}{dt} = \frac{1}{J} (r_p - r_3) \end{cases} \quad (1)$$

em que Δ é o coeficiente de difusão da dopamina, c_0 é a sua concentração no interior da solução, G e J são concentrações máximas da dopamina e do seu polímero, e os parâmetros r são as velocidades da adsorção, da desorção, da eletrooxidação do monômero, da sua eletropolimerização e da eletrooxidação do polímero resultante e podem ser calculadas como:

$$r_1 = k_1 c (1 - \theta - \delta_p) \exp(\alpha \delta) \quad (2)$$

$$r_{-1} = k_{-1} \theta \exp(-\alpha \theta) \quad (3)$$

$$r_2 = k_2 \theta \exp\left(\frac{2F\gamma\theta}{RT}\right) \quad (4)$$

$$r_p = k_p \theta^n \exp\left(\frac{zF\gamma\theta}{RT}\right) f(\theta_p) \quad (5)$$

$$r_3 = k_3 \theta_p \exp\left(\frac{jF\xi\theta_p}{RT}\right) \quad (6)$$

em que o parâmetro α é a variável, que descreve a interação entre as partículas da dopamina, F é o número de Faraday, z e j é o número de elétrons transferidos aquando da formação e oxidação do polímero, γ e ξ são parâmetros que descrevem as influências dos processos eletroquímicos nas capacitâncias da dupla camada elétrica (DCE), R é a constante universal de gases, e T é temperatura universal.

Não obstante que este sistema seja semelhante ao paradoxo de poliofenol e tenha presentes todos os fatores, que agem naquele caso, é diferente em princípio, o que se discutirá abaixo.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Para investigar o comportamento do sistema com a eletrooxidação da dopamina, acompanhada por sua eletropolimerização, analisamos o conjunto de equações diferenciais (1) mediante a teoria de estabilidade linear. A matriz funcional de Jacobi, cujos elementos podem ser calculados para estado estacionário, descrever-se-á como:

$$\begin{pmatrix} a_{11} & a_{12} & a_{13} \\ a_{21} & a_{22} & a_{23} \\ a_{31} & a_{32} & a_{33} \end{pmatrix} \quad (7)$$

em que:

$$a_{11} = \frac{2}{\delta} \left(-\frac{\Delta}{\delta} - k_1(1 - \theta - \theta_p) \exp(\alpha\theta) \right) \quad (8)$$

$$a_{12} = \frac{2}{\delta} \left(k_1 c \exp(\alpha\theta) - \alpha k_1 c (1 - \theta - \theta_p) \exp(\alpha\theta) + k_{-1} \exp(-\alpha\theta) - \alpha k_{-1} \theta \exp(-\alpha\theta) \right) \quad (9)$$

$$a_{13} = \frac{2}{\delta} \left(k_1 c \exp(\alpha\theta) \right) \quad (10)$$

$$a_{21} = \frac{1}{G} \left(k_1 (1 - \theta - \theta_p) \exp(\alpha\theta) \right) \quad (11)$$

$$a_{22} = \frac{1}{G} \begin{pmatrix} -k_1 c \exp(\alpha\theta) + \alpha k_1 c (1 - \theta - \theta_p) \exp(\alpha\theta) \\ -k_{-1} \exp(-\alpha\theta) + \alpha k_{-1} \theta \exp(-\alpha\theta) - \\ -k_2 \exp\left(\frac{2F\gamma\theta}{RT}\right) - \gamma k_2 \theta \exp\left(\frac{2F\gamma\theta}{RT}\right) - nk_p \theta^{n-1} \exp\left(\frac{zF\gamma\theta}{RT}\right) f(\theta_p) \\ -\gamma k_p \theta^n \exp\left(\frac{zF\gamma\theta}{RT}\right) f(\theta_p) \end{pmatrix} \quad (12)$$

$$a_{23} = \frac{1}{G} \left(-k_1 c \exp(\alpha\theta) - f'(\theta_p) k_p \theta^n \exp\left(\frac{zF\gamma\theta}{RT}\right) f(\theta_p) \right) \quad (13)$$

$$a_{31} = 0 \quad (14)$$

$$a_{32} = \frac{1}{J} \left(nk_p \theta^{n-1} \exp\left(\frac{zF\gamma\theta}{RT}\right) f(\theta_p) + \gamma k_p \theta^n \exp\left(\frac{zF\gamma\theta}{RT}\right) f(\theta_p) \right) \quad (15)$$

$$a_{33} = \frac{1}{J} \left(f'(\theta_p) k_p \theta^n \exp\left(\frac{zF\gamma\theta}{RT}\right) f(\theta_p) - k_3 \exp\left(\frac{jF\xi\theta_p}{RT}\right) - \xi k_3 \theta_p \exp\left(\frac{jF\xi\theta_p}{RT}\right) \right) \quad (16)$$

Observando as expressões (8), (12) e (15), pode-se ver que o *comportamento oscilatório*, neste caso é possível. Outrossim, ele é ainda mais provável que em sistemas semelhantes [19, 20], pois na diagonal principal da matriz há mais elementos positivos que para os modelos, vigentes para os casos dos trabalhos [18-20].

O comportamento oscilatório causar-se-á por seguintes fatores:

- atração entre as partículas adsorvidas, representada pela positividade do elemento $+ \alpha k_1 c (1 - \theta - \theta_p) \exp(\alpha\theta)$ e do $+ \alpha k_{-1} \theta \exp(-\alpha\theta)$. Este caso é comum e representa a instabilidade superficial, descrita experimentalmente em [18] e confirmada teoricamente em [19] e [20];
- influência forte dos processos eletroquímicos sobre as capacitâncias da dupla camada elétrica (DCE). Este caso também é comum e representa a instabilidade eletroquímica, relacionada a dependência da amplitude das oscilações da composição da solução, observada em [18]. No caso da dopamina, há três processos eletroquímicos, em cujo decorrer se altera (cresce e decresce) a conduti-

vidade do material na superfície. Diante disso, o valor da capacitância da DCE alterar-se-á de mesma maneira, o que causará as oscilações em parâmetro eletroquímico. Matematicamente elas se descrevem pela positividade dos elementos

$$-\xi k_3 \theta_p \exp\left(\frac{jF\xi\theta_p}{RT}\right), -\gamma k_2 \theta \exp\left(\frac{2F\gamma\theta}{RT}\right) \text{ e } -\gamma k_p \theta^n \exp\left(\frac{zF\gamma\theta}{RT}\right) f(\theta_p);$$

- autocatálise na formação do polímero, que ocorre, haja vista a transferência mais rápida do elétron do oligômero e polímero, comparados ao monômero. Este fenômeno como causa do comportamento oscilatório aparece também no caso do já mencionado “paradoxo de politiofeno” e matematicamente é descrito pela positividade do elemento $f'(\theta_p)k_p\theta^n \exp\left(\frac{zF\gamma\theta}{RT}\right) f(\theta_p)$.

Destarte, é possível concluir que, neste caso, o comportamento oscilatório tem três possíveis fatores causadores contra os dois no caso geral da eletropolimerização [19], assemelhando-se ao caso de paradoxo de politiofeno [20].

Para avaliar a *estabilidade do estado estacionário*, aplicamos ao conjunto de equações diferenciais (1) o critério de estabilidade Routh-Hurwitz. Para evitar expressões grandes, introduzimos as novas variáveis, de modo que o determinante de Jacobiano se descreva como:

$$\frac{2}{\delta GJ} \begin{vmatrix} -\kappa - \Xi & \Lambda & Y \\ \Xi & -\Lambda - \Omega - P & -Y - K \\ 0 & P & K - \Sigma \end{vmatrix} \quad (17)$$

Abrindo os parênteses e aplicando ao jacobiano o requisito $\text{Det } J < 0$, saliente do critério, obtém-se a condição de estabilidade do estado estacionário como:

$$(-\xi - \Xi)(\Lambda\Sigma + \Omega\Sigma + P\Sigma + PY + PK - K\Lambda - K\Omega - KP) + \Xi(PY - \Lambda K + \Lambda\Sigma) < 0 \quad (18)$$

A zona topológica da satisfação da inequação (17) é menor que no casos semelhantes [18-20], incluindo, mesmo, o caso do paradoxo de politiofeno. No entretanto, a estabilidade de estado estacionário é fácil de manter, pois ele será garantidamente estável nos casos de:

- repulsão entre as partículas adsorvidas, descrita pela positividade do parâmetro Λ , quando o parâmetro α é negativo. Destarte, satisfeitas, ainda, as condi-

ções expostas abaixo, o elemento $\Lambda\Sigma$ mantém-se positivo, e a expressão do lado esquerdo da inequação, mais negativa;

- fraqueza das influências dos processos eletroquímicos nas capacitâncias da DCE, descrita pelas positivities dos parâmetros Ω , P e Σ , cada um correspondente a certo processo eletroquímico – eletrooxidação, eletropolimerização e a eletrooxidação do polímero. No caso da positividade dos mencionados parâmetros, a expressão $\Lambda\Sigma + \Omega\Sigma + P\Sigma + PY$ terá valor positivo e isso empurrará a expressão do lado esquerdo da inequação (17) para valores mais negativos, resultando na satisfação da inequação;
- a ausência ou fraqueza do efeito autocatalítico na eletropolimerização. Deveras, se a autocatálise não ocorre, $f(\theta) = \text{const}$, e $f'(\theta) = 0$, o que leva os elementos que contêm o parâmetro K (que, tendo um valor nulo ou negativo, “puxariam” a expressão do lado esquerdo a valores menos negativos, ao zero e até aos positivos, correspondentes ao estado estacionário instável) à nulidade, estabilizando, satisfazendo as condições supracitadas, o estado estacionário.

A depender da concentração da dopamina, da área do eléctrodo e da disponibilidade de áreas ativas de adsorção, o processo será regulado por difusão ou por adsorção.

Do ponto de vista eletroanalítico, isto corresponde à dependência linear entre o parâmetro eletroquímico e a concentração, e do ponto de vista eletrossintético, à formação controlável de um polímero.

A instabilidade monotônica, correspondente ao limite de detecção do ponto de vista eletroanalítico, também é provável para este sistema, e as suas condições descrevem-se como:

$$(-\xi - \Xi)(\Lambda\Sigma + \Omega\Sigma + P\Sigma + PY + PK - K\Lambda - K\Omega - KP) + \Xi(PY - \Lambda K + \Lambda\Sigma) = 0 \quad (19)$$

Neste caso, o principal fator responsável por sua aparição é a autocatálise, pois a sua ação desestabilizadora é a mais intensa.

No caso da presença de íons oxidantes fortes na solução, além da eletropolimerização de dopamina, realizar-se-á, também, a polimerização química desta. Destarte, o modelo alterar-se-á, acrescentando-se-lhe a expressão, correspondente à polimerização química superficial. Como ela também pode acompanhar-se por autocatálise, a estabilidade do estado estacionário dar-se-á em área ainda menor que neste caso, mantendo-se, no entanto o estado estacionário facilmente. O comportamento deste sistema analisar-se-á num dos nossos próximos trabalhos.

CONCLUSÕES

A análise do comportamento do sistema com a eletrooxidação da dopamina, acompanhada por sua eletropolimerização deixa concluir que:

- o estado estacionário estável, apesar de ser correspondente a uma área topológica menor que no caso de uma eletropolimerização comum, mesmo acompanhada pelo dito “paradoxo de politiofeno”, mantém-se facilmente. Os fatores que garantem a sua estabilidade são a repulsão entre as partículas adsorvidas e a fraqueza das influências dos processos eletroquímicos nas capacitâncias da DCE, bem como a fraqueza ou ausência de autocatálise durante a eletropolimerização;
- dependendo da concentração da dopamina, da área do eletrodo e da disponibilidade de áreas ativas de adsorção, o processo rege-se por difusão ou por adsorção;
- o comportamento oscilatório, neste caso, é mais provável que em casos comuns da eletropolimerização, sendo causado por fatores superficial, eletroquímico e autocatalítico;
- a instabilidade monotônica neste sistema pode aparecer, sendo causada, principalmente, pela síntese autocatalítica do polímero;
- no caso da presença de íons oxidantes fortes na solução, além da eletropolimerização de dopamina, realizar-se-á, também, a polimerização química desta. Destarte, o modelo alterar-se-á, e acrescentar-se-lhe-á a expressão, correspondente à polimerização química superficial, contendo a função de influência autocatalítica. A estabilidade do estado estacionário, assim, dar-se-á em área ainda menor que neste caso, mantendo-se, porém, o estado estacionário facilmente.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram que não há conflito de interesses.

REFERÊNCIAS

1. J.M. Fellous, R.E. Suri, The Roles of Dopamine, <http://128.196.98.170/pubs/Dopamine-HBTNN2e-preprint.pdf>, acesso aos 28 de setembro de 2016.

2. F.M. Benes, Amygdalocortical circuitry in schizophrenia: From circuits to molecules, *Tr. Pharm. Sci.*, **22**, 46 (2001).
3. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/dopamine#section=Use-and-Manufacturing>, acesso aos 28 de setembro de 2016.
4. <http://www.guidetopharmacology.org/GRAC/LigandDisplayForward?tab=biology&ligandId=940>, acesso aos 28 de setembro de 2016.
5. N. Kirshner, M.C. Goodall, The formation of adrenaline from noradrenaline, *Biochim. Biophys. Acta*, **24**, 658 (1957).
6. L.C. Triarhou, Dopamine and Parkinson Disease, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK6271/>, acesso aos 28 de setembro de 2016.
7. P. Seeman, Glutamate and dopamine components in schizophrenia, *J. Psych. Neurosci.*, **34**, 143 (2009).
8. M.L. Costa, A. Loria, M. Marchetti *et al.*, Effects of dopamine and nitric oxide on arterial pressure and renal function in volume expansion, *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, **29**, 772 (2002).
9. L. Sasso, A. Heiskanen, F. Diazzi *et al.*, Doped overoxidized polypyrrole micro-electrodes as sensors for the detection of dopamine released from cell populations, *Analyst*, **138**, 3651 (2013).
10. L. Scarpetta, A. Mariño, K. Bolaños *et al.*, Determinación de hidroquinona usando un electrodo de carbono vítreo modificado con quitosano, nanotubos de carbono de pared múltiple y líquido iónico. Posible uso como sensor, *Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm.*, **44**, 311 (2015).
11. S.R. Ankireddy, J. Kim, Selective detection of dopamine in the presence of ascorbic acid via fluorescence quenching of InP/ZnS quantum dots, *Int. J. Nanomed.*, **10**, 113 (2015).
12. O.F. Fayemi, A.S. Adekunle, E.E. Ebenso, Metal oxide nanoparticles/multi-walled carbon nanotube nanocomposite modified electrode for the detection of dopamine: Comparative electrochemical study, *J. Biosens. Bioelectr.*, **6**, 190 (2015).
13. T. Peik-See, A. Pandikumar, H. Nay-Ming *et al.*, Simultaneous electrochemical detection of dopamine and ascorbic acid using an iron oxide/reduced graphene oxide modified glassy carbon electrode, *Sensors*, **14**, 15227 (2014).

14. C.C. Vishvanatha, B. Kumara-Swamy, K. Vasantakumar-Pai, Electrochemical studies of dopamine, ascorbic acid and uric acid at lignin modified carbon paste electrode by cyclic voltammetric, *J. Anal. Bioanal. Techn.*, **6**, 237 (2015).
15. J.B. Raoof, A. Kiani, R. Ojani, R. Valliolahi, Electrochemical determination of dopamine using banana-MWCNTs modified carbon paste electrode, *Anal. Bioanal. Electrochem.*, **3**, 59 (2011).
16. J.L. Wang, B.C. Li, Z.J. Li *et al.*, Electropolymerization of dopamine for surface modification of complex-shaped cardiovascular stents, *Biomaterials*, **35**, 7679 (2014).
17. K.R. Mahantesha, B.E. Kumara-Swamy, K. Vasantakumar-Pai, Poly (alizarin) Modified glassy carbon electrode for the electrochemical investigation of omeprazole: A voltammetric study, *Anal. Bioanal. Electrochem.*, **6**, 234 (2014).
18. I. Das, N.R. Agrawal, S.A. Ansari, S.K. Gupta, Pattern formation and oscillatory electropolymerization of thiophene, *Ind. J. Chem.*, **47A**, 1798 (2008).
19. V. Tkach, V. Nechyporuk, P. Yagodynets', Eletropolimerização de compostos heterocíclicos. Modelos matemáticos, *Ciênc. Tecn. Mat.*, **24**, 54 (2012).
20. V. Tkach, V. Nechyporuk, P. Yagodynets', Descripción matemática de la síntesis electroquímica de polímeros conductores en la presencia de surfactants, *Avan. Quím.*, **8**, 9 (2013).
21. V. Tkach, R. Ojani, V. Nechyporuk, P. Yagodynets', A descrição matemática do desempenho do sensor de dopamina, baseado no eléctrodo da pasta de carbono, modificado por nanotubos e fragmentos da banana, *Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm.*, **44**, 58 (2015).

COMO CITAR ESTE ARTIGO

V.V. Tkach, Y.G. Ivanushko, S.M. Lukanova, L.V. Romaniv, S.C. de Oliveira, O.I. Aksimentyeva, R. Ojani, P.I. Yagodynets', A descrição matemática da eletrooxidação de dopamina, acompanhada por sua eletropolimerização, *Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm.*, **46**(3), 331-341 (2017).

1-Octanol-water partition coefficient of some cyanopyridine and chalcone compounds

Shipra Baluja*, Anchal Kulshrestha, Jagdish Movalia

Department of Chemistry, Saurashtra University, Rajkot- 360 005, Gujarat (INDIA).

*E-mail address: shipra_baluja@rediffmail.com

Received: May 4, 2017.

Accepted: October 27, 2017.

SUMMARY

The partition coefficients (P) of some synthesized cyanopyridine and chalcone compounds have been studied in 1-octanol-water system at different pH. It is observed that $\log P$ depends on pH and nature of substitution group present in the compounds. The central moiety also play important role to affect hydrophilic/hydrophobic nature of compounds. There is no regular trend for the variation of $\log P$ with different pH.

Key words: partition coefficient, cyanopyridines, chalcones, 1-octanol-water system.

RESUMEN

Coefficientes de reparto 1-octanol-agua de algunos compuestos derivados de cianopiridina y chalcona

Los coeficientes de reparto (P) de algunos compuestos sintetizados derivados de cianopiridina y chalcona se estudiaron en el sistema 1-octanol-agua a diferentes valores de pH. Se observa que $\log P$ depende del pH y de la naturaleza del grupo sustituyente presente en los compuestos. El grupo central también desempeña un papel importante en la naturaleza hidrofílica/hidrofóbica de los compuestos. No hay una tendencia regular para la variación de $\log P$ con el pH.

Palabras clave: coeficiente de reparto, cianopiridinas, chalconas, sistema 1-octanol-agua.

INTRODUCTION

The knowledge of partition coefficient is highly useful in various branches of chemistry, biology and their associated technologies [1]. In medicinal chemistry and pharmacy, it is of great importance as it is used in QSAR.

The aim of Quantitative Structure-Activity Relationship (QSAR) techniques is to develop correlations between any property or form of activity normally biological activity and the properties, usually physicochemical properties of a set of molecules. There are many physicochemical parameters in QSAR like hydrophobic, electronic, theoretical and steric parameters. Out of these parameters hydrophobic parameter is one of the most important parameter in QSAR study. The ability of drug to permeate across biological membranes has traditionally been evaluated using its distribution in 1-octanol (representing lipid membrane) and water systems. Hydrophobicity governs the partition behavior between aqueous and non aqueous phases in natural, technical, and pharmacological processes.

In Pharmacokinetics, the distribution coefficient has a strong influence on ADME properties (Absorption, Distribution, Metabolism, and Excretion) of the drug [2] and in Pharmacodynamics, the hydrophobic effect is the major driving force for the binding of drugs to their receptor targets [3-7]. Partition coefficients are useful for in estimating distribution of drugs within the body because hydrophobic drugs with high partition coefficients are distributed to hydrophobic compartments of cells such as lipid bilayers while hydrophilic drugs (low partition coefficients) are found in blood serum like hydrophilic compartments.

Many industries which are preparing various consumer products also take into account of distribution coefficient such as in the formulation of cosmetics [7-9], topical ointments [10], dyes [11, 12], toxicology of hair colors [13] and many other consumer products. For agro chemicals [14-16], partition coefficient is necessary to measure hydrophobicity because hydrophobic insecticides and herbicides tend to be more active but in general hydrophobic agrochemicals have longer half lives and therefore display increased risk of adverse environmental impact. In metallurgy [17, 18], it is an important factor in determining how different impurities are distributed between molten and solidified metal so it is a critical parameter for purification of metals and other study of metals. For environmental study the hydrophobicity of a compound can give the information of how easily a compound might be taken up in groundwater from pollute waterways, and its toxicity to animals and aquatic life [19]. In the field of hydrogeology the 1-octanol water partition coefficient, is used to predict and model the migration of dissolved hydrophobic organic compounds in soil and groundwater

[20, 21]. Literature survey shows that partition coefficient of various organic compounds have been studied in 1-octanol-water system [22-26]. 1-octanol is an important molecule both for biological and environmental reasons [27].

In the present study, partition coefficient of some newly synthesized cyanopyridines and chalcones has been studied in 1-octanol-water system by UV spectroscopy at different pH. The partition coefficient is highly affected by pH. So, in the present study, a wide range of pH (0.84 to 8.0) is selected. For 0.84 pH, 0.1 N hydrochloric acid was taken whereas for pH 6.0, 7.4 and 8.0, phosphate buffer was used. These values of pH are selected due to their existence in human body. As hydrochloric acid exists in gastric juice in stomach, 0.1 N HCl is taken. Blood has 7.4 pH, so the study is done at pH 7.4. Further, the middle and upper range of body pH is 6.0 and 8.0 respectively, so study was done at this pH also.

THEORY

Partition coefficient (P) is defined as the ratio of the compounds in organic phase to that present in the aqueous phase [28], i.e.

$$P = \frac{C_{org}}{C_{aq}} \quad (1)$$

where C_{org} and C_{aq} are concentration of solute in organic and aqueous phases respectively.

In the present case, concentrations were determined by UV measurement so, equation (1) written as [29]:

$$P = \frac{A_x}{A_0 - A_x} \quad (2)$$

where A_0 and A_x are the initial and final absorbance values of organic layer.

From equation (2), $\log P$ were calculated for each set of experiment.

EXPERIMENTAL

The different chemicals used in the synthesis are purchased from Spectrochem Ltd., Mumbai and are of AR grade. The solvent, 1-octanol was purchased from Spectrochem Ltd., Mumbai and of HPLC grade. It was distilled by usual procedure [30]. The purity of solvent was checked by GC (SHIMADZU- GC 14 B) and found to be 99.8%. Distilled water was used throughout for all experiments.

Synthesis of Cyanopyridines

An equimolar mixture of 1-naphthyl amine and acetic anhydride in methanol was refluxed in water bath for 2-3 hrs using CH_3COOH as catalyst. The crude product formed was N-(naphthalen-1-yl) acetamide which was isolated and crystallized from absolute ethanol. This synthesized product was added in a mixture of Vilsmeier-Haack reagent (prepared by drop wise addition of 6.5 ml POCl_3 in ice cooled 2 ml DMF) and was refluxed for 27 hrs. The reaction mixture was poured into ice and kept for overnight followed by neutralization using sodium bicarbonate. The crude product was isolated and crystallized from ethanol. The product was 2-chloro benzo[h]quinoline-3-carbaldehyde.

To a well stirred equimolar solution of 2-chloro benzo[h]quinoline-3-carbaldehyde and p-methoxy-acetophenone in the binary mixture of ethanol- DMF (75:25), 40% NaOH was added till the solution became basic. The reaction mixture was stirred for 48 hrs. The contents were poured into ice and acidified. The product formed was 3-(2-chlorobenzo[h]quinolin-3-yl)-1-(4-methoxy-phenyl) prop-2-en-1-one, which was filtered and crystallized from ethanol. This is dissolved in ethanol and malononitrile and ammonium acetate was added. The resulting solution was refluxed for 10-12 hrs. The content was poured on crushed ice. The product obtained was filtered, washed with water and crystallized from DMF.

Similarly, other substituted cyanopyridines have been prepared. The reaction scheme for the synthesis is given in figure 1.

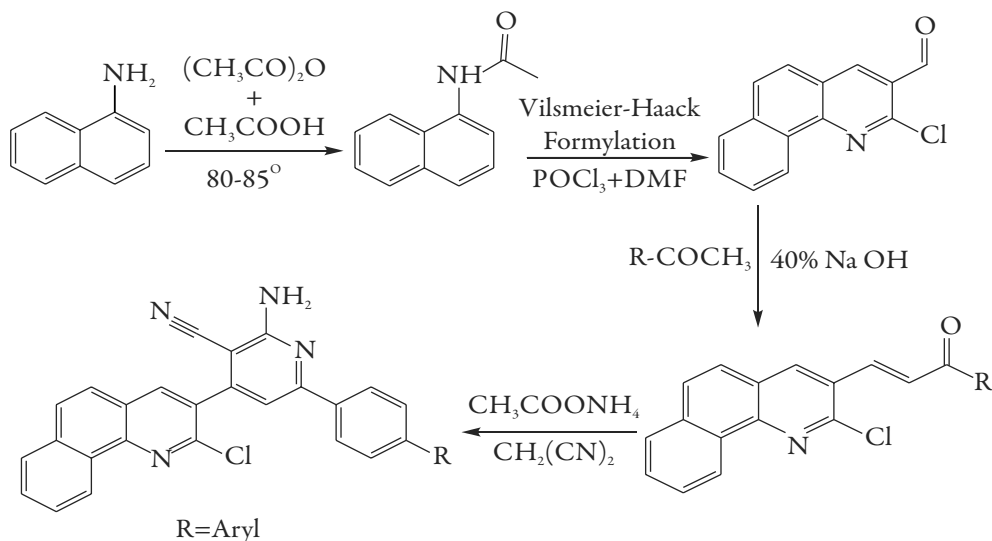


Figure 1. Reaction scheme of cyanopyridine (SP) compounds.

Synthesis of Chalcones

An equimolar mixture of 2-Furaldehyde derivative and substituted acetophenone is stirred for 24 h using NaOH as catalyst. The product was isolated and crystallized from ethanol. Similarly other compounds have also been prepared and crystallized. The purity of compounds was checked by TLC and their structures were confirmed by IR, NMR and mass spectroscopic techniques.

The reaction scheme for the synthesis is given in figure 2.

The physical parameters along with different substitutions of all the synthesized compounds are listed in tables 1 and 2.

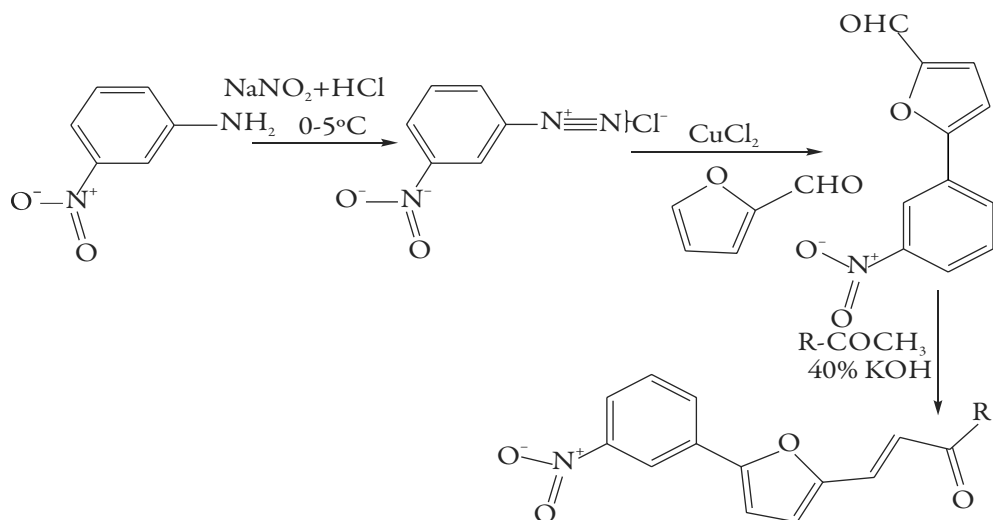


Figure 2. Reaction scheme of chalcone (SC) compounds.

Table 1. Physical constants, substitutions groups and pK_a values of synthesized Cyano pyridine compounds.

Sr. No.	Comp. Code	Mol. Wt. (g/mol)	R	R_f^* Value	Melting point ($^\circ\text{C}$)	Yield %	pK_a
1	SP-1	436.8	4-OCH ₃ -C ₆ H ₄ -	0.59	221	70	8.63
2	SP-2	420.8	4-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	0.56	180	68	8.65
3	SP-3	485.7	4-Br-C ₆ H ₄ -	0.63	214	71	7.34
4	SP-4	421.8	4-NH ₂ -C ₆ H ₄ -	0.69	208	65	8.65
5	SP-5	451.8	4-NO ₂ -C ₆ H ₄ -	0.64	187	69	8.73
6	SP-6	422.8	3-OH-C ₆ H ₄ -	0.70	235	67	8.44
7	SP-7	441.3	4-Cl-C ₆ H ₄ -	0.72	234	72	8.41
8	SP-8	451.8	3-NO ₂ -C ₆ H ₄ -	0.62	201	63	8.65
9	SP-9	422.8	4-OH-C ₆ H ₄ -	0.67	229	65	8.32
10	SP-10	406.8	-C ₆ H ₄ -	0.49	162	73	8.66

*Ethyl acetate : Hexane: 3:7.

Table 2. Physical constants, substitutions groups and pK_a values of synthesized Chalcone compounds.

S. No.	Compd. Code	Mol. Wt (g.mol ⁻¹)	R	R _f ' value	Melting point (°C)	Yield %	pK _a
1	SC-1	349.33	4-OCH ₃ -C ₆ H ₆	0.48	141	58	9.22
2	SC-2	364.30	4-NO ₂ -C ₆ H ₆	0.50	218	54	9.21
3	SC-3	364.30	3-NO ₂ -C ₆ H ₆	0.54	180	62	8.63
4	SC-4	353.75	4-Cl-C ₆ H ₆	0.42	170	60	9.31
5	SC-5	398.20	4-Br-C ₆ H ₆	0.48	160	68	9.23
6	SC-6	319.31	-C ₆ H ₆	0.47	142	60	9.14
7	SC-7	335.31	4-OH-C ₆ H ₆	0.51	152	56	8.87
8	SC-8	387.34	3-coumarin	0.48	172	62	8.50

*Ethyl acetate : Hexane: 2:8

Preparation of standard solution

10 mg sample was dissolved in 1-octanol to give 100 ml solution of 100 ppm. This solution was known as standard solution. λ_{max} values were measured by using UV spectrophotometer (Shimadzu, UV-1700, Pharmaspec) from this solution at 298.15 K. Suitable dilutions (2 μg to 20 μg) were made from this standard solution. The absorbance of all the solutions was measured. The calibration curve of absorbance versus concentration of compounds was drawn.

Determination of Partition coefficient

A known amount of the compound under investigation was dissolved in 1-octanol at a concentration not higher than 20 μg . Equal volumes of this solution and water is mixed in oven dried stoppered flask and the mixture was stirred for 24 h at room temperature. After 24 hours, the solution was transferred into 60 ml of separating funnel and allowed to stand in order to separate the aqueous and organic layers. The organic layer will be upper one while lower will be aqueous. The organic layer was then analyzed by UV spectrophotometer. Using calibration curve, the concentration of compounds in organic layer was also then evaluated.

RESULTS AND DISCUSSION

Cyanopyridine derivatives

The values of $\log P$ for the studied compounds at different pH are given in table 3 and Fig. 3. It is evident that the value of $\log P$ varies with pH for each compound. $\log P$ value depends upon the hydrophilic and hydrophobic character of compounds. $\log P$ values have inverse relation with hydrophilic nature of compounds. All the studied compounds have the same moiety but different side chain. Thus, $\log P$ depends upon the side chain. Further, the position of substitution affects $\log P$. Thus, different side chains have different hydrophilic or hydrophobic character which affects $\log P$. The compounds with higher $\log P$ value are hydrophobic in nature whereas those with lower $\log P$ value are hydrophilic.

Table 3. Apparent $\log P$ values for compounds of cyanopyridine compounds.

Comp. code	Substituent	λ_{\max} (nm)	$\log P$				
			Water	0.1N HCl	6.0 pH	7.4 pH	8.0 pH
SP-1	4-OCH ₃	325	0.4882	1.3348	1.1294	0.6491	0.7468
SP-2	4-CH ₃	317	0.5432	0.8593	0.6081	0.7468	1.1392
SP-3	4-Br	312	0.3329	0.9372	0.5848	0.3013	0.2489
SP-4	4-NH ₂	342	0.6861	0.2696	0.4453	0.7572	0.9814
SP-5	4-NO ₂	335	0.8263	1.2434	0.8856	0.5253	0.3983
SP-6	3-OH	296	0.5970	0.2235	0.2497	0.3341	0.3881
SP-7	4-Cl	301	0.2938	0.6122	0.5402	0.2677	0.2458
SP-8	3-NO ₂	332	0.7369	1.3419	0.8149	0.5746	0.3605
SP-9	4-OH	295	0.4756	0.1895	0.2850	0.3572	0.4447
SP-10	-H	243	1.108	1.209	0.569	0.734	0.869

In water, SP-10 is highly hydrophobic in nature among all the compounds whereas SP-7 is highly hydrophilic. Thus, when there is no substitution, hydrophobicity increases whereas presence of chloro-group at para position increases the hydrophilic character. So, SP-7 will easily be absorbed in blood than SP-10. Due to this reason SP-10 easily spread in body than any other studied compounds. However, it is more likely to absorb in fatty tissues [31, 32]. Overall, the decreasing order of hydrophobicity of compounds in water is: SP-10 > SP-5 > SP-8 > SP-4 > SP-6 > SP-2 > SP-1 > SP-9 > SP-3 > SP-7.

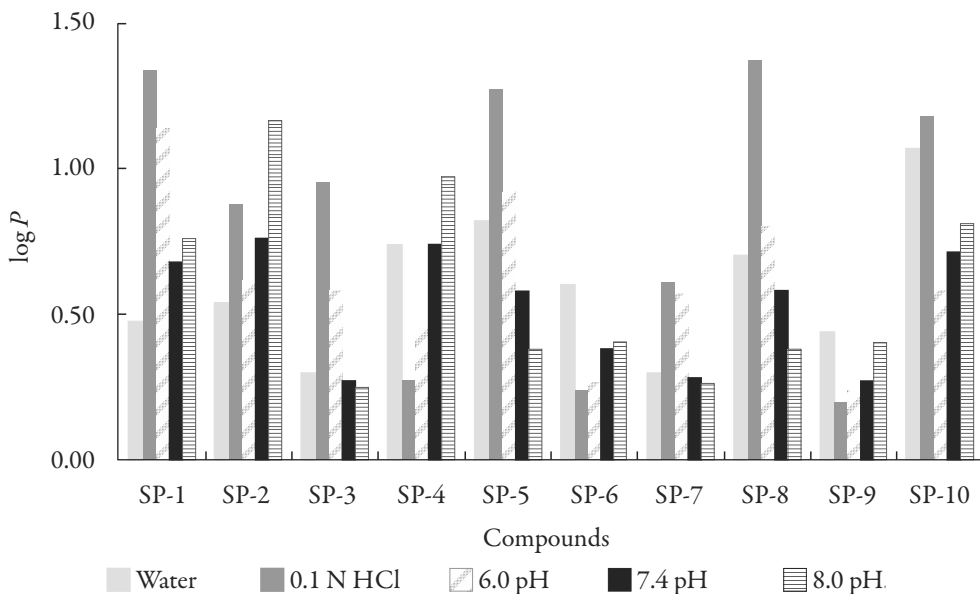


Figure 3. Apparent log P values of compounds of cyanopyridine series.

In 0.1N HCl-1-octanol system, SP-8 (containing nitro group at meta-position) is highly hydrophobic whereas SP-9 (containing hydroxyl group at para position) is highly hydrophilic in nature. Thus, in gastric juice also, SP-8 will not be absorbed whereas SP-9 can be easily absorbed. In this case the decreasing order of hydrophobicity of compounds is: SP-8 > SP-1 > SP-5 > SP-10 > SP-3 > SP-2 > SP-7 > SP-4 > SP-6 > SP-9.

At 6.0 pH, SP-1 with methoxyl group at para-position to aromatic ring is highly hydrophobic in nature. While SP-6 is more hydrophilic which contains hydroxyl group at meta-position. Overall the decreasing order of hydrophobicity of compounds is: SP-1 > SP-5 > SP-8 > SP-2 > SP-3 > SP-10 > SP-7 > SP-4 > SP-9 > SP-6.

In 7.4 pH range, among all these compounds SP-7 has minimum log P values maximum is observed for SP-4 which can be considered more hydrophobic in nature. The decreasing order of hydrophobicity of compounds is:

SP-4 > SP-2 > SP-10 > SP-1 > SP-8 > SP-5 > SP-9 > SP-6 > SP-3 > SP-7.

For 8 pH, SP-2 is most hydrophobic whereas SP-7 is most hydrophilic among all the studied compounds. So, due to the hydrophobic nature of SP-2 can be accumulated in

lipid material [33, 34]. The decreasing order of hydrophobicity of compounds at 8 pH is: SP-2 > SP-4 > SP-10 > SP-1 > SP-9 > SP-5 > SP-6 > SP-8 > SP-3 > SP-7.

Over all, it is concluded that type of substitution, position of substitution and pH of solution play important role in partition coefficient.

Chalcones

The values of $\log P$ for the studied compounds at different pH are given in table 4 and fig. 4. It is observed that SC-7 is highly hydrophobic in nature among all the compounds whereas SC-1 is highly hydrophilic. It is well known fact that plasma of blood constitutes 55% of blood fluid and is mostly water (about 92% by volume). Thus, due to hydrophobic character SC-7 will not be absorbed in blood, and is less likely to spread in the body. However, it is more likely to accumulate in fatty tissues [33, 34]. Overall the decreasing order of hydrophobicity of compounds is: SC-7 > SC-6 > SC-8 > SC-5 > SC-3 > SC-4 > SC-2 > SC-1.

Table 4. Apparent $\log P$ values for compounds of Chalcone compounds.

Comp. code	Substituent	λ_{\max} (nm)	$\log P$				
			Water	0.1N HCl	6.0 pH	7.4 pH	8.0 pH
SC-1	4-OCH ₃	378	0.720	0.882	0.875	1.766	1.681
SC-2	4-NO ₂	398	0.728	1.107	0.741	0.802	0.697
SC-3	3-NO ₂	389	1.523	0.988	1.386	1.847	1.245
SC-4	4-Cl	382	0.893	2.062	1.409	1.937	1.284
SC-5	4-Br	383	1.610	0.614	1.255	1.999	1.894
SC-6	-H	379	2.124	1.887	1.989	1.718	2.086
SC-7	4-OH	394	2.724	2.326	0.00	1.849	2.548
SC-8	3-coumarin	273	1.918	1.831	1.511	1.474	1.758

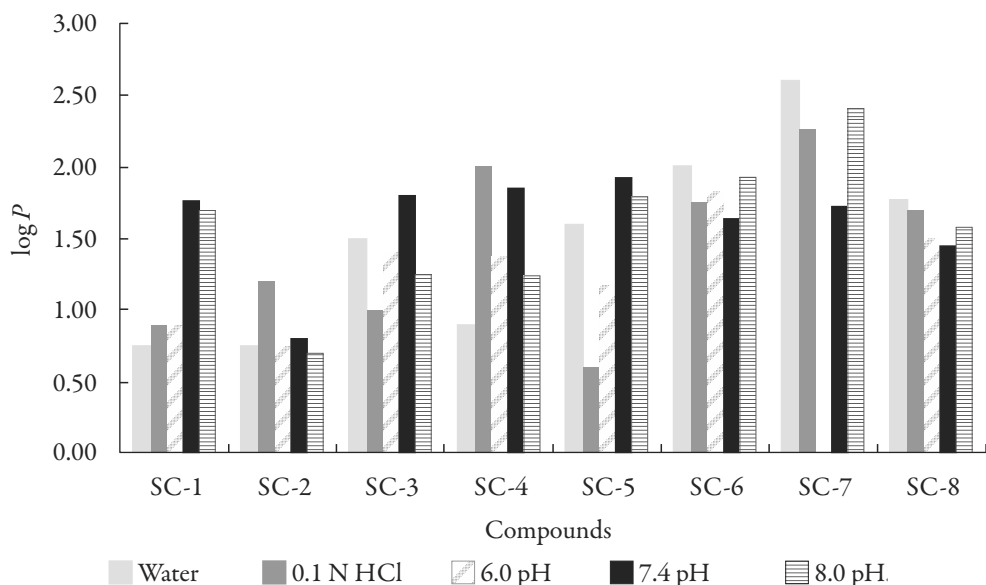


Figure 4. Apparent $\log P$ values of compounds of Chalcone series.

In 0.1N HCl-1-octanol system also, SC-7 is again highly hydrophobic whereas SC-5 is highly hydrophilic in nature. Thus, in gastric juice also, SC-7 will not be absorbed whereas SC-5 can be easily absorbed. In this case the decreasing order of hydrophobicity of compounds is:

SC-7 > SC-4 > SC-6 > SC-8 > SC-2 > SC-3 > SC-1 > SC-5.

At 6.0 pH, SC-6 is highly hydrophobic. However SC-7 showed maximum hydrophilicity. Overall the decreasing order of hydrophobicity of compounds is: SC-6 > SC-8 > SC-4 > SC-3 > SC-5 > SC-1 > SC-2 > SC-7.

In 7.4 pH range, among all these compounds SC-2 has minimum $\log P$ values whereas maximum is observed for SC-5 which can be considered more hydrophobic in nature. The decreasing order of hydrophobicity of compounds is: SC-5 > SC-4 > SC-7 > SC-3 > SC-1 > SC-6 > SC-8 > SC-2.

Again at 8.0 pH, $\log P$ is highest for SC-7 and minimum for SC-2. Further, it is observed from table 4 that at alkaline pH 8.0, most of the compounds have higher $\log P$ which suggests that most of these compounds will not be absorbed by the blood but can be accumulated in fatty tissues as observed by Rowe *et al.* [33] and Fresta *et al.*

[34]. The decreasing order of hydrophobicity of compounds is: SC-7 > SC-6 > SC-5 > SC-8 > SC-1 > SC-4 > SC-3 > SC-2.

Thus, among 8 studied chalcones, SC-7 exhibits maximum hydrophobic nature.

In most of the synthesized cyanopyridine and chalcone compounds, substitution groups are same. So, comparison of $\log P$ values of these cyanopyridine and chalcone compounds at different pH shows that $\log P$ also depends on the central moiety.

The $\log P$ values are also compared with pK_a values of compounds reported in Tables 1 and 2. However, there is no regular trend is observed between pK_a and $\log P$ values at different pH.

Thus, it concluded that in the studied compounds, $\log P$ values depend on pH, nature and position of substitution groups as well as on central moiety. No direct relation between pK_a and $\log P$ values is observed in the studied compounds.

DISCLOSURE STATEMENT

No potential conflict of interest was reported by the authors.

REFERENCES

1. A. Leo, C. Hansch, D. Elkins, Partition coefficients and their uses, *Chem. Rev.*, **71**, 525 (1971).
2. H. Kubinyi, Nonlinear dependence of biological activity on hydrophobic character: The bilinear model, *Farmaco Sci.*, **34**, 248 (1979).
3. D. Eisenberg, A. McLachlan, Solvation energy in protein folding and binding, *Nature*, **319**, 199 (1986).
4. S. Miyamoto, P. Kollman, What determines the strength of noncovalent association of ligands to proteins in aqueous solution? *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **90**, 8402 (1993).
5. P. Vladimir, B. Testa, H. Waterbeemd, "Lipophilicity in drug action and toxicology", John Wiley Ltd., New York, 1996, p. 439.

6. L.M. Johnson, Z. Li, A.J. LaBelle, F.S. Bates, T.P. Lodge, M.A. Hillmyer, Impact of polymer excipient molar mass and end groups on hydrophobic drug solubility enhancement, *Macromolecules*, **50**, 1102 (2017).
7. D.P. Yeggoni, M. Gokara, D.M. Manidhar, A. Rachamalla, S. Nakka, C.S. Reddy, R. Subramanyam, Binding and molecular dynamics studies of 7-hydroxycoumarin derivatives with human serum albumin and its pharmacological importance, *Mol. Pharmaceutics*, **11**, 1117 (2014).
8. A. Bianco, E. Pramauro, M. Gallarate, M. Carlotti, G. Orio, Determination of micelle/water partition coefficients of cosmetic preservatives. Optimization of the capillary electrophoretic method, *Anal. Chim. Acta*, **412**, 141 (2000).
9. J. Arct, A. Oborska, M. Mojski, A. Binkowska, B. Swidzikowska, Common cosmetic hydrophilic ingredients as penetration modifiers of flavonoids, *Int. J. Cosmetic Sci.*, **24**, 357 (2002).
10. T. Viegas, L. Winkle, P. Lehman, S. Franz, T. Franz, Evaluation of creams and ointments as suitable formulations for peldesine, *Int. J. Pharm.*, **219**, 73 (2001).
11. B. Candanedo, V. David, D. Gray, Partitioning of charged and neutral dextran dye derivatives in biphasic cellulose nanocrystal suspensions, *Can. J. Chem.*, **86**, 503 (2008).
12. A. Sallo, E. Seciaman, E. Sarandan, E. Crasmareanu, Z. Simon, Lipophilicity evaluation of some monoazoic dyes and of a series of arylamides by means of partition coefficients and RP-TLC, *Annals West Univ. Timisoara, Series of Chemistry*, **12**, 1453 (2003).
13. I. Bialas, J. Arct, M. Mojski, Safety of hair dyes use. Toxicological exposure, *J. Appl. Cosmetol.*, **27**, 97 (2009).
14. E. Baker, G. Hunt, Factors affecting foliar penetration and translocation of pesticides, *ACS Symp. Series*, **371**, 8 (1988).
15. S. Joerg, B. Peter, Modeling penetration of plant cuticles by crop protection agents and effects of adjuvants on their rates of penetration, *Pestic. Sci.*, **42**, 185 (1994).
16. W. Ibrahim, W. Aini, D. Hermawan, H. Mohamed, Y. Hassan, Rapid estimation of octanol-water partition coefficient for triazole fungicides by MEKC with sodium deoxycholate as surfactant, *Chromatographia*, **68**, 415 (2008).

17. K. Itagaki, M. Hino, R. Pagador, S. Surapunt, Distribution of elements between liquid alloy and slag phases in extractive metallurgy, *Berichte der Bunsengesellschaft für physikalische Chemie*, **102**, 1304 (1998).
18. E. Vojtech, J. Zdenek, J. Claude, J. Emil, Zinc partitioning between glass and silicate phases in historical and modern lead-zinc metallurgical slags from the Příbram district, Czech Republic, *Comptes Rendus L'Acad. Sci.*, **331**, 245 (2000).
19. D. Cronin, T. Mark, The role of hydrophobicity in toxicity prediction, *Curr. Comm. Aided Drug Design*, **2**, 405 (2006).
20. N. Simmleit, R. Herrmann, The behavior of hydrophobic, organic micropollutants in different karst water systems. II. Filtration capacity of karst systems and pollutant sinks, *Water, Air, Soil Pollut.*, **34**, 97 (1987).
21. J. Arey, G. Samuel, P. Gschwend, A physical-chemical screening model for anticipating widespread contamination of community water supply wells by gasoline constituents, *J. Contam. Hydrol.*, **76**, 109 (2005).
22. S. Banerjee, S.H. Yalkowsky, S.C. Valvani, Water solubility and octanol/water partition coefficients of organics. Limitations of the solubility-partition coefficient correlation, *Environ. Sci. Technol.*, **14**, 1227 (1980).
23. S.H. Hilal, S.W. Karickhoff, L.A. Carreira, Prediction of the solubility, activity coefficient and liquid/liquid partition coefficient of organic compounds, *Mol. Informat.*, **23**, 709 (2004).
24. J. Sangster, Octanol-water partition coefficients of simple organic compounds, *J. Phys. Chem. Ref. Data*, **18**, 1111 (1989).
25. C. Chiou, V.H. Freed, D.W. Schmedding, R.L. Kohnert, Partition coefficient and bioaccumulation of selected organic chemicals, *Environ. Sci. Technol.*, **11**, 475 (1977).
26. R. Collander, The partition of organic compounds between higher alcohols and water, *Acta Chem. Scand.*, **5**, 774 (1951).
27. J. Sangster, "Octanol-water partition coefficients", John Wiley Ltd., Chichester, 1997.
28. D.T. Sawyer, W.R. Heineman, J.M. Beebe, "Chemistry experiments for instrumental analysis", Wiley, New York, 1984.

29. B. Jayshree, A. Sahu, M. Murthy, K. Venugopala, Synthesis, determination of partition coefficient and antimicrobial activity of triazole thiadiazinyl bromocoumarin derivatives, *Mat. Sci. Res. Ind.*, **3**, 187 (2005).
30. J.A. Riddick, W.B. Bunger, T. Sakano, "Organic solvents: Physical properties and methods of purification (techniques of chemistry)", 4th edition, A Wiley-Interscience Publication, John Wiley, New York, 1986.
31. C. Hansch, A. Leo, "Substituent constants for correlation analysis in chemistry and biology", John Wiley Ltd., New York, 1979, p. 178.
32. A. Leo, D. Hoekman, C. Hansch, "Exploring QSAR, hydrophobic, electronic and steric constants", American Chemical Society, Washington, 1995.
33. E. Rowe, F. Zhang, T. Leung, J. Parr, P. Guy, Thermodynamics of membrane partitioning for a series of n-alcohols determined by titration calorimetry: Role of hydrophobic effects, *Biochemistry*, **37**, 2430 (1998).
34. M. Fresta, S. Guccione, A.R. Beccari, P.M. Furneri, G. Puglisi, Combining molecular modeling with experimental methodologies: Mechanism of membrane permeation and accumulation of ofloxacin, *Bioorg. Med. Chem.*, **10**, 3871 (2002).

HOW TO CITE THIS ARTICLE

Sh. Baluja, A. Kulshrestha, J. Movalia, 1-Octanol-water partition coefficient of some cyanopyridine and chalcone compounds, *Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm.*, **46**(3), 342-356 (2017).

Análisis costo-efectividad de rocuronio y succinilcolina en tiroidectomías programadas

Roger Caraballo Marimón^{1*}, Sergio Uribe Merlano^{1-2**}, Antistio Álviz Amador^{1***}

¹ Facultad de Ciencias Farmacéuticas, Universidad de Cartagena, Cra. 50 N° 29-11, Zaragocilla, Cartagena de Indias, Colombia.

² Programa de Medicina, Corporación Universitaria Rafael Núñez, Cra. 8B N° 25-30, Claustro de San Francisco, Cartagena de Indias, Colombia.

* Correo electrónico: akvroger@yahoo.com

** Correo electrónico: s_uribem@yahoo.com

*** Correo electrónico: antistioanibal8528@hotmail.com

Recibido para evaluación: 10 de marzo de 2017.

Aceptado para publicación: 30 de octubre de 2017.

RESUMEN

En el presente trabajo se realiza un análisis costo-efectividad de la succinilcolina y del rocuronio utilizados en la intubación de pacientes sometidos a tiroidectomía programada, mediante un estudio descriptivo prospectivo, donde se tuvo en cuenta la calidad de intubación, los tiempos de latencia y de relajación muscular, necesidad de reversión farmacológica del bloqueo neuromuscular, parámetros hemodinámicos, reacciones adversas y costos directos e indirectos en 30 pacientes sometidos al procedimiento. El análisis económico evidenció la existencia de diferencias significativas entre los costos asociados al tiempo de latencia de la relajación muscular. En cuanto a los costos relacionados al bloqueo muscular, se observó que el grupo con succinilcolina presentó unos costos totales de $10972 \pm 341,7$ pesos colombianos, mientras que con rocuronio fueron de 63088 ± 1.184 con valor $P < 0,0001$. La succinilcolina mostró mayor costo-efectividad al presentar menor tiempo de latencia, mejores condiciones de intubación, no provocar cambios hemodinámicos clínicamente significativos y bajo costo al ser comparado con rocuronio.

Palabras clave: succinilcolina, rocuronio, costo-efectividad, tiroidectomía.

SUMMARY

Cost-effectiveness analysis of rocuronium and succinylcholine in programmed thyroidectomy

The goal of this work was to perform a cost-effectiveness analysis of succinylcholine and rocuronium used in the intubation of patients undergoing programmed thyroidectomy. This was compared by means of a prospective descriptive study, which included intubation quality, latency and muscle relaxation times, pharmacological reversion Neuromuscular blockade, hemodynamic parameters, adverse reactions and direct and indirect costs in 30 patients undergoing the procedure. The economic analysis evidenced the existence of significant differences between the costs associated with the latency time of muscle relaxation. Regarding the costs related to muscle blockade, it was observed that the succinylcholine group performed a total cost of 10972 ± 341.7 Colombian pesos, while with rocuronium it was 63088 ± 1184 with P value < 0.0001 . Succinylcholine showed higher cost/effectiveness when presenting the shortest latency time, the best intubation conditions, no clinically significant cost changes and low cost when compared to rocuronium.

Key words: succinylcholine, rocuronium, cost-effectiveness, thyroidectomy.

INTRODUCCIÓN

En tiroidectomías, encontrar una alternativa a succinilcolina que permita tener un rápido inicio de acción, bajo tiempo de latencia, buena calidad de intubación, mejor perfil de seguridad y que además permita optimizar los recursos sanitarios ha sido una búsqueda incesante; las recientes experiencias internacionales muestran que la comparación económica entre medicamentos está cobrando cada vez mayor importancia, proporcionando una inestimable ayuda para lograr una elección más racional, objetiva y transparente [1].

Uno de los lugares que más ingresos genera a las instituciones hospitalarias son los quirófanos; como el reto es proveer atención de calidad a bajos costos, se están empleando criterios de costo-efectividad en la elección de medicamentos [2], sobre todo, si se tiene en cuenta que el sistema retributivo a los hospitales colombianos ha sido pactado en la modalidad de pago integral por los servicios prestados y no por cobros detallados de cada intervención realizada. Al no realizar estudios farmacoeconómicos para tomar decisiones clínicas y administrativas, provocará baja o nula eficiencia en la prestación

del servicio; en el caso de la intubación endotraqueal en tiroidectomías, pueden ser elegidos agentes inductores, relajantes neuromusculares u otros medicamentos más económicos, sin tener en cuenta otros costos asociados al procedimiento anestésico que pueden tener una mejor relación costo-efectiva [3].

En la búsqueda de la alternativa a succinilcolina como relajante neuromuscular en tiroidectomías, se tuvo en cuenta un medicamento que proveyera condiciones seguras y adecuadas, rápida recuperación de la función psicomotora y pocas reacciones adversas; en estos aspectos, rocuronio es el que mejor se perfila [4]. Por tales motivos, el presente estudio tiene por objetivo realizar un análisis farmacoeconómico de tipo costo-efectividad en el que se compararon los períodos de latencia, condiciones de intubación, costos asociados a las variables mencionadas, tiempos de recuperación y reacciones adversas causadas por estos agentes, proporcionando evidencias que permitan un análisis completo al momento de elegir los relajantes neuromusculares que se van a utilizar en tiroidectomías.

METODOLOGÍA

Estudio descriptivo, prospectivo y de corte transversal en el que se incluyeron 30 pacientes de la programación quirúrgica habitual de dos meses de la ESE Hospital Universitario del Caribe (HUC), sometidos a tiroidectomías programadas, se distribuyeron aleatoriamente en dos grupos para controlar variables, de ambos sexos, cualquier raza, entre 18 años y 75 años, ASA I y II, sin patologías crónicas que ameritaran farmacoterapia continua y que otorgaron su consentimiento para participar en el estudio. Se excluyeron los pacientes que no aceptaron su participación en el ensayo, que no cumplieron los criterios de inclusión o que presentaron patologías renales, hepáticas, cardiovasculares, enfermedad pulmonar o embarazo. Se utilizó la succinilcolina y el rocuronio, el primero en los pacientes incluidos en el grupo A y el segundo en el grupo B, a los cuales se les midieron los siguientes parámetros establecidos en los protocolos de la ESE HUC:

Tiempo de latencia de la relajación muscular

Se definió como el tiempo en segundos desde que se administró el bloqueante neuromuscular hasta la disminución del 25% de la relación T_4/T_1 del tren de cuatro estímulos; la monitorización se realizó con el equipo TOF watch® S. [5].

Evaluación de la calidad de intubación

Una vez iniciada la intubación, se evaluó la relajación de cuerdas vocales, relajación mandibular, respuesta al momento de la intubación (tos), laringoscopia y se ponderó

de acuerdo con la escala de Damual Metha modificada de la siguiente manera: 3-4 excelentes, 5-7 buenas, 8-10 pobres, 11-12 pésimas.

Tiempo de relajación muscular

Se determinó como el tiempo medido en minutos entre la administración del bloqueante neuromuscular y la recuperación espontánea del 25% de la actividad muscular, lo cual se midió con el equipo TOF watch® S. [6].

Utilización de reversión farmacológica

Al finalizar el acto quirúrgico, a cada paciente se les midió la actividad residual de los fármacos, empleando el mismo procedimiento utilizado para determinar el tiempo de relajación muscular; posteriormente, se les valoró la capacidad de abrir y cerrar los ojos, la respiración sin jadeos ni movimientos bruscos torácicos y los suspiros coordinados [7].

Parámetros hemodinámicos

La frecuencia cardíaca y la presión arterial se valoraron en los primeros 3 y 10 minutos, respectivamente, después de iniciada la inducción anestésica y luego en un intervalo de 5 minutos durante todo el procedimiento quirúrgico, mediante oximetría de pulso en el dedo índice de la mano derecha, registrándose en el Monitor GE Dash 4000.

Registro de reacciones adversas a medicamentos

Se hizo seguimiento a cada paciente incluido en la investigación con el fin de detectar reacciones adversas a medicamentos (RAM), principalmente bloqueo neuromuscular prolongado, debilidad muscular, reacciones alérgicas o fasciculaciones [7].

Análisis de costos directos y efectividad

Para realizar el análisis de costos, se tuvo en cuenta la guía de la Organización Mundial de la Salud (OMS) sobre estudios de costos directos de tratamiento, utilizando técnicas de microcosteo [8]; por tanto, se incluyeron los costos por dosis de los bloqueantes neuromusculares, anticolinesterásicos, premedicación con lidocaína, precurarización (determinados a partir de los costos de adquisición), costos relacionados con el tiempo de permanencia del paciente en el quirófano y en la sala de recuperación; finalmente, las horas empleadas por el anestesiólogo en cada caso.

Cociente costo-efectividad de cada alternativa utilizada

Se tuvo en cuenta el tiempo de inicio de acción del bloqueante neuromuscular (TIA), duración del efecto, variación hemodinámica de los pacientes, aparición de reacciones

adversas y calidad de intubación. El cociente costo-efectividad de cada alternativa se determinó como la relación existente entre los costos directos asociados a cada medicamento y el tiempo promedio obtenido en cada criterio de efectividad [9].

Análisis estadístico

Para comparar la relación costo-efectividad de las dos alternativas estudiadas, se utilizó la prueba estadística *t* de Student, aceptando la significación estadística cuando $P < 0,05$.

RESULTADOS

Las variables demográficas: edad ($P < 0,4858$), sexo ($P < 0,4521$), peso ($P < 0,8602$) y tiempo quirúrgico ($P < 0,1020$), no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos, en los que prevalecieron pacientes con puntuación ASA I (grupo A: 13, grupo B: 12).

Tiempo de inicio de acción o latencia de la relajación muscular

Uno de los criterios de efectividad medidos para cada alternativa terapéutica fue el tiempo de latencia. En la figura 1 se observa que en el grupo A fue de $67,00 \pm 3,50$ segundos y $95,47 \pm 6,17$ para el grupo B, con un valor P de 0,0004, y se encontró diferencia estadísticamente significativa.

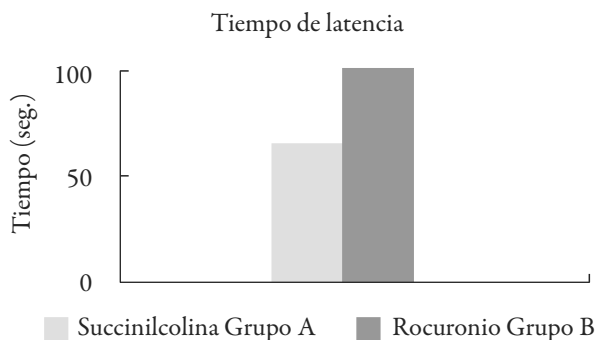


Figura 1. Comparación de los tiempos de inicio de acción de succinilcolina vs. bromuro de rocuronio.

Evaluación de la calidad de intubación

Los resultados mostraron que la relajación mandibular en el grupo A fue suficiente en 86,6% (13 pacientes), regular 13,3% (2 pacientes); en el grupo B fue suficiente en

80% (12 pacientes) y regular en 20% (3 pacientes). Con relación a la posición de las cuerdas vocales, en el grupo A el 93,33% (14 pacientes) se encontraron abiertas, y con movilidad en 6,66% (1 paciente); mientras que en el grupo B, abiertas en 66,66% (10 pacientes), con movilidad en 33,33% (5 pacientes).

Las respuestas a la intubación se midieron teniendo en cuenta la presencia de tos. En el grupo A no se observó en 86,66%, pero en el 13,33% se presentó de forma ligera; en el Grupo B no se manifestó en 60%, pero se presentó de forma ligera en 26,66% y abundantemente en 13,33% (2 pacientes). La laringoscopia fue fácil en 73,33% (11 pacientes), regular en 26,66% (4 pacientes) en el grupo A; mientras que en el grupo B, lo fue en 46,66% (7 pacientes), regular en 46,66% (7 pacientes) y mala en 6,66% (1 paciente) (tabla 3). Luego de ponderar los resultados según la escala de Damual Metha modificada, se observó que en el grupo A las condiciones de intubación fueron excelentes en el 100% de los casos; mientras que en el grupo B se presentaron excelentes condiciones de intubación en 46,66%, siendo el 53,33% buenas condiciones de intubación.

Determinación del tiempo de relajación muscular

En la figura 2 se puede observar que la duración del bloqueo muscular fue de $8,37 \pm 0,34$ minutos en el grupo A y de $21,09 \pm 1,18$ en el grupo B, y se muestra diferencia estadísticamente significativa con valor de $P < 0,0001$.

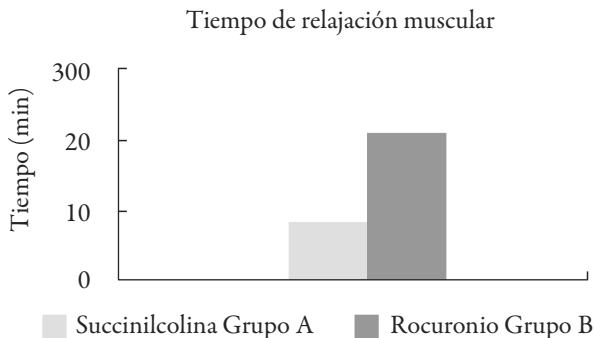


Figura 2. Tiempo de relajación muscular de succinilcolina *vs.* bromuro de rocuronio.

Utilización de reversión farmacológica

En ninguno de los dos grupos de estudio fue necesaria la aplicación de un anticolinesterásico para revertir el efecto de los bloqueantes neuromusculares.

Medición de parámetros hemodinámicos

La presión arterial media y la frecuencia cardíaca mostraron una mayor estabilidad en los individuos del grupo B que del grupo A. Con relación a la presión arterial sistólica y diastólica, no se observaron diferencias significativas entre grupos.

Registro de reacciones adversas a medicamentos

El seguimiento realizado permitió detectar que en el grupo A, el 13,33% de los pacientes presentó fasciculaciones a pesar de haber sido premedicados con lidocaína, el resto del grupo no manifestó reacciones adversas; en el grupo B no se evidenció ningún caso de RAM.

Determinación de costos directos y efectividad

El análisis efectuado evidenció la existencia de diferencias significativas entre los costos asociados al tiempo de latencia de la relajación muscular ($P < 0,0001$). En la tabla 1 se puede apreciar que en el grupo A se alcanzaron valores de $16.012 \pm 58,16$ pesos colombianos, frente a $43585 \pm 102,4$ pesos del grupo B.

Tabla 1. Costos directos por paciente asociados al tiempo de inicio de acción.

Criterios evaluados	Costos en pesos colombianos Grupo A (n = 15)	Costos en pesos colombianos Grupo B (n = 15)	Valor P
Relajantes musculares	2600	42000	
Lidocaína	3900	0	
Precurarización	8400	0	
Hora del anestesiólogo	$1112 \pm 58,16$	$1585 \pm 102,4$	$< 0,0004$
Total	$16012 \pm 58,16$	$43585 \pm 102,4$	$< 0,0001$

Con relación a la duración del bloqueo muscular, se pudo observar que existieron diferencias significativas con valor $P < 0,0001$. En la tabla 2 se evidencia que el grupo A presentó unos costos totales de $10972 \pm 341,7$ pesos, mientras que en el grupo B, de 63088 ± 1184 .

Tabla 2. Costos directos por pacientes asociados a la duración del bloqueo muscular.

Criterios evaluados	Costos en pesos colombianos Grupo A (n = 15)	Costos en pesos colombianos Grupo B (n = 15)	Valor P
Relajantes musculares	2600	42000	
Hora del anestesiólogo	8372 ± 341,7	21088 ± 1184	< 0,0001
Total	10972 ± 341,7	63088 ± 1184	< 0,0001

Determinación del cociente costo-efectividad de cada alternativa utilizada T2

En la tabla 3 se puede apreciar la duración del bloqueo muscular y el tiempo de inicio de acción estimado. En el segundo caso, el grupo A presentó el menor valor de la razón con un resultado de 248,1 ± 12,75 pesos/TIA en segundos y el grupo B, 482,0 ± 28,72 pesos/TIA en segundos. La comparación observada en la figura 3 evidencia una marcada diferencia que estadísticamente se corrobora con valor $P < 0,0001$.

Tabla 3. Razones costo-efectivas para cada bloqueante neuromuscular.

Parámetros de efectividad	Costo-efectividad Grupo A (n = 15)	Costo-efectividad Grupo B (n = 15)	Valor P
Tiempo de inicio de acción (segundos)	248,1 ± 12,75	482,0 ± 28,72	< 0,0001
Duración del bloqueo muscular (minutos)	1319 ± 15,21	3.159 ± 229,8	< 0,0001

La duración del bloqueo muscular del grupo A mostró el menor cociente costo-efectivo con un valor de 1319 ± 15,21 pesos/minuto y el grupo B, 3159 ± 229,8 pesos/minuto con $P < 0,0001$. Lo anterior se evidencia gráficamente en la figura 4.

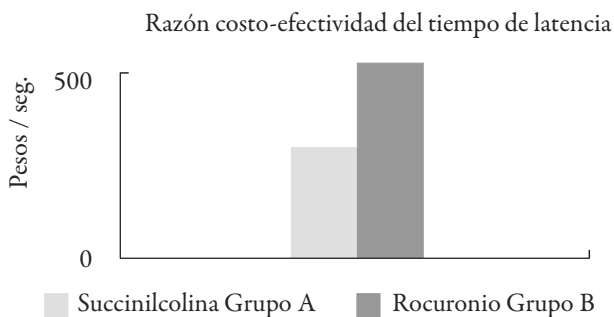


Figura 3. Razón costo-efectividad del tiempo de inicio de acción.

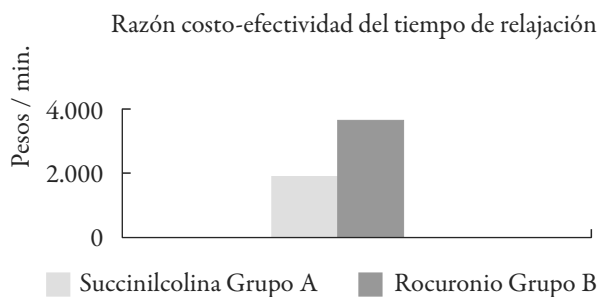


Figura 4. Razón costo-efectividad del tiempo de relajación.

DISCUSIÓN

El análisis estadístico reflejó que no existieron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al perfil demográfico y clasificación ASA entre los grupos de estudio, demostrando aleatoriedad y homogeneidad en la distribución de los individuos que conformaron la muestra. En la comparación de los tiempos de latencia de las dos alternativas se evidenció diferencia significativa, observándose mayor velocidad de bloqueo neuromuscular al utilizar succinilcolina, corroborando lo obtenido en 2011 por Marsch y cols. [10], donde la duración de la intubación con succinilcolina fue de 81 ± 38 segundos y con rocuronio 95 ± 48 segundos con un valor $P = 0,02$, lo cual podría estar relacionado con que la succinilcolina no tiene actividad intrínseca que provoque despolarización celular previa al bloqueo de los receptores nicotínicos.

La calidad de la intubación se evaluó de acuerdo con la escala de Damual Metha modificada, obteniéndose mejores resultados con la utilización de la succinilcolina. Los resultados expresan que las condiciones fueron excelentes en el 100% de los casos, contrastado con el 46,66% obtenido con el rocuronio, y lo obtenido corroborado por Mallon y cols. en 2009 [11], quienes llegaron a la misma conclusión luego de realizar una revisión bibliográfica en la que diversas investigaciones mostraron en el 100% de los casos que la succinilcolina permitió mejores condiciones de intubación que el rocuronio. En cuanto a la duración del bloqueo neuromuscular, el rocuronio registró $21,09 \pm 1,18$ minutos y la succinilcolina, $8,372 \pm 0,342$ con un $P < 0,0001$; esto se debe a que la succinilcolina es un agente no competitivo, cuya duración de la acción es corta debido a la alta redistribución y metabolismo por la pseudocolinesterasa plasmática. En contraste, el rocuronio es un agente competitivo y la duración de su acción no está limitada por alguna de las colinesterasas plasmáticas, sino que depende de la concentración en que se encuentre. Al relacionar la duración de la acción de los dos bloqueantes neuromusculares con el tiempo necesario para hacer el procedimiento quirúrgico (2-3 horas), el rocuronio brindaría mayor ventaja que la succinilcolina, disminuyendo los tiempos de administración y monitorización de las dosis de medicamento.

En cuanto a las variaciones hemodinámicas, se encontró que hubo un incremento de la frecuencia cardíaca en los primeros 12 minutos de los pacientes del grupo A. Este tiempo correspondió al lapso comprendido entre la inducción anestésica con propofol y los 8,372 minutos de acción de la succinilcolina; sin embargo, no fue necesario administrar medicamentos para contrarrestar este efecto, por lo que este parámetro no tuvo mayor impacto clínico o económico.

Registro de reacciones adversas a medicamentos

Como está plenamente demostrado, la succinilcolina es uno de los bloqueantes neuromusculares más utilizados por su rápido inicio de acción y desaparición de su efecto; sin embargo, su perfil de seguridad no es ideal, los efectos adversos que provoca hace que su utilización sea cuidadosa: estos varían según el tipo de paciente y el escenario (urgencia, anestesia programada, UCI, etc.), aunque una correcta premedicación disminuye considerablemente las fasciculaciones musculares. En esta investigación se presentaron fasciculaciones con el uso de la succinilcolina, a pesar de la utilización de la lidocaína y precurarización con una dosis mínima de relajante no despolarizante. No obstante, dicha reacción adversa pudo ser más intensa si no hubiese sido utilizado el rocuronio como premedicación, puesto que este logró bloquear la cantidad necesaria de receptores nicotínicos antes de que fuesen ocupados en su totalidad por la succinilcolina y se produjera mayor despolarización, confirmando lo reportado por Parrilla-Ruiz y cols. en 2011 [12], quienes recomendaron emplear pequeñas dosis de rocuronio (0,06 mg/kg) para mitigar las fasciculaciones.

Por su perfil de seguridad, el rocuronio no produce fasciculaciones y, además, puede ser utilizado para disminuir la intensidad y la duración del bloqueo de succinilcolina. Sin embargo, existen reportes que evidencian un efecto residual cuando es utilizado como único bloqueante neuromuscular, aumentando la duración del efecto y, por tanto, la necesidad de utilizar otros medicamentos, tales como sugammadex o neostigmine, para generar reversión, afectando clínicamente al paciente e incrementando los costos [13].

Costos directos y efectividad

Respecto a los costos asociados al tiempo de inicio de acción, se observó diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de estudio. En el grupo A, los costos fueron de $16012 \pm 58,16$ pesos y en el grupo B, $43585 \pm 102,4$ pesos ($P < 0,0001$), a pesar de que administrar succinilcolina obligó a utilizar más recursos, fue más económica que el bromuro de rocuronio; lo cual se corroboró cuando se evaluaron los costos relacionados al tiempo de relajación muscular, evidenciando que los del grupo A fueron $10972 \pm 341,7$ y del B, 63088 ± 1184 pesos colombianos ($P < 0,0001$).

Cociente costo-efectividad de cada alternativa utilizada

El análisis estadístico reflejó la existencia de diferencias significativas de costo-efectividad en el tiempo de inicio de acción de las dos alternativas ($P < 0,0001$), con una relación más favorable para el grupo A: $248,1 \pm 12,75$ pesos/TIA que para el grupo B: $482,0 \pm 28,72$ pesos/TIA, mostrando así una diferencia de 233,9 pesos/TIA, es decir, 1,94 para el grupo B. Con base en la duración del bloqueo neuromuscular, el grupo A obtuvo el cociente más costo-efectivo: $1319 \pm 15,21$ pesos/minuto de bloqueo motor en comparación con el grupo B, $3159 \pm 229,8$ pesos/minuto de bloqueo neuromuscular.

El mejor cociente costo-efectividad de la succinilcolina logra disminuir el costo asociado a las horas del anesthesiólogo, debido a que en las tiroidectomías los pacientes necesitan menos tiempo para recuperar la actividad motora; sin embargo, debe tenerse en cuenta que en este tipo de cirugías solo se requiere la relajación durante la intubación, por lo que el beneficio no es aprovechable en aquellos procedimientos que necesiten relajación en gran parte del acto quirúrgico. Al elegir la alternativa más costo-efectiva, el tiempo de latencia fue el parámetro de efectividad de mayor importancia, puesto que el uso del relajante muscular está limitado a la intubación.

La ESE Hospital Universitario del Caribe es una institución cuyo presupuesto depende principalmente de los recursos que le aporta el Estado, en donde las tiroidectomías se realizan con bastante frecuencia debido a la alta incidencia de patologías como hipotiroidismo (3% al 5% de toda la población) o cáncer de tiroides (16/100.000 mujeres y

0,7/100.000 hombres) [14]. Por tal motivo, se realizan aproximadamente 120 tiroidectomías al año, lo que representaría \$ 1.921.440, que en caso de utilizar succinilcolina en el procedimiento, o \$ 5.230.200 si se empleara bromuro de rocuronio, evidenciándose claramente que la utilización de succinilcolina produce un margen de diferencia en costos de \$ 3.308.760 por año.

CONCLUSIÓN

La succinilcolina ha demostrado en este estudio, mayor costo/efectividad como relajante muscular en procedimientos de tiroidectomías de pacientes de cirugías programadas, por presentar menor tiempo de latencia, mejores condiciones para intubación, no provoca cambios hemodinámicos clínicamente significativos y un bajo costo en comparación con el rocuronio. Sin embargo, cabe anotar que teniendo en cuenta que el número de pacientes estudiados fue muy reducido, no se pudo realizar un árbol de decisión, con lo que se evidencia que es necesario seguir avanzado en esta línea de investigación de evaluaciones económicas en el área de cirugía, como un elemento preponderante en la toma de decisiones y optimización de los recursos.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a la Facultad de Ciencias Farmacéuticas de la Universidad de Cartagena y a la ESE Hospital Universitario del Caribe por facilitar el desarrollo de este trabajo.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores no declaran conflicto de intereses.

REFERENCIAS

1. D. Rosselli, P. Lasalvia, Los estudios económicos en enfermedades crónicas de alta prevalencia, *Acta Med. Colomb.*, 40(4), 274-276 (2015).
2. J.R. Ortiz-Gómez, I. Fornet-Ruiz, F.J. Palacio-Abizanda, Fundamentos de farmacoeconomía y su aplicación en anestesia clínica, *Rev. Esp. Anesthesiol. Reanim.*, 58, 295-303 (2011).

3. J.E. Machado-Alba, D.A. Medina-Morales, Comparación de efectos y costos de anestésicos inhalados, *Rev. Med. UIS*, **28**(1), 79-80 (2015).
4. T. Takazawa, T. Suto, A. Masako, T. Anzai, T. Horiuchi, K. Yamada, S.Y. Yuji, S. Saito, Comparison between succinylcholine and rocuronium as neuromuscular blocking agents for electroconvulsive therapy in a patient with pseudocholinesterase deficiency, *JA Clin. Rep.*, **1**, 1-4 (2015).
5. J. Fabregat-López, C. Candia-Arana, C. Castillo-Monzón, La monitorización neuromuscular y su importancia en el uso de los bloqueantes neuromusculares, *Rev. Colomb. Anesthesiol.*, **40**(4), 293-303 (2012).
6. I. Cordero, A. Escobar, R. Gutiérrez, Algoritmo para la conducta anestésica de los miasténicos tributarios de tratamiento quirúrgico, *Rev. Mex. Anesthesiol.*, **30**(3), 151-157 (2007).
7. M. Abreu, I. Cordero, G. Pérez, Reversión del bloqueo neuromuscular inducido por vecuronio: sugammadex o neostigmina, *Rev. Cubana Anesthesiol. Reanim.*, **13**(3), 253-267 (2014).
8. E. Yasmani, P. Cifuentes, A. Sanabria, L. Domínguez, Tiroidectomía ambulatoria: análisis de minimización de costos en Colombia, *Rev. Colomb. Anesthesiol.*, **29**, 319-326 (2014).
9. M. Fernández-Ordóñez, "Comparación del coste-efectividad entre la anestesia subaracnoidea y general para el tratamiento quirúrgico de la hernia inguinal en una unidad de cirugía sin ingreso", tesis doctoral en Ciencias de la Salud, Universidad de Alcalá, 2014, pp. 1-136.
10. S.C. Marsch, L. Steiner, E. Bucher, H. Pargger, M. Schumann, T. Aebi, P.R. Hunziker, M. Siegemund, Succinylcholine versus rocuronium for rapid sequence intubation in intensive care: A prospective, randomized controlled trial, *Critical Care*, **15**(4), R199 (2011).
11. W. Mallon, S. Keim, J. Shoenberger, R. Walls, Rocuroniumvs. Succinylcholine in the emergency department: A critical appraisal, *J. Emerg. Med.*, **37**, 183-188 (2009).
12. F.M. Parrilla-Ruiz, I. Aguilar-Cruz, D. Cárdenas-Cruz, L. López-Pérez, A. Cárdenas-Cruz, Secuencia de intubación rápida, *Emergencias*, **24**, 397-409 (2011).
13. F. Ariza, F. Dorado, L.E. Enríquez, V. González, J.M. Gómez, K. Chaparro-Mendoza, Á. Marulanda, D. Durán, R. Carvajal, A.H. Castro-Gómez, P. Figueroa,

H. Medina, Postoperative residual curarization at the post-anaesthetic care unit of a university hospital: A cross-sectional study, *Colomb. J. Anesthesiol.*, **45**(1), 15-21 (2017).

14. M. Castro-Jiménez, D. López-Daza, Estabilidad de la mortalidad por cáncer de tiroides en un país emergente, *Rev. Salud Públ.*, **17**(1), 1-11 (2015).

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

R. Caraballo-Marimón, S. Uribe-Merlano, A. Álviz-Amador, Análisis costo-efectividad de rocuronio y succinilcolina en tiroidectomías programadas, *Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm.*, **46**(3), 357-370 (2017).

Towards a transformation in the pharmacist care paradigm: A scoping study

José Julián López¹, José Gilberto Orozco²

¹ Grupo RAM, Red para el uso Adecuado de Medicamentos, Departamento de Farmacia, Universidad Nacional de Colombia, Cra. 30 No. 45-03, Bogotá, D. C., Colombia. E-mail: jjlopezg@unal.edu.co

² Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Cra. 30 No. 45-03, Bogotá, D. C., Colombia. E-mail: jjlopezg@unal.edu.co

Received: September 5, 2017.

Accepted: November 3, 2017.

SUMMARY

Introduction: In a paper published by Hepler, it is mentioned that the Pharmaceutical Care constitutes a change in the paradigm of the profession, an affirmation that it is necessary to clarify since apparently, this concept is not used from the philosophy or the social sciences. *Methodology:* A scoping study was performed from systematic reviews of literature and meta-analysis published in MEDLINE, EMBASE and LILACS, which the role of the pharmacist in the different settings of health care was studied. It was not restricted by language or date of publication. *Results:* The selection process identifies 86 reviews published between 1998 and 2014, of which 84.9% are Systematic Review (SR). It was studied all care settings 23.3%, community 22.1%, and ambulatory setting 22.1%. According to the title, 65% referring to the role of the pharmacist, 21% with pharmaceutical care or other related terms and 14% with clinical pharmacy services. There is no uniformity in the concepts of pharmaceutical care or drugs related problems. *Conclusions:* It is necessary to construct the knowledge object of pharmaceutical care activities from a paradigm that allows another understanding of pharmacist interventions, construct values in the patient-pharmacist relationship supported in Latin American bioethics and a methodology of research that transcends the findings of the performed studies using the designs of classical epidemiology.

Key words: Pharmaceutical care, pharmaceutical services, drug related problems, systematic review.

RESUMEN

Hacia una transformación del paradigma del farmacéutico asistencial: una revisión de alcance

Introducción: en un artículo publicado por Hepler, se menciona que la atención farmacéutica constituye un cambio en el paradigma de la profesión, afirmación que es necesario aclarar, ya que, aparentemente, este concepto no se utiliza desde la filosofía o las ciencias sociales. *Metodología:* se realizó un estudio de alcance a partir de revisiones sistemáticas de literatura y metanálisis publicadas en MEDLINE, EMBASE y LILACS, en las que se estudió el papel del farmacéutico en los diferentes contextos de atención de la salud. No se restringió por el idioma o fecha de publicación. *Resultados:* el proceso de selección identificó 86 revisiones publicadas entre 1998 y 2014, de las cuales el 84,9% son revisiones sistemáticas. Se estudiaron todos los ámbitos de atención en el 23,3%, comunitario 22,1% y ambulatorio 22,1%. Según el título, el 65% se refiere al papel del farmacéutico, el 21% con atención farmacéutica u otros términos relacionados y el 14% con los servicios de farmacia clínica. No se evidencia uniformidad en los conceptos de atención farmacéutica ni problemas relacionados con medicamentos. *Conclusiones:* es necesario construir el objeto de conocimiento de las actividades de atención farmacéutica a partir de un paradigma que permita otra comprensión de las intervenciones farmacéuticas, construir valores en la relación paciente-farmacéutico apoyada en la bioética latinoamericana y una metodología de investigación que trascienda los hallazgos de los estudios realizados desde la epidemiología clásica.

Palabras clave: atención farmacéutica, servicios farmacéuticos, problemas relacionados con medicamentos, revisión sistemática.

INTRODUCTION

The activities of the pharmacist have introduced a significant change since the 1990s, which has been described by Hepler as a change in the paradigm of the profession. However, it must be clarified that this implies a different conception of the health-disease concept, the drug, and the process itself of pharmaceutical care.

The main activity of the new professional pharmacist was the artisanal manufacture and personalized distribution of the medicine in the seventeenth century. This situation remained until the end of the 19th century when the industrialization processes

reached the field of medicine, and the pharmacist had to leave the apothecary aside to make way for the pharmacy-drugstore. In the middle of the 20th century, due to a series of political, social, and economic facts, the professional pharmacist faces a different relationship with people who use medicines, which we will call in this document “Pharmaceutical Care Activities (PCA).” The reason for the shift in the relationship was the pharmacist’s role: in the pharmaceutical industry to design new pharmaceutical forms, production, quality control of medicines, and in the community pharmacy to the distribution, procurement, and dispensing of medications [1-3]. This relationship was born, at least in part, with the aim of controlling and reducing the medicine’s toxic effects and improving their effectiveness when their production and availability in the market increased. Although it was initially insisted that this constituted a commitment and a responsibility of the pharmacist with the patient to maximize the chances of therapeutic success with minimal adverse effects; the economic background in this undertaking is perceived as such [4, 5].

Hepler attributes a change to this new activity in the paradigm of the profession. An affirmation that is necessary to clarify since this concept acquires different meanings, for example, for Plato the paradigm is a case of the model or the rule; for Aristotle, is the argument that is destined to be generalized; for Kuhn, they are the models that establish the form in which the scientific investigation is realized, these models are constituted by laws, theories, application, and tools necessary for their demonstration; for Morín, it is “... a mental and cultural structure which one looks at the reality, and because of being cultural, are unconscious”; and finally, for the Social Sciences, it consists of a “set of opinions and beliefs that make up the general image or concept of the world that a person, time, or culture has, from which a person interprets its nature and everything that exists” (world’s view). In any case, every paradigm contains hidden a small nucleus of postulates and principles of knowledge; which rules and controls the entire cognitive field of reference, and constitutes the set of beliefs, imaginaries, discursive practices, concepts, ideas, recognized values, techniques, and truth criteria of a community [6-9].

For the development of PCAs, the concepts of ‘health’ and ‘health care’ must be taken into account. In one hand, it is necessary to clarify that ‘health’ is not the antagonist of illness and it is rather constituted of a relational matter that affects the daily life of social groups, and it is part of a process in which subjectivity is constructed collectively. The social response to the disease (care) is also a common and frequent fact that contributes to the formation of an essential structure for the production and reproduction of society [10, 11]. The disease and the response that it originates are fundamental processes in all social systems and groups that produce representations and practices, and constitute a piece of knowledge that allows them to understand, confront, solve

and, in many cases, pretend to eliminate diseases. For that reason in the social medicine field the term, Health-Disease-Care process is used since these events cannot be disconnected [12, 13]. Concerning the care process for our case, it is composed of drugs and pharmaceutical care (PC). For the first, drugs are considered a chemotherapeutic agent that presents an ontological dichotomy (merchandise and symbol) that is studied from different perspectives: experimental pharmacology, clinical trials, pharmaco-epidemiology, and pharmaceutical technology, among others. About PC, it has been established as the paradigm (according to Plato and Aristotle) of PCA. The concept was proposed in 1990 by Hepler [4], in the United States from a term used by Mikeal *et al.* in 1975 as an approximation of the definition analogous to medical care, then it was spread to Europe and Latin America, and since that moment, it has been subject to changes and proposals, mainly methodological ones. Both the health-disease concept and the care activities have undergone transformations throughout the human history depending on the current paradigm.

It is proposed to reflect on the paradigmatic basis, concept, approaches, and methodology of the PCA to contribute to the construction of the knowledge object in a different way that recognizes and stimulates the existence and manifestations of diverse perspectives, to understand and to debate them, for which the following elements are required: 1) To recognize and identify the person as an individual immersed in complex social relationships that make him/her more than the sum of cells, tissues, organs, and systems, 2) To use the term *cuidado* (“care” in Spanish) that includes many other aspects such as commitment, responsibility, and needs assessments that left out in the term *atención* (current translation into Spanish of the word “care”), 3) To construct the drug related problems (DRP) from the perspective of social medicine and taking into account the priority of the patient’s needs according to the proposal of Maslow, and 4) To propose the use of social epidemiology and other qualitative methodological approaches (participatory action research, for example) for research and professional practice that allow individual and collective interventions from the social paradigm.

METHODOLOGY

Design: a scoping study was carried out using tools of the Reviews of Reviews.

Question for the review: what are the approaches, methodologies, and results obtained in the different systematic reviews and meta-analyses on PCAs?

Inclusion and Exclusion Criteria: papers that had a SR or Meta-Analysis (MA) as a research design, which was already published at the time of the search, and that described or evaluated the PCA in any setting (community, ambulatory or hospital)

were included. The papers were classified as SR if it includes at least the following characteristics: a described search strategy, the use of at least two databases, and selection of papers in pairs. Those studies in which the pharmacist's intervention was not sufficiently clear in the full text or that has been carried out by pharmacy students were excluded since it is intended to identify the PCA from a professional performance perspective and not from the academic standpoint.

Information Sources: the MEDLINE, EMBASE, LILACS databases were used. Besides, the papers cited in the articles obtained to detect more relevant articles, and in turn, the references of those articles were reviewed until that strategy was exhausted. It was used the bibliographic material the authors had and was found in publications that are unique to the topic in the following journals: *Research in Social and Administrative Pharmacy*, *Pharm Care Esp*, *American Journal of Health-System Pharmacy*, *American Journal of Hospital Pharmacy*.

The searching strategy included:

MEDLINE: (Pharmaceutical services [MeSH] OR "Pharmaceutical care" [tw] OR "Drug Therapy Management" [tw]) AND ("Systematic review" [tw] OR "Meta-analysis" [tw]).

EMBASE: 'pharmaceutical services' / exp OR 'pharmaceutical services' OR 'community pharmacy services' / exp OR 'community pharmacy services' OR 'pharmacy service, hospital' / exp OR 'pharmacy service, hospital' AND (systematic review 'AND' systematic review (topic) ' / OR' meta-analysis').

LILACS ("pharmaceuticalcare" OR "atención farmacéutica") OR "pharmaceuticalservices" OR "servicios farmacéuticos". Limited to systematic reviews and meta-analyses.

Studies Selection: two reviewers independently pre-selected the references by titles and abstracts, and then, the pre-selected reviews were evaluated with the full text. If the study did not meet all the inclusion criteria or if it had any exclusion criteria; it was classified as an 'excluded study', justifying the reason for disqualification. Disagreements between the reviewers were solved after discussion with the authors, and in any case, an external evaluator was required.

Data collection: data were extracted from published studies using a pre-piloted Microsoft Excel® format, initially based on the variables contained in the Data Collection Checklist of the Cochrane Effective Practice and Organization of Care Review Group (EPOC), which was refined, based on the work objectives and the reference framework presented. The extraction of data from each article was carried out by three inde-

pendent reviewers (including the authors), who resolved their disagreements through the author's participation in the review of reviews.

RESULTS AND DISCUSSION

This section presents a general description of the type of review, the settings of care, and the terminology used in the title to describe care activity. Subsequently, the results of the approach are presented, then the construction of the knowledge object and finally the methodology used.

Scoping studies offers a good alternative since they are used when a literature volume has not yet been extensively reviewed or exhibits a large, complex, or heterogeneous nature that is not amenable to a more accurate systematic review [18, 19]. Other designs were not adequate to perform our review [14-17].

Figure 1 describes the selection process where 86 reviews published between 1998 and 2014 were finally included; of which 73 (84.9%) were SR and 13 (15.1%) were MA. These SR/MA studied all care settings (n = 34, 39.5%), community (n = 19, 22.1%), ambulatory setting (n = 19, 22.1%), and hospitality setting (n = 14, 16.3%). Care setting refers to the place where the practitioners perform their activities. Thus, ambulatory setting is outside of hospitals, hospitality setting is in the hospital and community setting refers to the neighborhood pharmacy. According to the title, 7 reviews were recovered with *pharmaceutical care*, 4 with *pharmacist care*, 56 referring to the role of the pharmacist (29 explicitly mentioned the intervention), 8 with *clinical pharmacy services*, 4 with *pharmaceutical/pharmacist/pharmacy service*, 3 with *medication review*, 2 with *medication management*, 1 with *pharmacotherapeutical follow-up*, and another with *pharmaceutical patient assistance programs*.

PCAs approaches

Due to the concept of approach can be interpreted in several ways; this review will consider: first, the used definition of PCA, and second, the ideology of care. Regarding the definition of PCA, it was take into account whether it is used some term related to PCAs (PC, clinical pharmacy, pharmacotherapeutic follow-up, etc.), and second, if the approach used the ideology of care proposed by Bjorkman Bernsten and Sanner [20], which identified patient-centered care (PCC) and evidence-based medicine (EBM) as the basis of four recognized methodologies: Strand, Granada, Pharmaceutical Care Network European (PCNE), and Apoteket. Since this ideology as such is not described in any review, it was searched its presence in the SR/MA of some of the methodologies mentioned above. This analysis found that in 31.4% (27/86) of all selected reviews,

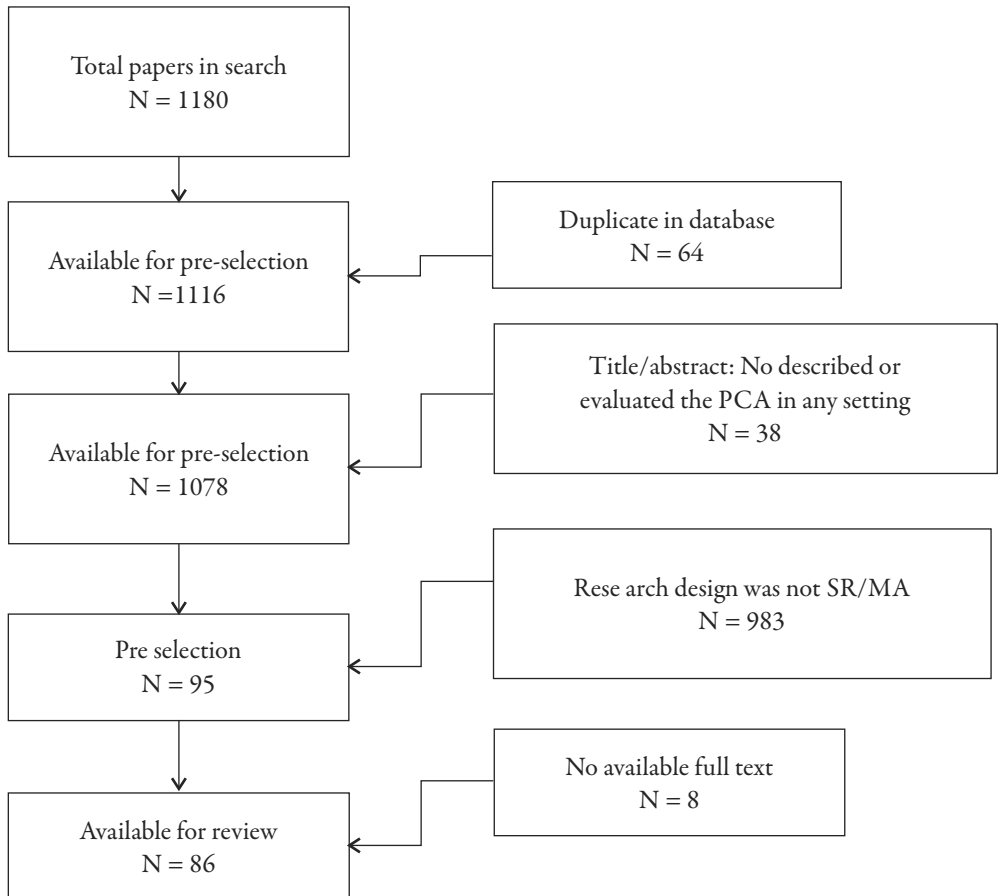


Figure 1. Scheme of inclusion and exclusion criteria of studies.

some of the concepts previously described were mentioned. The 17.4% (15/86) of the reviews were identified using the Hepler/Strand/Cipolle methodology (unique to the PCC approach), and 3.5% (3/86) with the Granada methodology which was discussed with that of Hepler and Strand. Other practices such as Clinical Pharmacy, Pharmaceutical Assistance, and Medication Management were present in 5.8% (7/86) of the publications, while in 2.3% (2/86) the term PC was mentioned, but there was no methodology the authors of the review are identified with.

As in the reviews by Melchioris *et al.* and Kennie *et al.* [21, 22], it is identified the misuse of the term PC, the incorrect indexing, lack of definition in the study methodology, and some reviews only describe patient counseling, clinical pharmacokinetic services, and review of the medication use. Occasionally it could be thought that the justifica-

tion for their presence in the health team is rather sought, as mentioned by Oliveira *et al.* [23]. This disagreement with the term PC may be related to the following aspects:

- According to Hepler [24], the concept of PC stimulates the pharmacists' imagination, causing the pharmacist to emphasize more some ideas than others and forgetting that medication therapy cannot be provided without the collaboration of the patient and other health professionals. Its evidence is that Van Mil and Fernandez-Llimos [25], Machuca *et al.* [26], Blackburn *et al.* [27], Alina Martínez [28], have debated the PC concept, and recently, Allemann *et al.* [29] performed a review of the PC's definitions found in the literature, in order to construct one that includes all existing ones.
- Cipolle *et al.* [30] mention that it is possible that the differences in the conception of the term PC are related to the cultural characteristics, higher education training centers, and health systems of each country.
- Although PC is accepted by most pharmacists, precise information is needed on the roles and responsibilities that pharmacists assume in providing this service. In published studies, the adopted definition or the title does not always coincide with the concept and philosophy of the practice, defined by Hepler and Strand. Although, it could be thought that they perform similar methods [21, 22, 31].
- Several authors [20, 32, 33] have mentioned that the pharmacist possesses knowledge that no other professional has; and the difference in the terms that describe the PCAs is in its application and who benefits from that knowledge: if it is the group of health professionals, it is called a clinical pharmacy; if it is the patient, it is called PC; if it is the community health, it could be the pharmacy cognitive services.
- Van Mil and Fernandez [25] claim that there is also a problem in the translation into Spanish of the term 'pharmaceutical'. Since 'pharmaceutical' is associated with the field of medicine design and development, while 'pharmacist' refers to the professional and includes activities related to the prevention and promotion of health from the field of medicines; they propose to use the term *Cuidado del Farmacéutico* in exchange for *Atención Farmacéutica* in Spanish. Gastelurrutia [34] also discusses the problem of translating from English into Spanish and proposes that the original term (Pharmaceutical Care) should be maintained so that it does not lose its meaning. The question arises whether PC is focused on the pharmaceutical product or the patient.
- In the practice of PCA, there is a predominance of the administrative-managerial-technological perspective in the provision of health services above the

humanistic-educational-legislative perspective, without consideration of the paradigmatic due to it is not being under discussion for the majority of researchers, legislators, and administrators.

The second aspect of analyzing is related to the ideology of care, so it is necessary to discuss the interpretation of the word *atención/cuidado* (care) and its subsequent implementation in the identification of needs, problems, and anguish of the patient. For this the following aspects are considered:

- The meaning of ‘care’ when translated into Spanish as *atención* loses its sense of integrality, horizontal, symmetrical, participatory relationships, and intersectorality, as well as being interested in something or someone, giving importance, caring, or worrying [13].
- According to Cipolle *et al.* [30], there are two ways of using the word ‘care’ (*cuidado*) in the realization of PC: the first one is considered as the technical dimension to care patients that is the guiding axis of care (*atención*) centered on users, where the level of analysis of the user-pharmacist relationship is related to the ways of services organization, connecting the clinical dimension with the management dimension. The second one is to demonstrate that taking care of a patient is to be concerned with the patient’s welfare. An approach that is consistent with what was stated in the Alma-Ata Declaration, the term ‘care’ is understood as the health care task that goes beyond care (*atención*) [13, 30]. The use of this word in the care process is an advance in the realization of the practice of PC, since it takes into account the needs, culture, environment, and commitment to the patient’s welfare, although implicitly reflects the lack of patient autonomy.
- Care (*cuidado*) can also be understood as the non-formal health practices (preventive or curative) performed by people outside the health system. According to this, care can be developed individually (self-care: diets and physical exercise) or care by other caregivers. From Latin American social medicine and collective health approach or perspective, it has been argued that this meaning brings up a risk for the individuals and families, as being held responsible for caring or neglecting their health, thus individualizing and privatizing this function, disconnecting it from its historical, political, economic, and collective construction dimensions, and exempting the States in their responsibility of caring for people [13, 35].
- Care from the bonding-affective approach, used by the professional nursing, involves not only the patient care tasks but also a tacit work of emotional attachment to the patient [13]. The nursing profession has developed at least three

models of care: naturalistic, substitutive or helping, and interrelated [36]. This aspect, not yet explored, could be useful in the practice of pharmaceutical care.

Two groups of authors identify two ideologies. They agree with one, the PCC; however, they differ in the other ideology. Bjorkman *et al.* [20] propose the EBM approach, while Cipolle [30] suggests the product-centered approach. As mentioned above, PC can be performed either using EBM or the PCC as a care ideology. From the results of this review, it was found that in neither case, the patient was the center of attention and apparently the EBM is used to propose a solution to their needs. EBM is the most direct and aggressive way to consolidate the hegemonic medical model (HMM) [37] because it eliminates the social context, isolates prejudices, ideologies, and preconceptions that may affect the objective interpretation of results and leaves out everything that does not have scientific evidence. However, the prescription is not objective and free of values, but it is socially and culturally determined because it is based on personal interactions with the pharmaceutical industry representatives, colleagues, and opinion leaders [38]. Under this approach, health care professionals search for scientific evidence of the interventions that could be used, leaving aside the needs and expectations of the patients. The PCC supposes a change in the way of thinking of the healthcare professional (especially the physician) because he has to surrender his absolute control and give power to the patient. The PCC will allow a pharmaceutical-patient relationship (PPR) in which responsibility is shared and an alliance that promotes the patient's health is generated [39].

Construction of the knowledge object (PCAs)

In the construction of the knowledge object, the following activities, among others, were taken into account:

Recognition of the problem of drug use: 23.3% (20/86) of SR/MA used the term drug-related problem (DRP). Of these, 60% (12/20) referred to the classification proposed by Strand; the rest did not reference any author. Because there is no unit of judgment regarding the DRPs classification, some of them are mentioned without their being in a particular classification: 23.3% of the reviews identified that the problem of drug use was related to clinical aspects (adherence, interactions, adverse reactions), administrative (errors in dispensing, lack of access), and in some cases economic (therapy cost).

Identification of the causes of the drug problem: 67% (58/86) of the reviews identified the causes, which were related to the patients in a 34.5% (20/58), with prescribers in 55.1% (32/58). Other causes such as the care load, lack of capacity of the institution, informal prescribers, and pharmaceutical promotion represented 10.4% (6/58). In general terms, 25% of the reviews identified a lack of knowledge and skills as a cause of

inadequate medicines uses, 15% lack of independent information, 1% non-restrictive availability of medicine, and excessive work of health professionals. Lack of access to medications, inadequate promotion, and profit sales was not identified in the reviews.

It seems that the identification of problem associated with the drug use is the central axis of the pharmacist's care activity, which is done according to the literature consulted through the DRP. However, this term or some of its equivalents (Medication Related Problem, Drug-Related Problem) are far from being universally accepted. Some authors have found up to 14 different classifications, some of which have no definition or have not been validated [40-42]. On other cases, it has also been used in the context of pharmacovigilance, not only in its definition but as a system for classifying adverse drug reactions [43, 44].

The results of this review show that only a deficient number of reviews use the term DRP and in almost all cases they refer to Strand *et al.* Also, it can be identified in all of them that these DRPs are related to biological aspects (not control of a disease, insufficient or excessive doses, adverse reactions, etc.), administrative aspects (inadequate dispensing, no medication availability, lack of controls, lack of information, etc.), communicative aspects (lack of information, communication, education, etc.), and only in the case of PCNE explicitly recognize economic problems (the medicine is more expensive than necessary) [32, 42].

Although Hepler [4] firmly insisted that PC constituted a paradigm change where the pharmacist activities were now focused on the patient rather than on the medicine; the definition and classification of DRPs dealt a severe blow to this claim, since its construction is based on the product (interactions, adherence to the medicine, lower doses, adverse reactions, etc.) Despite the individual efforts to show the identification of DRPs from the patient's point of view, the other needs (according to Maslow) that contribute to the current health situation are not discussed or considered [45]. DRPs are conceptual and theoretical constructions of pharmacists where patients' participation has not been taken into account, with some exceptions [46], and the pharmacists do not consider that most of the identified DRPs are not the responsibility of the patient. An individual identification and intervention are made without taking into account the social, cultural, and economic context in which the patient lives. These findings may mean how deep the positivist paradigm is rooted in the pharmacist's thinking scheme, which partially explains the inconclusive results of the pharmacist interventions.

In almost half of the systematic reviews, the authors conclude that it is not possible to attribute to the pharmaceutical interventions the observed changes in the evaluated

variables, almost always due to methodological reasons. By analyzing the results in this way, interventions are being evaluated in terms of HMM (control of biological parameters and in the best cases hospitalizations) and the health system management model (efficiency in the service provision from the optic of the patient and the provider), which is generally related to the increase in expenditure, which puts the financial viability of health systems at risk.

It is evident in this way of constructing the knowledge object that the characteristics of the positivist paradigm which confer the 'objective' character given by the rules of the scientific method, with experimental research, standardized tests, and extensive participation of statistics in an improper process, far from the object-subject relationship of research-care [47]. The health concept is interpreted as absence of something (lack of clinical manifestations or symptomatology). Hence, the pharmacist is recognized as an agent that controls the process, verifies the prescriptions, externally and objectively manipulates the health status and needs of the patient. In the relationship with the patient, the profession is practiced from the vertical relationship, causing the patient to act passively, placing his/her trust in the pharmacist's knowledge, discarding his/her knowledge about what happens in his/her body. A change in the paradigm could show that DRPs have unknown social causes: discrimination (gender, class, ethnic), social stigmatization of certain diseases and medicalization, among others. The medications can also be shown as a source of enrichment for particular groups or to be considered in its symbolic dimension [35, 48].

Some of the explanations for this way of constructing the knowledge object can be found in the United States. First with the reform of the faculties of medicine by the foundations of John D. Rockefeller and Andrew Carnegie in the years before the World War II, and the reformist processes of health systems that began in the 80's and were exported to other countries since the 90's [49, 50]. These last reforms allowed the financial capital introduction in the health sector and, with this, new social actors, changes in the sector regulation, and new models of insurance that directly impacted the administration and the provision of services. The overwhelming entry of this capital and its logic in the health sector changed the rules of the game at an economic level, introduced changes in individual and collective subjectivities in relation to the health/illness conception, transformed patients/users into clients/consumers [50], and forced the professionals decisions to be subject to those of a system administrators in order to ensure efficiency in the delivery of services (health as a real market), through control of prescriptions and decisions based on EBM [51]. The pharmaceutical industry took advantage of the transformation strategy to customers/consumers and promoted silent reforms to reposition itself in the market: it stimulated regulatory changes that allowed to impact the medicines and medical technology approval and commercialization, the

creation and redefinition of diseases (mongering disease), the modifications in the clinical protocols that favor the over-diagnosis, and the mechanisms used to promote the demand for procedures and medicines that also justify the high prices that have to be paid for them [35, 50]. It is in this scenario that the pharmacist assumes a leading role in advocating for the rational use of drugs with an apparently humanitarian objective (reducing adverse reactions, ensuring therapeutic results, improving the quality of life), but with a background eminently economic of a capital accumulation that is in dispute: financial capital vs. industrial capital [50].

Methodologies used in the practice of PCAs

Due to in practically none of the reviews describe the methodology used in the original studies, the chosen aspects were analyzed taking into account the people who participated in the care activity (who and to whom the intervention was performed), and the context in which this activity was carried out and the interventions were implemented.

Actors in the practice of PC: the categories of the personnel that was intervened by the pharmacist during the development of the studies were related. In 69.7% (60/86) the patient was the only subject of intervention; whereas, the physician was intervened in the 1.1% (1/86) of the reviews. The staffgrouping refers to the group of physicians and nurses, clarifying that none of the reviews refer to another professional.

Situations in which the pharmacist intervenes: the pharmacist activities can be focused on either the person with an illness or the person as a drug consumer. In 59.3% (51/86) of the reviews focus the problem of the chronic non-communicable diseases. The 4.6% (4/86) was included in the category of “several diseases” since, in the hospital setting, patients are hospitalized for complications of their chronic processes or for acute diagnoses (infections, trauma, cancer), which for their high diversity are very difficult to group. 8.1% (7/86) of the reviews were concerned with the use of medication and the polymedication.

Interventions: according to the classification proposed by Berimój [52], Type 2 interventions (education activities) were the most frequent with 52.3%, followed by Type 10 interventions (drug therapy follow-up or any other type of follow-up) with a 29%. Type 7 and Type 9 interventions (signs and symptoms monitoring, education and surveillance device, respectively) were not performed in any of the studies included in the review.

Outcomes: since there are different ways of classifying the evaluated outcomes in the literature on this topic, for this study we present the two most recognized ways of doing so. According to the proposal of Kozma *et al.* [53], clinical outcomes are the

most frequently evaluated with 83.8%, followed by economic ones with 31.3%, and humanistic ones with 27.9%. According to the Benrimoj classification [52], Level III outcomes (other indirectly connected variables, pre and post educational tests such as medication use, adherence, etc.) with 37.2%, and Level IV outcomes (other variables not connected with clinical outcomes such as patient satisfaction, physician satisfaction, etc.) with 34.9%, were the most frequently evaluated. In economic outcomes, all studies belonged to Level I and II (minimum cost information, descriptive studies of cost). The percentages add more than 100% because the studies can evaluate more than one level of outcomes.

For the discussion of the methodology used in the development of the PCA, it can be affirmed that all of them have a very similar structure, closely related to the Clinical Method and the Nursing Care Process, which includes the following steps: problem identification, analysis and evaluation (diagnosis), proposal and implementation of solutions, and evaluation of results. The results show a high percentage in which only two actors appear: the pharmacist and the patient. Few studies include physicians or nurses, much less other health professionals, the state, the pharmaceutical industry, insurers, hospitals, employers, among others. Morin insists on using the transdisciplinarity to overcome the splitting of knowledge and thus build a totalizing and interacting reality [7]. Although the consulted bibliography emphasizes on the fact that the center of attention is the patient, it could not be observed in any of the recovered studies that the patient was involved as an active or participatory person within the process [4, 5]. Another aspect related to the actors is the performance of the pharmacist; since for the provision of the PC service requires the development of new knowledge and skills; that by not being described, can lead to different conclusions due to a lack of homogeneity in these competencies and the practice sites of each study [22, 54].

There is a high interest in the intervention of chronic non-communicable diseases and problems such as polymedication and the adequate use of medications. Interventions are individual and focused on biological aspects. The outcomes assess the results regarding the HMM and the health system management model. Once again a paradigm of positivism at the service of economic interests is exposed, either as financial capital or industrial capital.

The use of classical epidemiology as a research tool leads to an excessive confidence in statistics and can lead to results with negative consequences, such as the stigmatization of people with some characteristic that is far from 'normal.' Mathematics is an exact science, but its application to the social sciences is not, because behind every study there

are decisions that are influenced by personal, cultural, political, and economic aspects. Researchers often forget this limitation and interpret the results of a statistical study as if they were the absolute truth. Therefore we make decisions in public health based mainly on these results that sometimes find spurious associations. As a consequence, it is possible for society or decision-makers to conclude that something has to be done to help those who are supposedly affected, stating the beginning of medicalization and iatrogenic [55].

The concept of PC was popularized 27 years ago, and it began to develop in the world. It seems to be time to reflect on the importance of these health care activities on public health and the welfare of people. From the analysis made in this discussion, it seems that the pharmacists have dedicated ourselves to reproduce the HMM, because this gives us the tranquility of a “scientific” support that seems indisputable, the labor stability and the social recognition that we have tried to demonstrate since we started to venture into this field of pharmacy. It is clear that epistemological changes are required to help to construct the knowledge object differently with a methodology that allows a realistic approach to the patient and their needs without isolating the social determinants of the health-disease process, and it is also necessary to rethink the ethical basis of the PPR in order to contribute to the understanding, interpretation, and explanation of the raised problems. That way may be the primary cause for many SR/MA fail to show conclusive results.

CONCLUSIONS

A lack of consensus or agreement was identified in the definition of what is and is not PC, although it must be recognized an effort to explain the differences and proposed agreements in the consulted literature. The literature describes the existence of two approaches: technical prescription-focused and humanistic (patient-centered), however, it was only possible to have evidence of the first one. The construction of the knowledge object is based on the positivist paradigm, where DRP is the pharmacist’s center of attention, despite there is still no consensus on the different proposals. The used methodology shares elements of the Clinical Method and the Nursing Care Process, and apparently, with values of the principlism ethics. Interventions, outcomes, and results are supported by the HMM and the studies in classical epidemiology that reproduces this way of understanding health-disease-care, where the social, economic, and political aspects related to medicine are invisible.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank Universidad Nacional de Colombia for the logistic and administrative support to be able to develop this type of research.

DISCLOSURE STATEMENT

No potential conflict of interest was reported by the authors.

REFERENCES

1. A. Jácome-Roca, "Historia de los medicamentos", Kimpres S.A., Bogotá, 2003, vol. 1, p. 65.
2. J. González-Núñez, "La farmacia en la historia. La historia de la farmacia", Grupo Ars XXI, Barcelona, 2006, vol. 1, p. 120.
3. M.E. Alegre-Pérez, M.E. Gil-Alegre, "Historia de la farmacia: la farmacia en el siglo XIX", Ediciones AKAL, Madrid, 1992, vol. 1, p. 32.
4. C.D. Hepler, L.M. Strand, Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care, *Am. J. Hosp. Pharm.*, 47, 3 (1990).
5. R.J. Cipolle, L.M. Strand, P.C. Morley, "El ejercicio de la atención farmacéutica", McGraw-Hill/Interamericana de España SAU, Madrid, 1998, vol. 1, p. 58.
6. T.S. Kuhn, "The structure of scientific revolutions", University of Chicago Press, Chicago, 1962, vol. 1, p. 65.
7. E. Morin, Epistemología de la complejidad, *Gazeta de Antropología*, 20, 1 (2004).
8. A. Paiva, Édgar Morin y el pensamiento de la complejidad. *Rev. Cienc. Educ.*, 23, 1 (2004).
9. R. Gómez-Marín, De las nociones de paradigma, episteme y obstáculo epistemológico, *Co-herencia*, 7, 12 (2010).
10. M. Sacchi, M. Hausberger, A. Pereyra, Percepción del proceso salud-enfermedad-atención y aspectos que influyen en la baja utilización del Sistema de Salud, en familias pobres de la ciudad de Salta, *Salud Colect.*, 3, 3 (2007).

11. L. Moreno-Altamirano, Reflexiones sobre el trayecto salud-padecimiento-enfermedad-atención: una mirada socioantropológica, *Salud Públ. Méx.*, **49**, 1 (2007).
12. A.C. Laurell, La salud-enfermedad como proceso social, *Cuadernos Médico Sociales*, **19**, 1 (1982).
13. A. Michalewicz, S. Ardila-Gómez, C. Pierri, Del proceso de salud/enfermedad/atención al proceso salud/enfermedad/cuidado: elementos para su conceptualización, *Anuario de Investigaciones*, URL: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=369139994021>, consultado en junio de 2016.
14. J.P.A. Ioannidis, Integration of evidence from multiple meta-analyses: A primer on umbrella reviews, treatment networks and multiple treatments meta-analyses, *Can. Med. Assoc. J.*, **181**, 8 (2009).
15. G. Wong, T. Greenhalgh, G. Westhorp, J. Buckingham, R. Pawson, RAMESES publication standards: Meta-narrative reviews, *BMC Medicine*, **11**, 1 (2013).
16. S. Davey, A. Davey, J. Singh, Metanarrative review: Current status and opportunities for public health research, *Int. J. Health Syst. Disaster Managem.*, **1**, 2, (2013).
17. V. Smith, D. Devane, C.M. Begley, M. Clarke, Methodology in conducting a systematic review of systematic reviews of healthcare interventions, *BMC Med. Res. Methodol.*, **11**, 1, (2011).
18. M.D. Peters, C.M. Godfrey, H. Khalil, P. McInerney, D. Parker, C.B. Soares, Guidance for conducting systematic scoping reviews, *Int. J. Evid.-Based Health*, **13**, 3 (2015).
19. H. Arksey, L. O'Malley, Scoping studies: Towards a methodological framework, *Int. J. Social Res. Methodol.*, **8**, 1 (2005).
20. I.K. Bjorkman, C.B. Bernsten, M.A. Sanner, Care ideologies reflected in 4 conceptions of pharmaceutical care, *Res. Social Adm. Pharm.*, **4**, 4 (2008).
21. A.C. Melchioris, C.J. Correr, R. Venson, R. Pontarolo, An analysis of quality of systematic reviews on pharmacist health interventions, *Int. J. Clin. Pharm.*, **34**, 1 (2012).
22. N.R. Kennie, B.G. Schuster, T.R. Einarson, Critical analysis of the pharmaceutical care research literature, *Ann. Pharmacother.*, **32**, 1 (1998).

23. D. Ramalho-de Oliveira, N.D. Varela, La investigación cualitativa en farmacia: aplicación en la atención farmacéutica, *Rev. Bras. Ciênc. Farm.*, **44**, 1 (2008).
24. C.D. Hepler, Issues in implementing pharmaceutical care, *Am. J. Hosp. Pharm.*, **50**, 1 (1993).
25. J.W.F. Van Mil, F. Fernández-Llimos, What is 'pharmaceutical care' in 2013? *Pharm. Practice*, **11**, 1 (2013).
26. M.J. Martín-Calero, M. Machuca, M.D. Murillo, J. Cansino, M.A. Gastelurrutia, M.J. Faus, Structural process and implementation programs of pharmaceutical care in different countries, *Curr. Pharm. Des.*, **10**, 31 (2004).
27. D.F. Blackburn, E.M. Yakiwchuk, D.J. Jorgenson, K.D. Mansell, Proposing a redefinition of pharmaceutical care, *Ann. Pharmacother.*, **46**, 3 (2012).
28. A.M. Martínez, El concepto atención farmacéutica. Sus influencias gnoseológicas en el contexto de la profesión, *Rev. Centro Invest.*, **4**, 14 (2000).
29. S.S. Allemann, J.W. Van Mil, L. Botermann, K. Berger, N. Griese, K.E. Hersberger, Pharmaceutical care: The PCNE definition 2013, *Int. J. Clin. Pharm.*, **36**, 3 (2014).
30. R.J. Cipolle, L.M. Strand, P.C. Morley, "Pharmaceutical care practice: The patient-centered approach to medication management services", McGraw-Hill Companies, New York, 2012, vol. 3, p. 68.
31. J.W. Van Mil-Foppe, "Pharmaceutical care, the future of pharmacy: Theory, research, and practice", tesis de doctorado, University of Groningen, 2000, p. 125.
32. A. Salazar-Ospina, V. Carrascal, D. Benjumea, P. Amariles, Clinical pharmacy, pharmaceutical care: Concepts, philosophy, professional practice and its application to the Colombian context, *Vitae, Rev. Fac. Quím. Farm.*, **19**, 1 (2012).
33. O.M. Al-Quteimat, A.M. Amer, Evidence-based pharmaceutical care: The next chapter in pharmacy practice, *Saudi Pharm. J.*, **24**, 4 (2016).
34. M.A. Gastelurrutia, E.S. Orte, Pharmaceutical care: ¿Atención farmacéutica o seguimiento de los tratamientos farmacológicos? *Pharm. Care Esp.*, **1**, 1 (1999).
35. I. Illich, "Némesis médica: la expropiación de la salud", Barral Editores, España, 1975, vol. 1, p. 78.

36. M.E. Moreno-Fergusson, Importancia de los modelos conceptuales y teorías de enfermería: experiencia de la Facultad de Enfermería de la Universidad de La Sabana, *Aquichan*, **5**, 1 (2005).
37. E.L. Menéndez, Modelo médico hegemónico: reproducción técnica y cultural, *Natura Medicatrix*, **51**, 1 (1998).
38. D.G. Le Couteur, H. Kendig, Pharmaco-epistemology for the prescribing geriatrician, *Australas. J. Ageing*, **27**, 1 (2008).
39. M.Á. Suárez-Cuba, Medicina centrada en el paciente, *Revista Médica La Paz*, **18**, 1 (2012).
40. A.S. Ospina, G.D.M. Benjumea, M.P. Amariles, Problemas de proceso y resultado relacionados con los medicamentos: evolución histórica de sus definiciones. *Rev. Fac. Nac. Salud Públ.*, **29**, 1 (2011).
41. P.K. Adusumilli, R. Adepu, Drug related problems: An over view of various classification systems, *Asian J. Pharm. Clin. Res.*, **7**, 4 (2014).
42. J.W.F. Van Mil, L.O.T. Westerlund, K.E. Hersberger, M.A. Schaefer, Drug-related problem classification systems, *Ann. Pharmacother.*, **38**, 5 (2004).
43. R.H. Meyboom, M. Lindquist, A.C. Egberts, An ABC of drug-related problems, *Drug Saf.*, **22**, 6 (2000).
44. N. Angulo, F. Jiménez, R. Valcárcel, C. Vaca, J. Orozco, J. López, Conceptos básicos en farmacovigilancia, *Boletín de Farmacovigilancia* (suplemento), URL: <https://www.invima.gov.co/images/stories/boletines/anexoBolet12.pdf>, consultado en agosto de 2016.
45. A.H. Maslow, A theory of human motivation, *Psychol. Review*, **50**, 4 (1943).
46. K. Gordon, F. Smith, S. Dhillon, Effective chronic disease management: patients' perspectives on medication-related problems, *Patient Educ. Couns.*, **65**, 3 (2007).
47. J. Siles-González, Epistemología y enfermería: por una fundamentación científica y profesional de la disciplina, *Enf. Clin.*, **7**, 4 (1997).
48. J. Breilh, La determinación social de la salud como herramienta de transformación hacia una nueva salud pública (salud colectiva), *Rev. Fac. Nac. Salud Públ.*, **31**, 1 (2013).

49. R. Brown, "Rockefeller medicine men. Medicine and capitalism in America", Universidad de California, California, 1980, vol. 1, p. 308.
50. C. Iriart, Capital financiero *versus* complejo médico-industrial: los desafíos de las agencias regulatorias, *Ciênc. Saúde Colet.*, **13**, 1 (2008).
51. G. Cely, Del concepto de paciente a concepto de cliente en la prestación de servicios de salud: un escenario ético enrarecido, *Invest. Enf.: Imag. Desar.*, **1**, 2 (2011).
52. S.I. Benrimoj, M. Frommer, L. Rychetnik, P. Holt, M. Heinke, C. Madronio *et al.*, "The value of pharmacist professional services in the community setting. A systematic review of the literature October 2002-March 2005", Quality Use of Medicines and Pharmacy Research Centre, University of South Australia, Adelaide, 2005, vol. 1.
53. C.M. Kozma, C.E. Reeder, R.M. Schulz, Economic, clinical, and humanistic outcomes: A planning model for pharmacoeconomic research, *Clin. Ther.*, **15**, 6 (1993).
54. E.I. Schafheutle, E.M. Seston, K. Hassell, Factors influencing pharmacist performance: A review of the peer-reviewed literature, *Health Policy*, **102**, 2-3 (2011).
55. T. Forcades i Vila, La medicalización de los problemas sociales, *Rev. Cubana Salud Públ.*, **38**, 1 (2012).

HOW TO CITE THIS ARTICLE

J.J. López, J.G. Orozco, Towards a transformation in the pharmacist care paradigm: A scoping study, *Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm.*, **46**(3), 371-390 (2017).

MEJORES TRABAJOS DE GRADO DE LA CARRERA DE FARMACIA
DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA DURANTE
EL PRIMER SEMESTRE DE 2017

PRIMER PUESTO

Síntesis y caracterización de derivados de 5-aryl-5,6-dihidro-7H-isoindolo[2,1-a] [1,4] benzodiazepin-7,12(7aH)-diona

Synthesis and characterization of 5-aryl-5,6-dihydro-7H-isoindolo[2,1-a][1,4] benzodiazepin-7,12(7aH)-dione derivatives

Realizado por: Fernando Toro Bernal.

Dirigido por: Prof. Ricaurte Rodríguez Angulo, Departamento de Química, Facultad de Ciencias, Universidad Nacional de Colombia, Sede Bogotá.

Resumen

Este trabajo consistió en buscar condiciones óptimas para la obtención de sistemas isoindolobenzodiazepínicos, pero durante el desarrollo experimental no fue posible llegar a dichos compuestos. En su lugar se sintetizaron los nuevos sistemas espiros isobenzofuroimidazólicos, los cuales se caracterizaron mediante RMN-¹H, ¹³C, IR y su punto de fusión. Por otro lado, se evaluó la actividad herbicida tanto del precursor como de uno de los espiros, mostrando en ambos casos ser superiores a la de compuestos disponibles en el mercado. Por último, se hizo un estudio preliminar de anclaje molecular (*docking*) en los que se evidencia que los espiros, *in silico*, exhiben una prometedora actividad biológica sobre el sistema nervioso central.

Palabras clave: sistema heterocíclico fusionado, sistema isoindolobenzodiazepínico, amidoalquilación intramolecular, *docking* molecular.

Summary

In this work we were looking for optimal conditions in order to obtain isoindolobenzodiazepine systems, but during the experimental development it was not possible to reach these compounds. Instead, the new isobenzofuroimidazole spiro systems were synthesized, which were characterized by NMR-¹H, ¹³C, IR and their melting point. On the other hand, the herbicidal activity as the precursor as one of the spiroids were

evaluated, showing in both cases to be superior to that of compounds available in the market. Finally, a preliminary study of molecular anchoring (docking) was made in which it is evident that the spiro, *in silico*, exhibit a promising biological activity on the central nervous system.

Key words: fused heterocyclic system, isoindolobenzodiazepine system, intramolecular amidoalkylation, molecular docking.

SEGUNDO PUESTO

Caracterización biológica *in vitro* de prototipos de soportes de colágeno tipo I diseñados para su posible aplicación en la regeneración de nervio periférico

***In vitro* biological characterization of type I collagen scaffolds prototypes designed for their possible application in peripheral nerve regeneration**

Realizado por: Paula Estefanía Caicedo Rodríguez y Daniela Melisa Posso Chaves.

Dirigido por: Prof. Martha Raquel Fontanilla Duque, Departamento de Farmacia, Facultad de Ciencias, Universidad Nacional de Colombia, Sede Bogotá.

Resumen

Las lesiones del nervio periférico tienen un gran impacto en la calidad de vida del paciente y en el sistema de salud, porque generan altas tasas de incapacidad y minusvalía. El tratamiento de primera línea es el autoinjerto; sin embargo, muchas veces está limitado por la disponibilidad del tejido donante. Por esta razón, en el mundo se ha impulsado la investigación, diseño y desarrollo de neuroconductos hechos de materiales biocompatibles que sustituyan al autoinjerto. A pesar de que algunos de estos productos están autorizados por agencias regulatorias para uso humano, no existe un conducto que cumpla con los requerimientos del sustituto ideal. En nuestro país, el acceso a ellos es limitado debido a su costo; de ahí la importancia de desarrollar localmente la tecnología necesaria para la producción de conductos que sustituyan al nervio periférico. Nuestro grupo de investigación está aplicando el conocimiento adquirido en el desarrollo de dispositivos médicos a base de colágeno tipo I, una de las proteínas que conforman la matriz extracelular del nervio periférico, para desarrollar conductos que se puedan emplear en el tratamiento de lesiones de esta naturaleza. Por esta razón, en este proyecto se evaluó la biodegradación, citotoxicidad e hinchamiento de soportes que serán empleados en la elaboración de conductos destinados a la regeneración nerviosa.

Palabras clave: lesión del nervio periférico, neuroconductor de colágeno tipo I, biodegradación, hinchamiento, citotoxicidad.

Summary

Peripheral nerve injuries have a great impact on the quality of life of the patient and the health system, because they generate high rates of disability. First line treatment is autograft; however, this is often limited by donor tissue availability. For this reason, in the world, the Research, design and development of neuroconducts made of biocompatible materials that replace autograft has been impulsed. Although some of these products are authorized by regulatory agencies for human use, there is not any nerve conduit that meets the requirements of the ideal substitute. In our country, access to them is limited due to its cost; hence the importance of locally developing the technology necessary for the production of ducts that replace the peripheral nerve. Our research group is applying the knowledge acquired in the development of medical devices based on collagen type I, one of the proteins that make up the extracellular matrix of the peripheral nerve, to develop ducts that can be used in the treatment of lesions of this nature. For this reason, this project evaluated the biodegradation, cytotoxicity and swelling of substrates that will be used in the development of ducts for nerve regeneration.

Key words: Peripheral nerve injury, type I collagen neurotransduction, biodegradation, swelling, cytotoxicity.

TERCER PUESTO

Diseño del estudio piloto del Sistema de Distribución de Medicamentos en Dosis Unitarias (SDMDU) para el Hospital Universitario Nacional de Colombia

Design of the Pilot Study of the Unit-Dose Drug Distribution System for the National University Hospital of Colombia

Realizado por: Juan Sebastián Vidal Huertas.

Dirigido por: Prof. Máximo Augusto Rodríguez Márceles, Departamento de Farmacia, Facultad de Ciencias, Universidad Nacional de Colombia, Sede Bogotá.

Resumen

El objetivo de este artículo es relatar la experiencia del proceso de diseño del estudio piloto del Sistema de Distribución de Medicamentos en Dosis Unitarias (SDMDU)

para el Hospital Universitario Nacional de Colombia (HUN). Mediante el diagnóstico situacional se encontró que el servicio farmacéutico cumplía con los prerrequisitos y requisitos establecidos por las guías de referencia (Serie 5.3 de la OPS y guías oficiales de las repúblicas de Ecuador y Perú) para la implementación de un SDMDU a nivel hospitalario. Siguiendo las guías de referencia, se realizó la revisión de las consideraciones, así como el establecimiento de las actividades diarias mediante mapas de proceso; se estructuró la base documental y se propuso una serie de indicadores de evaluación del estudio piloto. Posteriormente, se realizó una presentación del estudio piloto para el Comité de Farmacia y Terapéutica y los servicios de medicina y enfermería. Finalmente, se planificó una serie de capacitaciones para todo el personal involucrado en el estudio, a fin de mantenerlos actualizados y motivados con el estudio. De acuerdo con lo anterior, se concluyó que la realización del estudio piloto era factible y podría comenzar.

Palabras clave: servicios farmacéuticos, organización y administración, suministro y distribución, sistemas de medicación hospitalarios, Sistemas de Distribución de Medicamentos en Dosis Unitarias, proyecto piloto.

Summary

The aim of this article is to recount the experience of the design process of the Unit-Dose Drug Distribution System (UDDDS) in the National University Hospital of Colombia. Through the situational diagnosis it was found that the pharmacy service met the prerequisites and requirements established by the reference guidelines (PAHO, Series 5.3, and official guidelines of the Republics of Ecuador and Peru) for the implementation of the UDDDS at Hospital level. Following this reference guidelines, a review of considerations was made, as well as the establishment of the daily activities via process map, the documentary basis was structured and a series of evaluation indicators were proposed. Subsequently, a presentation of the pilot study was made for the Pharmacy and Therapeutics Committee and the medical and nursing personnel. Finally, a training series was planned for the personnel involved in the study, in order to keep them updated and motivated with the study. Based on the above, it was concluded that the study was feasible and could begin.

Key words: pharmacy services, organization and administration, supply and distribution, medication systems, hospital, Hospital Unit Dose Drug Distribution System, pilot project.

REV. COLOMB. CIENC. QUÍM. FARM.,
VOL. 46, NÚMEROS 1 A 3, 2017.

ÍNDICE GENERAL POR TIPO DE ARTÍCULOS

Artículos de investigación científica

- Synthesis, characterization and *in vitro* antimicrobial screening studies of some pyridyl-coumarin compounds
Shipra Baluja, Sumitra Chanda, Hemali Padalia, Rahul Talaviya 591
- Evaluación mecanística matemática del desempeño de electrodo polimérico conductor, modificado por fragmentos de safranina, en la detección de compuestos hidroquinónicos. Posible ejemplo de galato de propilo
Volodymyr V. Tkach, Yana G. Ivanushko, Sílvio C. de Oliveira, Reza Ojani, Petró I. Yagodynets' 22
- Antibacterial activity of *Cordia dentata* Poir, *Heliotropium indicum* Linn and *Momordica charantia* Linn from the Northern Colombian Coast
Leonor Cervantes-Ceballos, Fredys Sánchez Hoyos, Harold Gómez-Estrada 143
- Actividad antibacteriana *in vitro* de aceites esenciales de diferentes especies del género *Citrus*
Miladys Esther Torrenegra Alarcón, Nerlis Paola Pájaro, Glicerio León Méndez 160
- A avaliação mecanística teórica da utilização de oxihidróxido de cobalto (III) em sensores eletroquímicos de tramadol
Volodymyr V. Tkach, Yana G. Ivanushko, Sílvio C. de Oliveira, Reza Ojani, Petró I. Yagodynets' 188
- Vanillin Schiff bases: Molecular interactions in methanol and THF solutions
Shipra Baluja, Jayesh Javiya 220
- El mecanismo de la electrooxidación de procarbacin y su descripción matemática
Volodymyr V. Tkach, Yana G. Ivanushko, Iryna L. Kukov's'ka, Sílvio C. de Oliveira, Reza Ojani, Olga Yelenich, Petró I. Yagodynets' 319

- A descrição matemática da eletrooxidação de dopamina, acompanhada por sua eletropolimerização
 Volodymyr V. Tkach, Yana G. Ivanushko, Svitlana M. Lukanova,
 Lyudmyla V. Romaniv, Sílvio C. de Oliveira, Olena I. Aksimentyeva,
 Reza Ojani, Petró I. Yagodynets' 331
- 1-Octanol-water partition coefficient of some cyanopyridine
 and chalcone compounds
 Shipra Baluja, Anchal Kulshrestha, Jagdish Movalia 342
- Artículos de investigación tecnológica**
- Estudio comparativo de la calidad biofarmacéutica de marcas comerciales
 y multifuente de tabletas de Ibuprofeno en el mercado colombiano
 Germán Eduardo Matiz-Melo, Erika Rodríguez-Cavallo, María del Rosario Osorio 48
- Evaluación de la acción antiséptica de un jabón líquido utilizando algunos aceites
 esenciales como agente activo
 María del Rosario Osorio Fortich, Germán Eduardo Matiz Melo,
 Glicerio León Méndez, Darley López Olivares, Nerlis Paola Pájaro 176
- Validación de una metodología analítica por HPLC-DAD para la cuantificación
 de cafeína en un ensayo de permeación *in vitro* empleando mucosa oral porcina
 Lina M. Sanabria, Jorge A. Martínez, Yolima Baena 202
- Efecto de la fuerza de compresión sobre los atributos críticos de calidad en tabletas
 de liberación inmediata de furosemda
 Juan Camilo Fonseca, Paola Garzón López 235
- Avaliação da qualidade de alisantes capilares contendo tioglicolato de amônio
 Rúbia Adrieli Sversut, Alini Delevatti Ferreira, Evelyny Letícia Moreira de Toledo,
 Leonardo Prates Cespedes, Nájla Mohamad Kassab, James Cabral Vieira 303
- Artículos de investigación clínica**
- Evaluación de la prescripción profiláctica de omeprazol y ranitidina mediante la
 identificación de factores de riesgo de sangrado gastrointestinal
 Betsy Valle, Jorge A. Díaz, José J. López, Carlos M. Calderón 36
- The assessment of pharmaco-economic studies quality of Levodopa's use for the
 management of Parkinson's diseases, 2010-2015
 Nelson H. Hermida Gutiérrez, Lina M. Sanabria Becerra, Jorge A. Díaz Rojas 256

Análisis costo-efectividad de rocuronio y succinilcolina en tiroidectomías programadas.
Roger Caraballo Marimón, Sergio Uribe Merlano, Antistio Álviz Amador 357

Artículos de revisión

Aproximaciones farmacológicas para el tratamiento de la obesidad
Milton Enrique Londoño-Lemos 70

Aceites esenciales, obesidad y diabetes tipo 2
Viviana Andrea Barragán Torres, Laura Marcela García Prada, Luis Miguel Mateus
Dueñez, Laura Consuelo Mateus Mateus, Fernando Rodríguez Sanabria 289

Towards a transformation in the pharmacist care paradigm: A scoping study
José Julián López, José Gilberto Orozco 371

Índice general de autores

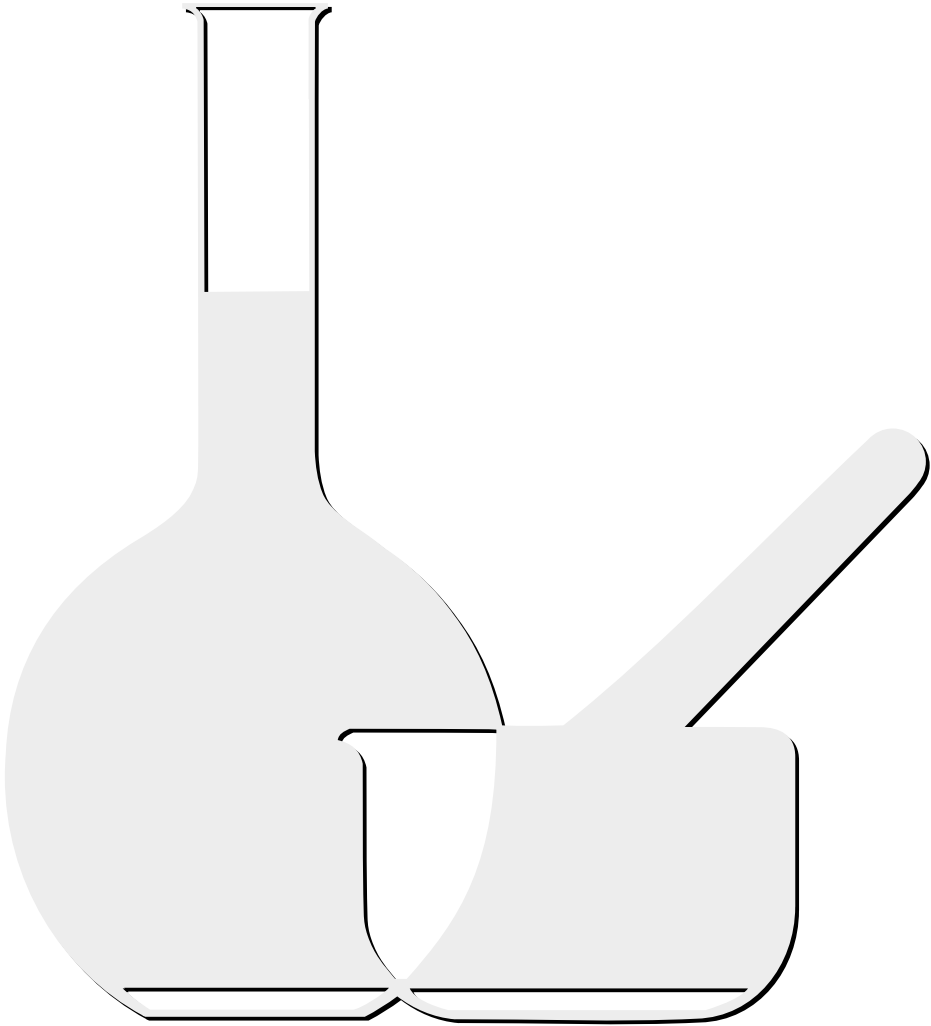
Aksimentyeva, Olena I.	331	Lukanova, Svitlana M.	331
Álviz-Amador, Antistio	357	Martínez, Jorge A.	202
Baena, Yolima	202	Mateus-Dueñez, Luis Miguel	289
Baluja, Shipra	5, 20, 342	Mateus-Mateus, Laura Consuelo	289
Barragán-Torres, Viviana Andrea	289	Matiz-Melo, Germán Eduardo	48, 176
Calderón, Carlos M.	36	Moreira de Toledo, Evelyny Letícia	303
Carballo-Marimón, Roger	357	Movalia, Jagdish,	342
Cervantes-Ceballos, Leonor	143	Ojani, Reza	22, 188, 319, 331
Céspedes, Leonardo Prates	303	Orozco, José Gilberto	371
Chanda, Sumitra	5	Osorio-Fortich, María del Rosario	48, 176
De Oliveira, Sílvio C.	22, 188, 319, 331	Padalia, Hemali	5
Díaz, Jorge A.	36, 256	Pájaro, Nerlis Paola	160, 176
Ferreira, Alini Delevatti	303	Rodríguez-Cavallo, Erika	48
Fonseca, Juan Camilo	235	Rodríguez-Sanabria, Fernando	289
García-Prada, Laura Marcela	289	Romaniv, Lyudmyla V.	331
Garzón-López, Paola	235	Sanabria-Becerra, Lina M.	202, 256
Gómez-Estrada, Harold	143	Sánchez Hoyos, Fredys	143
Hermida-Gutiérrez, Nelson H.	256	Sversut, Rúbia Adrieli	303
Ivanushko, Yana G.	22, 188, 319, 331	Talaviya, Rahul	5
Javiya, Jayesh	220	Tkach, Volodymyr V.	22, 188, 319, 331
Kassab, Nájla Mohamad	303	Torrenegra-Alarcón, Miladys Esther	160
Kukov's'ka, Iryna L.	319	Uribe-Merlano, Sergio	357
Kulshrestha, Anchal	342	Valle, Betsy	36
León-Méndez, Glicerio	160, 176	Vieira, James Cabral	303
Londoño-Lemos, Milton Enrique	70	Yagodynets', Petró I.	22, 188, 319, 331
López, José J.	36, 371	Yelenich, Olga	319
López-Olivares, Darley	176		

Índice analítico de términos

Español			
Aceites esenciales,	289	Fuerza de compresión,	235
Actividad antibacterial,	144, 160	Furosemida,	235
Adipocitoquinas,	289	<i>Heliotropium indicum</i> Linn,	144
AINEs,	49	Higiene de los alimentos,	22
Análisis de bifurcaciones,	319	HPLC,	202
Antiulcerosos,	37	Ibuprofeno,	49
Atención farmacéutica,	371	Inflamación,	289
Atributos críticos de calidad,	235	Inhibidores de secreción ácida,	37
Bacterias Gram negativas,	5	Leptina,	71
Bacterias Gram positivas,	5	Levodopa,	257
Bases Schiff de vainillina,	220	Metanol,	220
Biofarmacéuticos,	49	Modelo matemático,	319
Cafeína,	202	<i>Momordica charantia</i> Linn,	144
Calidad metodológica,	257	Mucosa bucal,	202
Canela,	177	Obesidad infantil,	71
Celdas de Franz,	202	Obesidad,	71
Cepas fúngicas,	5	Obesidad,	289
Chalconas,	342	Parámetros acústicos,	220
Cianopiridinas,	342	Permeabilidad,	202
<i>Citrus</i> ,	160	Problemas relacionados con	
Clavo de olor,	177	medicamentos	371
Coefficiente de reparto,	342	Procarbacin,	319
Compuestos quinónicos,	22	Proceso de compresión,	235
<i>Cordia dendata</i> Poir,	144	Profilaxis,	37
Costo-efectividad,	357	Revisión sistemática,	371
Costo-utilidad,	257	Riesgo,	37
Cuantificación,	22	Rocuronio,	357
Derivados de piridil-cumarina,	5	Safranina,	22
Diabetes mellitus tipo 2,	289	Sangrado gastrointestinal,	37
Dieta,	71	Servicios farmacéuticos,	371
Disolución,	49	Sistema 1-octanol-agua,	342
DMF,	5	Sistema de clasificación biofarmacéutica,	49
DMSO,	5	Sistema gastrointestinal,	71
Electrodos químicamente modificados, 22,	331	<i>Staphylococcus aureus</i> ,	177
Electrooxidación,	319	Succinilcolina,	357
Enfermedad de Parkinson,	257	Tabletas,	235
<i>Escherichia coli</i> ,	177	Teoría de estabilidad lineal,	319
Estado estacionario estable,	22	THE,	220
Estudio ultrasónico,	220	Tiroidectomía,	357
Factor de similitud $f/2$,	49	Validación,	202

Inglés	
1-octanol-water system,	342
Acid secretion inhibitors,	37
Acid suppression,	37
Acoustical parameters,	220
Adipocytokines,	289
Antibacterial activity,	143, 161
Antiulcer agents,	37
Bifurcation analysis,	319
Biopharmaceutical classification system,	49
Biopharmaceuticals,	49
Buccal mucosa,	203
Caffeine,	203
Chalcones,	342
Chemically modified electrodes,	23, 331
Child obesity,	72
Cinnamon,	177
<i>Citrus</i> ,	161
Cobalt oxyhydroxide,	189
Compression force,	236
Compression process,	236
<i>Cordia dendata</i> Poir,	143
Cost effectiveness,	357
Cost-utility,	256
Critical quality attributes,	236
Cyanopyridines,	342
Diet,	72
Dissolution,	49
DMF,	5
DMSO,	5
Dopamine,	331
Drug dependence,	189
Drug related problems,	371
Electrochemical sensors,	189
Electrooxidation,	319
Electropolymerization,	331
<i>Escherichia coli</i> ,	177
Essential oil,	161
Essentials oils,	289
f_2 similarity factor,	49
Food hygiene,	23
Franz cells,	203
Fungal strains,	5
Furosemide,	236
Gastrointestinal bleeding,	37
Gastrointestinal system,	72
Gram negative bacteria,	5
Gram positive bacteria,	5
<i>Heliotropium indicum</i> Linn,	143
HPLC,	203
Ibuprofen,	49
Inflammation,	289
Leptin,	72
Levodopa,	256
Linear stability theory,	319
Mathematical model,	319
Methanol,	220
Methodological quality,	256
<i>Momordica charantia</i> Linn,	143
NSAIDs,	49
Obesity,	72, 289
Parkinson's disease,	256
Partition coefficient,	342
Permeability,	203
Pharmaceutical care,	371
Pharmaceutical services,	371
Procarbazine,	319
Prophylaxis,	37
Pyridyl-coumarin compounds,	5
QHES (Quality of Health Economic Studies),	256
Quantification,	23
Quinone compounds,	23
Risk,	37
Rocuronium,	357
Safranin,	23
Stable steady state,	23, 189, 331
<i>Staphylococcus aureus</i> ,	177
Succinylcholine,	357
Systematic review,	371
Tablets,	236
THF,	220
Thyroidectomy,	357
Tramadol,	189
Type 2 diabetes mellitus,	289
Ultrasonic Study,	220
Validation,	203
Vanillin Schiff bases,	220

Portugués			
Alisante capilar,	303	Envolvimento com drogas,	188
Controle de Qualidade,	303	Estado estacionário estável,	188, 331
Dopamina,	331	Oxihidroxido de cobalto,	188
Eléttodos quimicamente modificados,	331	Polímeros condutores,	331
Eletropolimerização,	331	Produtos cosméticos,	303
		Sensores electroquímicos,	188
		Tramadol,	188



NORMAS PARA PUBLICACIÓN

La Revista Colombiana de Ciencias Químico Farmacéuticas es editada por el Departamento de Farmacia de la Universidad Nacional de Colombia (sede Bogotá), con una periodicidad cuatrimestral y tiene como objetivo publicar artículos originales de diversos tópicos relacionados con las ciencias farmacéuticas, tales como recursos naturales, atención farmacéutica, evaluación clínica y preclínica, y los relacionados con la industria farmacéutica, la salud y los medicamentos.

Además de artículos completos, la revista acepta revisiones, comunicaciones breves y cartas al editor. Las contribuciones pueden enviarse en español, portugués o inglés, en letra Times New Roman, tamaño 12, especificando el procesador de textos utilizado, al correo electrónico rccquifa_fcbog@unal.edu.co o a través del sistema OJS en el sitio web: <http://www.revistas.unal.edu.co/index.php/rccquifa>.

Todo el material propuesto para publicación será revisado por el comité editorial, y luego de su aceptación para evaluación, será sometido a revisión por pares académicos. Las evaluaciones recibidas por el comité editorial serán remitidas al autor para que se realicen los ajustes sugeridos. Los autores tendrán un lapso de tres semanas para responder cada una de las observaciones, introducir en el texto las modificaciones del caso y retornar el documento corregido al comité

editorial. Después de que los evaluadores o el comité editorial lleven a cabo una segunda revisión del manuscrito, la revista comunicará a los autores la decisión sobre la publicación o no del mismo. Los manuscritos deberán acompañarse de una carta firmada por todos los autores en la cual se declare que el trabajo es inédito; es decir, que el artículo ni parte de él ha sido publicado o está en vía de publicación en otra revista, y en la que se responsabilizan por la información publicada. Se entiende claramente que los trabajos enviados no están siendo considerados para su publicación en otros medios.

Los manuscritos deben ir a doble espacio, incluyendo tablas, con un mínimo de 2,5 cm de margen por todos los lados. No se admiten notas a pie de página.

Todos los manuscritos deben incluir:

- Título, centrado y minúscula.
- Autor(es), cursiva, izquierda, incluyendo dirección postal completa, correo electrónico y fax.
- Resumen y Summary. Al principio del manuscrito y con título centrado. Incluye la justificación del estudio y los principales hallazgos y conclusiones, debe tener entre 50 y 200 palabras. Incluir además el título del artículo y el resumen en inglés (Summary) independiente del idioma del manuscrito.
- Palabras clave (debajo del Resumen) y Key words (debajo de Summary). De tres a seis palabras en minúscula,

excepto la primera, y separadas por coma y espacio. Preferiblemente tomadas del Index Medicus (<http://www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.htm>).

Los artículos se dividirán en las siguientes secciones: introducción, metodología, resultados y discusión, agradecimientos y referencias. Los títulos deben estar separados por dos espacios en sus partes superior e inferior, centrados y en negrilla. Los detalles acerca de la metodología experimental utilizada deberán ser lo suficientemente claros como para repetir la experimentación.

Las tablas deben llevar numeración arábiga de acuerdo con el orden de aparición en el texto. El título debe ir en su parte superior y las notas en la parte inferior. En los encabezamientos de las columnas se deben anotar los símbolos de las unidades utilizadas. Las fotografías, gráficas, dibujos y esquemas se denominan 'figuras' y deben llevar numeración arábiga de acuerdo con el orden de aparición en el texto. El título debe ir debajo de la figuras.

Los artículos relacionados con experimentación con animales deben ajustarse plenamente a los lineamientos éticos trazados por la Organización Mundial de la Salud. Los extractos o fracciones evaluados *in vitro* o *in vivo* deben definirse químicamente, cuando menos en cuanto a la clase de constituyente. El material vegetal deberá estar clasificado botánicamente.

Las abreviaturas de pesos y medidas serán las indicadas por la Farmacopea de los

Estados Unidos en su edición oficial o unidades SI.

Los datos espectroscópicos se deben presentar de la siguiente manera:

UV λ max (solvente ϵ) nm (log ϵ). Ej.: UV λ max (MeOH) 275 (log ϵ 2.94).

IR ν max (medio) cm^{-1} . Ej.: IR ν max (KBr) 1740, 1720 cm^{-1} .

EM m/z (% intensidad relativa). Ej.: em m/z (%): 340 (M^+ , 100), 295 (10), 134 (26) ...

RMN ^1H (solvente, frecuencia de registro) δ ppm (integración, multiplicidad, J en Hz, asignación). Ej.: RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) 3.84 (1H, *d*, J = 10.3 Hz, H-30).

RMN ^{13}C (solvente, frecuencia de registro) δ ppm (multiplicidad, asignación). Ej.: RMN ^{13}C (CDCl_3 , 600 MHz) 16.60 (*t*, C-12).

Las abreviaturas usadas para describir la multiplicidad de las señales en RMN son: *s* = singlete, *d* = doblete, *t* = triplete, *m* = multiplete, *dd* = doble de dobletes, *ddd* = doble de doble de dobletes.

Las abreviaturas para los solventes y reactivos más comúnmente usados son: EtOH = etanol, MeOH = metanol, CHCl_3 = cloroformo, C_6H_6 = benceno, AcOEt = acetato de etilo, EP = éter de petróleo, Me_2CO = acetona, DMSO = dimetilsulfóxido, AcOH = ácido acético.

Se evitará el uso excesivo de tablas y figuras que estarán numeradas y que se ane-

xarán en hojas separadas con su respectiva descripción.

Las referencias se citarán en el texto con su respectiva numeración. Solo se pueden citar tesis y libros o artículos que hayan sido publicados. Deben incluir: autor(es), título de la publicación, año, volumen y páginas, de la siguiente manera:

Revistas: Iniciales del nombre y apellido completo de todos los autores, título completo del artículo, nombre abreviado o nombre completo de la revista dependiendo si aparece en el Chemical Abstract o en índices equivalentes. La referencia se cita en letra itálica, volumen en negrilla, páginas inicial y final, y año entre paréntesis. Ej.:

1. H.P. Baden, L.A. Goldsmith, B. Fleming, A comparative study of the physicochemical properties of human keratinized tissues, *Bioch. Biophys. Acta*, **322**, 269-278 (1973).

Comunicaciones personales: iniciales del nombre, apellido completo e institución, seguido por las palabras comunicación personal y el año. Ej.:

2. A.J.M. Leeuwenberg, Agricultural University, Wageningen, Holanda, comunicación personal, 1984.

Libros: iniciales del nombre y apellido completo de los autores, título del libro entre comillas, editorial, ciudad, año, volumen y página. Ej.:

3. D.R. Morris, "The Biochemistry of Disease", Morris et Marton Eds., London, 1981, Vol. 8, p. 223.

Capítulos de libros escritos por varios autores: iniciales del nombre y apellido completo del autor, título del capítulo, seguido de la palabra En: título del libro entre comillas, editores, editorial, ciudad, año, volumen, páginas. Ej.:

4. A.D. Elbein, R.J. Molyneux, The chemistry and biochemistry of simple indolizidine and related polyhydroxy alkaloids. En: "Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives", Ed. por S.W. Pelletier, Wiley, New York, 1987, Vol. 5, pp. 1-54.

Tesis: Autores, título seguido de la palabra Tesis de..., institución, año, páginas. Ej.:

5. F. Salcedo, "Contribución al estudio de las Cinchonas colombianas", Tesis de Grado, Universidad del Valle, 1983, pp. 14-16.

Referencias de Internet: Inicial del nombre y apellido completo del autor, título del documento, dirección URL y fecha de revisión. Ej.:

6. Lipidat, Lipid thermotropic phase transition database, Ohio State University, URL: <http://www.lipidat.chemistry.ohio-state.edu>, consultado en septiembre de 2001.

La correspondencia debe enviarse a la siguiente dirección:

Comité Editorial

Revista Colombiana de Ciencias
Químico-Farmacéuticas
Departamento de Farmacia
Facultad de Ciencias
Universidad Nacional de Colombia

Cra. 30 N.º 45-03
Fax: 57-1-3165060
Bogotá – Colombia
Correo electrónico:
rcciquifa_fcbog@unal.edu.co

Dirección WEB:

<http://www.revistas.unal.edu.co/index.php/rcciquifa>

Igualmente, los manuscritos pueden enviarse al correo electrónico:

rcciquifa_fcbog@unal.edu.co

*Revista Colombiana
de Ciencias Químico-Farmacéuticas, 46(3)*
se terminó de editar, imprimir y encuadernar
en Proceditor, sobre papel bond de 90 gramos
Bogotá, D. C., Colombia.



