

Facultad de Ciencias
Sede Bogotá

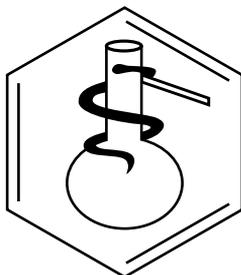


UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA

Fondo gráfico que muestra un frasco de Erlenmeyer y un tubo de ensayo que se vierte en un recipiente, todo en tonos grises.

**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_fcbog@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=TuBT68sAAAAJ&hl=es>

Rectora Universidad Nacional de Colombia: Dolly Montoya Castaño, Ph. D.

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

Decano Facultad de Ciencias: Jairo Alexis Rodríguez López, Ph. D.

Director Departamento de Farmacia: Jorge Ariel Martínez Ramírez, Ph. D. (C)

Directora Área Curricular de Farmacia: Maritza Adelina Rojas Cardozo, 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.

Juan R. Perilla, Ph. D., Department of Chemistry and Biochemistry, College of Arts and Sciences, University of Delaware, U.S.A.

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 Jonyban, 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 Farmacéuticos, 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:

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

Dario A. Tinjaca, Ph. D. (C), Departamento de Farmacia, Facultad de Ciencias, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D. C., Colombia.

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

Eduardo Lagomarsino, Ph. D., Departamento de Farmacia Clínica y Asistencial, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Argentina.

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

Jorge E. Angel, Ph. D., Departamento de Química, Facultad Experimental de Ciencias, Universidad del Zulia, Venezuela

José J. López, Ph.D., Departamento de Farmacia, Facultad de Ciencias, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D. C., Colombia.

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

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

Mónica Pappalardo, B. Sc., Departamento de Farmacia Clínica y Asistencial, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, 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.com

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

Estudio computacional de la reactividad y propiedades fisicoquímicas del eugenol, 2-metoxi-4-oxiranilmetilfenol y quinona metilada Jhonatan Rabanal	245
Sistemas de entrega de fármacos autoemulsificables: una plataforma de desarrollo alternativa para la industria farmacéutica colombiana Yeimy L. Cueto, Wilfrido L. Ortega, Reinaldo G. Sotomayor	260
Caracterización de la prestación del servicio farmacéutico en el departamento de Sucre, Colombia David Galván Borja, Rina Martínez Cardeño, José Luis Macareno Barvo, Nerlis Pájaro Castro	314
Measurement and correlation of solubility of ethylparaben in pure and binary solvents and thermodynamic properties of solution Alba Miledy Romero Nieto, Nestor E. Cerquera, Daniel Ricardo Delgado	332
Caracterización de las conductas de consumo de medicamentos en estudiantes universitarios de Costa Rica Daniel Sebastián Ríos Mateus, Karolina Monge Arce, Sofía Chavarría Arrieta, Ramsés Alfaro Mora	348
La farmacia de los medicamentos genéricos Mónica Aranda, María Ana Rosasco	357
Encefalopatía por cefepima en paciente renal: una reacción adversa a medicamento Leidy Constanza Álvarez Escalante, Hernán Isaiás Vargas Plazas	372
Adulterantes presentes en plantas medicinales de mercados municipales en Costa Rica Montserrat Madrigal-de la Selva, Andrés Mata-Monge, Sergio González-Suarez, Ramsés Alfaro-Mora	385
Analysis of the reports sent to an institutional patient safety program Yira Constanza Cortázar, José Gilberto Orozco, José Julián López	396

- Effect of *Lippia alba* essential oil administration on obesity and T2DM markers in Wistar rats
Maria Victoria Acevedo-Estupiñan, Elena Stashenko, Fernando Rodríguez-Sanabria 411
- Evaluación de la actividad antioxidante en extractos hidroalcohólicos de *Portulaca oleracea* L.
Mabel Rosalía Gruszycki, Gabriela Malena Valenzuela, Margarita Báez, Pedro Daniel Leguiza, Ana Elena Gruszycki, Daniel Andrés Alba 425
- Thermal analysis of some novel pyrimidine derivatives
Shipra Baluja, Rahul Bhalodia, Ravi Gajera, Mehul Bhatt, Kapil Bhesaniya 436
- A descrição matemática do desempenho eletroanalítico do composto poli(alaranjado da acridina)-oxihidróxido de vanádio na detecção eletrorredutiva da entacapona
Volodymyr V. Tkach, Sílvio C. De Oliveira, Marta V. Kushnir, Oleksandr A. Brazhko, Hélder Briosa e Gala, Olga V. Luganska, Petro I. Yagodynets' 455
- Impacto de la restricción al uso de medicamentos en un hospital de alta complejidad
Laura M. Rendón, Esteban Agudelo, Naira Y. Valencia 467

Estudio computacional de la reactividad y propiedades fisicoquímicas del eugenol, 2-metoxi-4-oxiranilmetilfenol y quinona metilada

Jhonatan Rabanal

Laboratorio de Bioinformática y Biología Molecular, Laboratorios de Investigación y Desarrollo, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Av. Honorio Delgado 403 SMP, Lima, Perú.

*Correo electrónico: jhonatan.rabanal@upch.pe

Recibido para evaluación: 2 de octubre de 2018

Aceptado para publicación: 6 de marzo de 2019

RESUMEN

El eugenol es un fenilpropanoide con potencial farmacológico, este estudio determinó teóricamente las propiedades fisicoquímicas del eugenol y derivados. Se encontró que estos cumplen con las reglas de cinco de Lipinski, lo que los posiciona como posibles fármacos. Asimismo, se estudió la reactividad de estas moléculas frente al citocromo P450 y en microorganismos aeróbicos. Utilizando programas de acceso libre se encontró que estas reacciones se dan, principalmente, en los átomos de carbono 1, 2, 3 y 7. Por último, se encontró una correlación entre el desplazamiento químico del ^1H RMN y la energía de activación de los átomos de carbono.

Palabras clave: Eugenol, potencial farmacológico, propiedades fisicoquímicas, reactividad.

SUMMARY

Computational study of the reactivity and physicochemical properties of eugenol, 2-methoxy-4-oxiranylmethylphenol and methylated quinone

Eugenol is a phenylpropanoid with pharmacological potential, this study theoretically determined the physicochemical properties of eugenol and derivatives. It was found that they comply with the Lipinski's rule of five, which positions them as possible drugs. Likewise, the reactivity of these molecules against cytochrome P450 and in aerobic microorganisms was studied. Using free access software, it was found that these reactions occur mainly in the carbon atoms 1, 2, 3 and 7. Finally, a correlation was found between the chemical shift of ^1H NMR and the activation energy of the carbon atoms.

Key words: Eugenol, pharmacological potential, physicochemical properties, reactivity.

INTRODUCCIÓN

A lo largo de la evolución, las plantas han desarrollado una serie de vías metabólicas para la producción de sustancias químicas, muchas de ellas ofrecen ventajas evolutivas. En este proceso, varias plantas desarrollaron la capacidad de biotransformar la fenilalanina en fenilpropanoides [1-2]. En este sentido, diversos estudios han demostrado la capacidad antiinflamatoria, antimicrobiana y citotóxica de diversos fenilpropanoides, como el cinamaldehído y el eugenol. Por lo que es imperativo que futuras investigaciones profundicen en estos aspectos, ya que esto permitiría encontrar nuevos enfoques terapéuticos [3].

Asimismo, diversos estudios demuestran que el eugenol posee actividad anti-inflamatoria, analgésica, antioxidante, antimicrobiana, antiparasitaria, anticancerígena y antifúngica. Por lo tanto, es de suma importancia estudiar el potencial farmacológico del eugenol [4-5].

Por otro lado, desde hace algunas décadas, se ha venido desarrollando la metodología de relaciones cuantitativas estructura-actividad (QSAR). La cual posee muchas aplicaciones en química médica, ya que a partir de la determinación teórica de determinadas propiedades fisicoquímicas es posible predecir el comportamiento de moléculas y con ello determinar si cumplen con la regla de cinco de Lipinski [6]. Consecuentemente, QSAR permitiría evaluar el potencial farmacológico del eugenol y derivados como quinona metilada (2-metoxi-4-alilideno-2,5-hexadieno-1-ona) [7] y 2-metoxi-4-oxiranilmetilfenol [8-9].

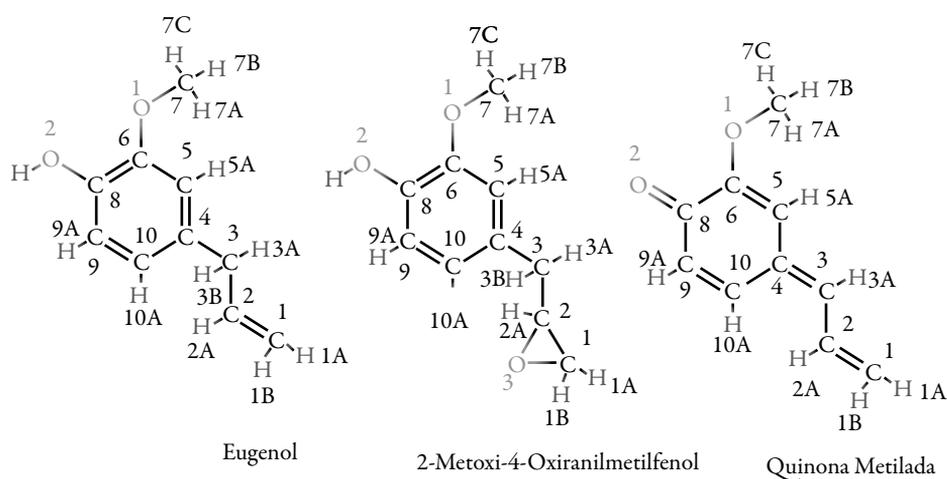


Figura 1. Estructura química del eugenol, 2-metoxi-4-oxiranilmetilfenol y quinona metilada.

MATERIALES Y MÉTODOS

Este estudio determinó las propiedades fisicoquímicas y reactividad del eugenol, quirona metilada (2-metoxi-4-alilideno-2,5-hexadieno-1-ona) y 2-metoxi-4-oxiranilmetilfenol (2M4F). Por lo que se realizó el siguiente procedimiento:

Propiedades fisicoquímicas

Se utilizó el *software* ChemAxon [10-11] para la determinación de las siguientes propiedades fisicoquímicas: área de la superficie topológica polarizada (TPSA), refractividad molar, constante de disociación ácida (pKa), punto isoeléctrico, coeficiente de reparto (Log P), número de donantes y aceptores de hidrógeno, fracción de carbonos saturados en sp^3 (FSP3), volumen de van der Waals y área superficial de van der Waals.

Se determinó el desplazamiento químico del ^1H RMN, utilizando el *software* predictor 1D ^1H NMR spectra [12].

Además, se utilizó el método de Joback [13-14] para la determinación de la energía libre de Gibbs de formación en condiciones estándar de reacción ($\Delta_f G^\circ$), los cálculos fueron realizados utilizando la plataforma virtual Cheméo.

Reactividad

Se utilizó el *software* SMARTCyp versión 4.2.2 [15] para la determinación de la energía de activación y área de superficie accesible por solvente (SASA), de átomos de carbono frente al CYP2C (isoenzima del citocromo P450).

Para el estudio de la reactividad del eugenol y derivados se utilizó el *software* EAWAG-BBD, el cual puede predecir reacciones catabólicas en microorganismos aeróbicos. Dicho software reconoce grupos funcionales y predice las reacciones metabólicas más probables [16].

Análisis estadístico

Se determinó el coeficiente de correlación de Spearman de las siguientes variables:

- El desplazamiento químico del ^1H RMN (variable independiente) y la energía de activación de átomos de carbono (variable dependiente).
- El desplazamiento químico del ^1H RMN (variable independiente) y el SASA de átomos de carbono (variable dependiente).

Si dos o más átomos de hidrógeno unidos a un mismo carbono presentan valores distintos, se calculará una media aritmética y este resultado se usará para calcular el coeficiente de correlación.

Para el cálculo del coeficiente de correlación se usará el *software* STATA versión 15.

RESULTADOS

En la tabla 1 se puede observar los resultados obtenidos de las propiedades fisicoquímicas del eugenol y sus derivados; mientras en la tabla 2, el pKa del grupo alcohol del eugenol y 2-metoxi-4-oxiranilmetilfenol.

Tabla 1. Propiedades fisicoquímicas del eugenol, 2-metoxi-4-oxiranilmetilfenol y quinona metilada.

	Eugenol	2-metoxi-4-oxiranilmetilfenol	Quinona metilada
FSP3	0,20	0,40	0,10
TPSA	29,46 Å ²	41,99 Å ²	26,30 Å ²
Refractividad molar	48,79 cm ³ /mol	48,53 cm ³ /mol	51,80 cm ³ /mol
Donantes de hidrógeno	1	1	0
Aceptores de hidrógeno	2	3	2
Punto isoeléctrico	2,52	3,06	---
Log <i>P</i>	2,61	1,56	1,54
Volumen de van der Waals	159,93 Å ³	164,89 Å ³	150,99 Å ³
Área superficial de van der Waals	257,87 Å ²	278,72 Å ²	206,55 Å ²
Δ _f G°	-35,68 kJ/mol	-148,89 kJ/mol	21,48 kJ/mol

Tabla 2. pKa de los grupos químicos ionizables.

Grupos químicos	Eugenol	2-metoxi4-oxiranilmetilfenol
-OH (2)	9,94	10,16

En la tabla 3 puede observarse el desplazamiento químico del ¹H RMN del eugenol y de los derivados.

Tabla 3. Desplazamiento químico del ^1H RMN.

Átomo de hidrógeno	Eugenol (ppm)	2-metoxi-4-oxiranilmetilfenol (ppm)	Quinona metilada (ppm)
1A	4,85	3,06	5,12
1B	4,85	3,11	4,99
2A	5,69	3,23	6,20
3A	3,13	2,86	6,21
3B	3,13	2,86	-----
5A	6,59	6,58	6,86
7A	3,78	3,78	3,91
7B	3,78	3,78	3,91
7C	3,78	3,78	3,91
9A	6,63	6,63	6,85
10A	6,53	6,58	7,53

De otro lado, en la tabla 4 se muestra la energía de activación de cada átomo de carbono frente al CYP2C, del eugenol y derivados. De la misma manera, en las tablas 5 puede observarse el SASA.

Tabla 4. Energía de activación de átomos de carbono frente a CYP2C.

Átomo de carbono	Eugenol (kJ/mol)	2-metoxi-4-oxiranilmetilfenol (kJ/mol)	Quinona metilada (kJ/mol)
1	65,6	75,9	40,1
2	65,6	75,9	80,8
3	59,9	66,4	80,8
4	999	999	999
5	77,2	77,2	80,8
6	999	999	999
7	62,2	62,2	62,2
8	999	999	999
9	77,2	77,2	80,8
10	74,1	74,1	80,8

Tabla 5. Área de superficie accesible por solvente (SASA) de átomos de carbono frente al CYP2C.

Átomo de carbono	Eugenol (Å ²)	2-metoxi4-oxiranilmetilfenol (Å ²)	Quinona metilada (Å ²)
1	62,46	52,42	61,01
2	29,01	17,76	28,21
3	28,14	28,04	22,92
4	4,06	3,67	5,82
5	23,39	22,57	22,90
6	5,19	5,19	7,09
7	64,33	64,33	65,80
8	6,22	6,22	7,49
9	28,6	28,6	28,09
10	27,46	26,64	26,97

Por otra parte, en la figura 2 se puede apreciar los compuestos producto del catabolismo del eugenol, predicho por el *software* EWAG-BBD. Los compuestos E1, E2 y E3 son los productos de la primera etapa del catabolismo. Los compuestos E1-1, E1-2 y E1-3 son los productos del catabolismo del compuesto E1; igualmente, los compuestos E2-1, E2-2 y E2-3 son derivados del compuesto E2, y los compuestos E3-1, E3-2 y E3-3 derivan del compuesto E3.

En la tabla 6 están consignadas las reacciones predichas por el *software* EWAG-BBD para eugenol y derivados.

Tabla 6. Reacciones catabólicas del eugenol, 2-metoxi-4-oxiranolmetilfenol y quinona metilada.

Eugenol	2-metoxi4-oxiranilmetilfenol	Quinona metilada
O-desalquilación en el carbono 7 (E1)	O-desalquilación en el carbono 7 (P2)	O-desalquilación en el carbono 7 (Q1)
Epoxidación del grupo alqueno (E2)	Apertura del anillo epóxido (P1)	Epoxidación del grupo alqueno de los carbonos 1 y 2 (Q2)
Hidroxilación en el carbono 3 (E3)	Hidroxilación en el carbono 3 (P3)	Transferencia de un átomo de oxígeno, formándose un grupo éter entre los carbonos 6 y 8 (Q3)

Entre paréntesis, el símbolo asignado por este estudio para cada compuesto.

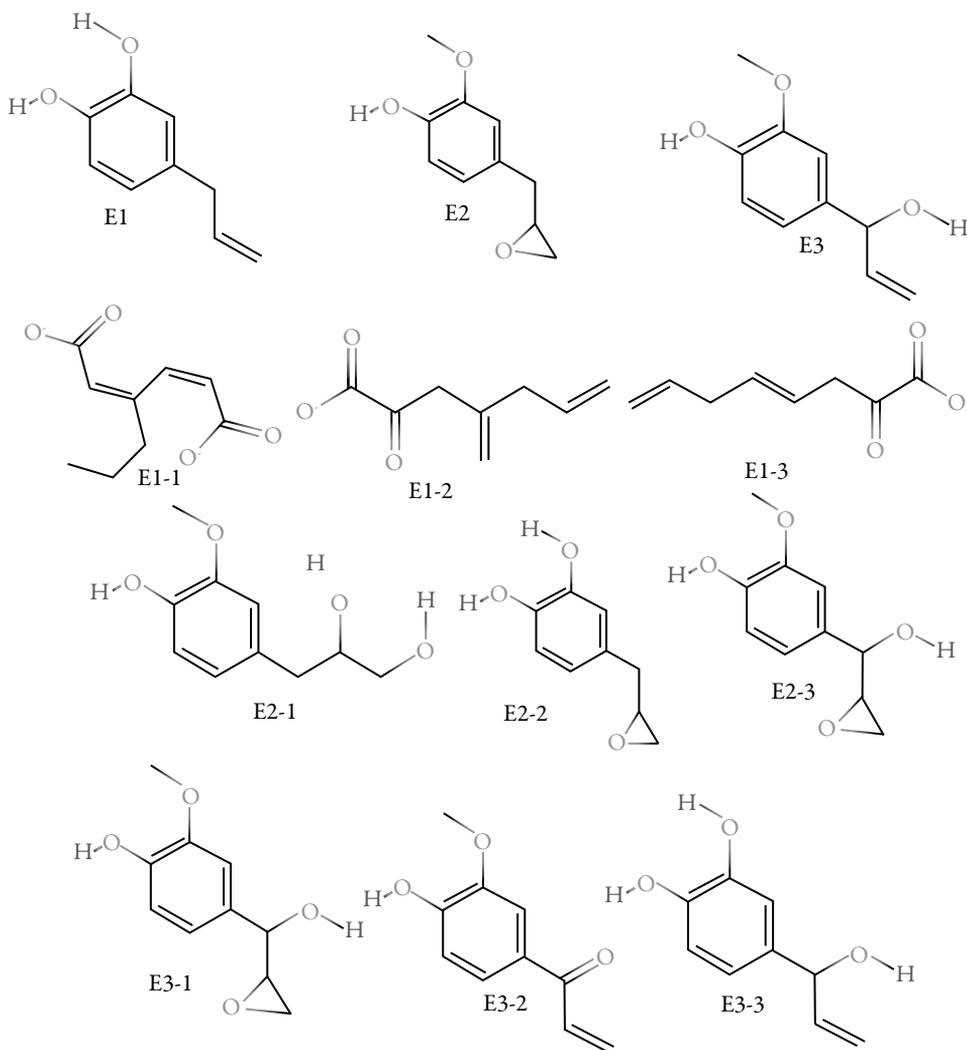


Figura 2. Productos del catabolismo del eugenol.

En la figura 3 se puede apreciar los compuestos producto del catabolismo del 2M4F, predicho por el *software* EWAG-BBD. Los compuestos P1, P2 y P3 son los productos de la primera etapa del catabolismo. De la misma manera, los compuestos P1-1, P1-2 y P1-3 son los productos del catabolismo del compuesto P1; los compuestos P2-1, P2-2 y P2-3 son derivados del compuesto P2, y los compuestos P3-1, P3-2 y P3-3 derivan del compuesto P3.

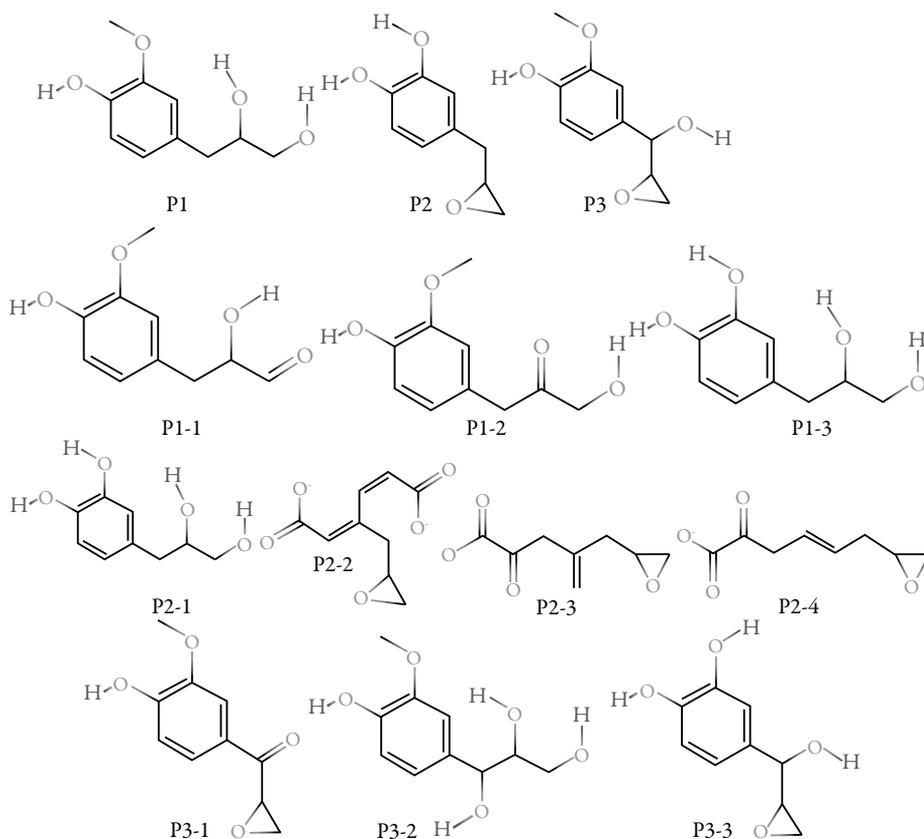


Figura 3. Productos del catabolismo del 2-metoxi-4-oxiranilmetilfenol.

En la tabla 7 están las reacciones predichas por el *software* EWAG-BBD, de los compuestos E1, E2 y E3. Mientras en la tabla 8, las reacciones predichas por el *software* EWAG-BBD, de 2M4F.

Tabla 7. Reacciones catabólicas de compuestos E1, E2 y E3 (puede observarse entre paréntesis el producto de cada reacción).

Compuesto E1	Compuesto E2	Compuesto E3
Escisión del anillo aromático, transferencia de dos átomos de oxígeno a los carbonos 6 y 8, oxidación de los grupos hidroxilo (E1-1)	Apertura del anillo epóxido (E2-1)	Epoxidación del grupo alqueno (E3-1)

(Continúa)

Tabla 7. Reacciones catabólicas de compuestos E1, E2 y E3 (puede observarse entre paréntesis el producto de cada reacción).

Compuesto E1	Compuesto E2	Compuesto E3
Escisión del anillo aromático, transferencia de un átomo de oxígeno al carbono 8, oxidación de los grupos hidroxilo, pérdida de un grupo vinilo (carbono 9) (E1-2)	O-desalquilación en el carbono 7 (E2-2)	O-desalquilación en el carbono 7 (E3-3)
Escisión del anillo aromático, transferencia de un átomo de oxígeno al carbono 6, oxidación de los grupos hidroxilo, pérdida de un grupo vinilo (carbono 5) (E1-3)	Hidroxilación en el carbono 2 (E2-3)	Oxidación del grupo hidroxilo unido al carbono 3 (E3-2)

Entre paréntesis, el símbolo asignado por este estudio para cada compuesto.

Tabla 8. Reacciones catabólicas de compuestos derivados de 2-metoxi-4-oxiranilmetilfenol.

Compuesto P1	Compuesto P2	Compuesto P3
Oxidación del grupo hidroxilo unido al carbono 1 (P1-1)	Apertura del anillo epóxido (P2-1)	Apertura del anillo epóxido (P3-2)
Oxidación del grupo hidroxilo unido al carbono 2 (P1-2)	Escisión del anillo aromático, transferencia de dos átomos de oxígeno a los carbonos 6 y 8, oxidación de los grupos hidroxilo (P2-2)	Oxidación del grupo hidroxilo unido al carbono 3 (P3-1)
O-desalquilación en el carbono 7 (P1-3)	Escisión del anillo aromático, transferencia de un átomo de oxígeno al carbono 8, oxidación de los grupos hidroxilo, pérdida de un grupo vinilo (carbono 9) (P2-3)	O-desalquilación en el carbono 7 (P3-3)
	Escisión del anillo aromático, transferencia de un átomo de oxígeno al carbono 6, oxidación de los grupos hidroxilo, pérdida de un grupo vinilo (carbono 5) (P2-4)	

Entre paréntesis, el símbolo asignado por este estudio para cada compuesto.

De otro lado, en la figura 4 se pueden apreciar los compuestos productos del catabolismo de quinona metilada, predichos por el *software* EWAG-BBD. Los compuestos Q1, Q2 y Q3, son los productos de la primera etapa del catabolismo. El compuesto Q1-1 es producto del catabolismo del compuesto Q1; en ese sentido, los compuestos Q2-1, Q2-2 y Q2-3 derivan del compuesto Q2, y los compuestos Q3-1, Q3-2 y Q3-3, del compuesto Q3.

En la tabla 9 se observan las reacciones predichas por el *software* EWAG-BBD de los compuestos Q1, Q2 y Q3.

Tabla 9. Reacciones catabólicas de compuestos derivados de quinona metilada.

Compuesto Q1	Compuesto Q2	Compuesto Q3
Oxidación del grupo hidroxilo (Q1-1)	O-desalquilación en el carbono 7 (Q2-1)	Epoxidación del grupo alqueno de los carbonos 1 y 2 (Q3-1)
	Apertura del anillo epóxido (Q2-2).	Hidroxilación en el carbono 10 (Q3-2).
	Transferencia de un átomo de oxígeno, formándose un grupo éter entre los carbonos 6 y 8 (Q2-3)	Escisión del anillo aromático, transferencia de un átomo de oxígeno al carbono 8 (Q3-3)

Entre paréntesis, el símbolo asignado por este estudio para cada compuesto.

Finalmente, en la tabla 10 se presentan los resultados del coeficiente de correlación de Spearman. Podemos observar que existe una correlación lineal positiva entre el desplazamiento químico del ^1H RMN y la energía de activación de átomos de carbono; asimismo, esta correlación es estadísticamente significativa ($p < 0,05$) con un nivel de confianza del 95%. Además, se halló una correlación lineal negativa entre el desplazamiento químico del ^1H RMN y el SASA de átomos de carbono; sin embargo, esta correlación no es estadísticamente significativa ($p > 0,05$) con un nivel de confianza del 95%.

Tabla 10. Coeficiente de correlación de Spearman.

	RMN-energía de activación	RMN-SASA
Coefficiente de correlación de Spearman	0,71	-0,37
ρ -valor	0,0003	0,09

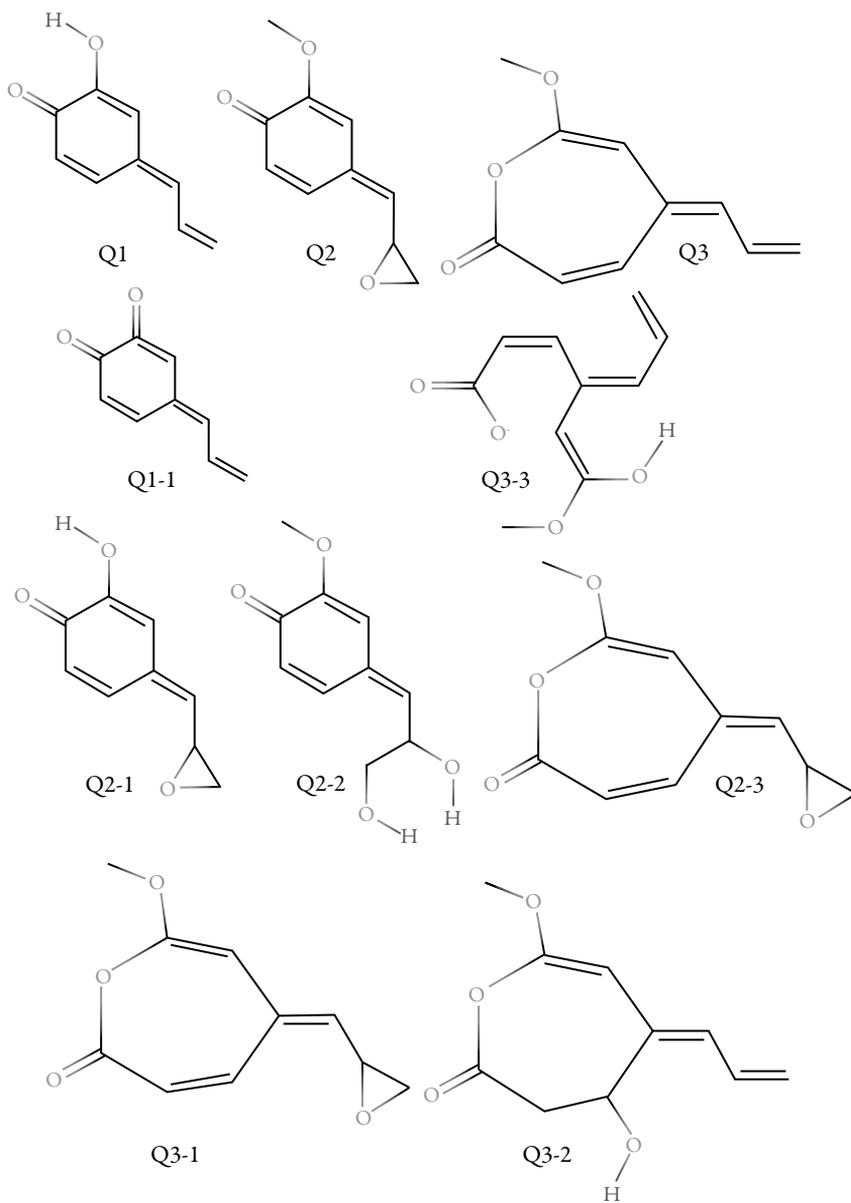


Figura 4. Productos del catabolismo de quinona metilada.

DISCUSIÓN

Los resultados presentados en la tabla 1 y 2 indican que el eugenol y derivados cumplen con la regla de cinco de Lipinski, esto guarda relación con lo esperado. Ya que un estudio previo encontró resultados similares utilizando otros programas [7]. Por tanto, estos valores posicionan al eugenol y derivados como posibles fármacos. Esto debido a que poseen menos de 5 donantes de hidrógeno, sus masas molares son menores a 500 Daltons, $\log P$ menor a 5, tienen más de 10 enlaces rotativos y no poseen más de 10 átomos de nitrógeno y oxígeno. Por tanto tienen una buena bioabsorción y la capacidad para penetrar membranas biológicas.

Además, los resultados de $\Delta_r G^\circ$ indican que el eugenol y 2-metoxi-4-oxiranilmetilfenol (2M4F) poseen valores negativos, lo que indica que las reacciones que los generan son termodinámicamente favorables [17]. Sin embargo, el método de Joback presenta una serie de limitaciones, pues este método simplifica la estructura molecular; los cálculos también se realizan considerando que las reacciones se llevan a cabo a 25°C, 1 atm y 1 molar de concentración de cada reactivo. Por lo que estos resultados deben comprobarse experimentalmente [13-14].

En la tabla 3 puede verse el desplazamiento químico del ^1H RMN del eugenol y derivados. Se encontraron valores más altos en átomos de hidrógeno unidos a enlaces doble carbono-carbono, esto debido a los enlaces pi (π) [17]. De otro lado, los resultados presentados en la tabla 4 indican que los carbonos 1, 2, 3 y 7 del eugenol y 2M4F presentan menor energía de activación, de la misma forma, los carbonos 1 y 7 de quinona metilada presentan menor energía de activación. Esto indica que dichos carbonos podrían ser blanco de reacciones químicas catalizadas por el CYP2C [15].

Asimismo, los resultados de la tabla 5 indican que los carbonos 1 y 7 del eugenol y derivados, presentan un SASA más alto, lo que permitiría que estos carbonos participen en reacciones químicas catalizadas por el CYP2C [15]. Los resultados de las tablas 4 y 5 también indican que en los carbonos 4, 6 y 8 es menos probable que se dé una reacción catalizada por el CYP2C [15].

En una investigación previa se estudió el metabolismo del eugenol mediado por el citocromo P450, encontrando que los carbonos 1 y 2 son susceptibles a la epoxidación, el carbono 3 a la hidroxilación y el carbono 7 a la o-desalquilación [7].

Como podemos observar el catabolismo del eugenol y 2M4F en microorganismos aeróbicos, se da principalmente en los carbonos 1, 2, 3 y 7; estos resultados son similares a los encontrados en el metabolismo catalizado por CYP2C. Además, se encontró que en quinona metilada las reacciones catabólicas se dan en los carbonos 1, 2 y 7.

Este estudio propone que la correlación entre el desplazamiento químico del ^1H RMN y la energía de activación de los átomos de carbono podría deberse a la manera en que los aminoácidos y el grupo prostético del centro activo del citocromo P450 interactúan con los átomos de carbono del eugenol y derivados. Esta interacción sería similar a la forma en como los núcleos atómicos del hidrógeno interactúan con un campo magnético externo (como el RMN).

CONCLUSIONES

El eugenol y derivados (2-metoxi-4-oxiranilmetilfenol y quinona metilada) poseen propiedades fisicoquímicas que los posicionan como candidatos a nuevos fármacos. Asimismo, pueden ser metabolizados por el citocromo P450, siendo este metabolismo similar al observado en bacterias aeróbicas.

Por último, existe una correlación lineal positiva entre el desplazamiento químico del ^1H RMN y la energía de activación de átomos de carbono.

AGRADECIMIENTOS

Esta investigación fue financiada con un aporte de FONDECYT-CONCYTEC.

CONFLICTO DE INTERÉS

El autor declara no tener conflictos de interés.

REFERENCIAS

1. J.P. Noel, M.B. Austin, E.K. Bomati, Structure-function relationships in plant phenylpropanoid biosynthesis, *Curr. Opin. Plant. Biol.*, **8**, 249-253 (2005).
2. U.K. Sharma, A.K. Sharma, A.K. Pandey, Medicinal attributes of major phenylpropanoids present in cinnamon, *BMC Complement. Altern. Med.*, **16**, 156 (2016).
3. A.K. Pandey, A.K. Mishra, A. Mishra, Antifungal and antioxidative potential of oil and extracts derived from leaves of Indian spice plant *Cinnamomum tamala*, *Cell Mol. Biol.*, **58**, 142-147 (2012).

4. M.R. Charan-Raja, V. Srinivasan, S. Selvaraj, S.K. Mahapatra, Versatile and synergistic potential of eugenol: A Review, *Pharm. Anal. Acta*, **6**, 367-372 (2015).
5. X. Kong, X. Liu, J. Li, Y. Yang, Advances in pharmacological research of eugenol, *Curr. Opin. Complement. Alternat. Med.*, **1**, 8-11 (2014).
6. A. Cherkasov, E.N. Muratov, D. Fourches *et al.*, QSAR Modeling: Where have you been? Where are you going to? *J. Med. Chem.*, **57**, 4977-5010 (2014).
7. A. Absalan, S.A. Mesbah-Namin, T. Tiraihi, T. Taheri, The effects of cinnamaldehyde and eugenol on human adipose-derived mesenchymal stem cells viability, growth and differentiation: a cheminformatics and *in vitro* study, *Avicenna J. Phytomed.*, **6**, 643-657 (2016).
8. J.L. Bolton, Quinone methide bioactivation Pathway: Contribution to toxicity and/or cytoprotection? *Curr. Org. Chem.*, **18**, 61-69 (2014).
9. G. Luo, T.M. Guenther, Investigation of the role of the 2,3-epoxidation pathway in the bioactivation and genotoxicity of dietary allylbenzene analogs, *Toxicology*, **160**, 47-58 (2001).
10. C. Southan, A. Stracz, Extracting and connecting chemical structures from text sources using chemicalize.org, *J. Cheminform.*, **5**, 20 (2013).
11. D. Fourches, E. Muratov, A. Tropsha, Trust, but verify: On the importance of chemical structure curation in cheminformatics and QSAR modeling research, *J. Chem. Inf. Model.*, **50**, 1189-1204 (2010).
12. D. Banfi, L. Patiny, Resurrecting and Processing NMR Spectra On-line, *Chimia*, **62**, 280-281 (2008).
13. L.N. Fierro, C.A. Faúndez, J.O. Valderrama, Método de contribución de grupos: una herramienta fundamental en cursos avanzados de termodinámica y física de fluidos para la estimación de propiedades de sustancias, *Formación Universitaria*, **9**, 99-108 (2016).
14. L. Constantinou, R. Gani, New group contribution method for estimating properties of pure compounds, *AIChEJ*, **40**, 1697-1710 (1994).
15. J.L. Kingsley, G.L. Wilson, E.M. Essex, A.L. Markus, Combining structure and ligand based approaches to improve site of metabolism prediction in CYP2C9 substrates, *Pharm. Res.*, **32**, 986-1001 (2015).

16. S. Sivakumar, P. Anitha, B. Ramesh, G. Suresh, Analysis of EAWAG-BBD pathway prediction system for the identification of malathion degrading microbes, *Bioinformation*, **13**, 73-77 (2017).
17. R. Chang, *Fisicoquímica*, México, Mc Graw Hill, 3^a ed., 2008.

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

J. Rabanal, Estudio computacional de la reactividad y propiedades fisicoquímicas del eugenol, 2-metoxi-4-oxiranilmetilfenol y quinona metilada, *Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm.*, **48**(2), 245-259 (2019).

Sistemas de entrega de fármacos autoemulsificables: una plataforma de desarrollo alternativa para la industria farmacéutica colombiana

Yeimy L. Cueto, Wilfrido L. Ortega, Reinaldo G. Sotomayor*

Grupo de Investigación en Control y Tecnología Farmacéutica, (GITECFAR), Programa de Farmacia, Facultad de Química y Farmacia, Universidad del Atlántico, Carrera 30 N.º 8-49, Puerto Colombia (081001), Atlántico, Colombia.

*Correo electrónico: reinaldosotomayor@mail.uniatlantico.edu.co

Recibido para evaluación: 17 de enero de 2019

Aceptado para publicación: 1 de abril de 2019

RESUMEN

Los grandes avances tecnológicos en la industria farmacéutica, que involucran el uso de la química combinatoria y el cribado de alto rendimiento, han conllevado al descubrimiento de muchas entidades químicas candidatas a fármacos que presentan baja solubilidad acuosa, debido a su elevada complejidad molecular, lo que hace difícil el desarrollo de productos con estas sustancias. Los sistemas de entrega de fármacos autoemulsificables (SEDDS) han generado un interés para el desarrollo farmacéutico porque son una alternativa efectiva para mejorar la biodisponibilidad de fármacos poco solubles en agua. Para describir el estado de conocimiento sobre estos sistemas se realizó una revisión sistemática en diferentes bases de datos sobre la literatura relacionada con los SEDDS a nivel nacional e internacional, logrando así describir los aspectos más relevantes sobre los SEDDS (tipos, composición, mecanismos para aumentar biodisponibilidad, caracterización, formulaciones).

A pesar de las numerosas investigaciones realizadas durante los últimos años que muestran el potencial de los SEDDS para mejorar la biodisponibilidad de los fármacos poco solubles en agua, se pudo evidenciar que solo algunas sustancias activas han sido incluidas en estos sistemas y comercializadas exitosamente, esto debido a algunas limitaciones que indican la necesidad de un mayor entendimiento sobre estos sistemas.

Palabras clave: Sistemas de entrega de fármacos autoemulsificables, biodisponibilidad, solubilidad, fármacos poco solubles en agua, caracterización.

SUMMARY

Self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS): an alternative development platform for the Colombian pharmaceutical industry

The great technological advances within the pharmaceutical industry that involve the use of combinatorial chemistry and high-throughput screening have led to the discovery of many chemical entities that are candidates for drugs that have poor water solubility due to their high molecular complexity, which makes it difficult the development of products with these substances. Self-emulsifying Drug Delivery Systems (SEDDS) have gained an interest in pharmaceutical development, showing to be an effective alternative to improve the poorly water-soluble drugs' bioavailability. In order to describe the state of knowledge about these systems, a systematic review was carried out in different databases about the literature related to SEDDS at a national and international level, describing the most relevant issues about SEDDS (types, composition, mechanisms to improve bioavailability, characterization, formulations).

Despite the several investigations carried out during past years showing SEDDS potential to improve the bioavailability of poorly water-soluble drugs, it was evident that only a few active substances have been included in these systems and successfully commercialized, due to some limitations that indicate the need for a greater understanding about these systems.

Key words: ESelf-emulsifying drug delivery systems, bioavailability, solubility, poor water-soluble drug, characterization.

INTRODUCCIÓN

La vía oral es la ruta preferida para la administración de fármacos [1, 2], debido a que presenta algunas ventajas en comparación con otras rutas, por ejemplo, comodidad, indolora y seguridad etc. [3]. En el 2014, más del 60% de las nuevas entidades moleculares recibieron aprobación de la FDA (Food And Drug Administration) para ser incluidas en formulaciones orales, lo que refleja la importancia de esta vía de administración [4]. Sin embargo, entre 40% y 70% de las nuevas entidades químicas activas, descubiertas por los avances en la química combinatoria y el cribado de alto rendimiento, presentan baja solubilidad acuosa debido a su elevada complejidad molecular, lo que hace difícil el desarrollo de productos con estas sustancias.

Estos inconvenientes de baja solubilidad son característicos en compuestos que según el sistema de clasificación biofarmacéutica (SCB) están categorizados como clase II o clase IV y han motivado la investigación de diferentes enfoques para mejorar la solubilidad de estos compuestos para lograr el desarrollo óptimo de formulaciones farmacéuticas adecuadas [5-9].

En este contexto, las formulaciones basadas en lípidos han generado interés para el desarrollo farmacéutico ya que han mostrado lograr un aumento en la biodisponibilidad oral de fármacos poco solubles en agua [10-12]. Las formulaciones basadas en lípidos consisten en mezclas de aceites, tensioactivos y en ocasiones, cosolventes [13], entre las cuales se encuentran emulsiones [14], microemulsiones [15], dispersiones sólidas [16], nanopartículas lipídicas sólidas [17], liposomas [18], soluciones lipídicas y los sistemas autoemulsificables [19], sobre los cuales está enfocada la presente revisión bibliográfica.

Los sistemas de entrega de fármacos autoemulsificables (self-emulsifying drug delivery systems, SEDDS) son una mezcla isotrópica de lípidos, tensioactivos y a algunas veces cosolventes que fácilmente pueden producir finas emulsiones O/W luego de agitación suave como la producida por la motilidad digestiva en el tracto gastrointestinal [20]. Algunas de las ventajas de los SEDDS son: estos proporcionan una gran área interfacial para la absorción del fármaco [21, 22], una estabilidad aumentada de las moléculas del fármaco y la posibilidad de administrar el producto final en diferentes formas farmacéuticas, tales como: cápsulas de gelatina; blanda o dura y sistemas sólidos, por lo cual se vislumbran como una alternativa prometedora para asegurar la entrega de fármacos poco solubles o con poca permeabilidad [23, 24].

De acuerdo con las consideraciones anteriores, el objetivo del presente trabajo es describir el estado de conocimiento y avance tecnológico relacionado con el desarrollo de SEDDS mediante una revisión sistemática y exhaustiva de la literatura pertinente, y contribuir a la comprensión de los conceptos asociados a esta temática poco explorada en el país y así promover la investigación en esta área de la industria farmacéutica.

METODOLOGÍA

Búsqueda bibliográfica y fuentes de consulta

Se realizó una búsqueda de información existente relacionada a los SEDDS en diversas fuentes bibliográficas. La estrategia de búsqueda para obtener el material bibliográfico apropiado constó de la mezcla de algunos términos claves y operadores booleanos (AND, NOT, OR) para optimizar los resultados. Dichos términos claves fueron:

sistemas de entrega de fármacos autoemulsificables (self-emulsifying drug delivery systems), sistemas lipídicos (lipid systems), estrategias para aumentar la solubilidad (solubility improvement strategies), baja solubilidad acuosa (poor water solubility), biodisponibilidad (bioavailability), auxiliares de formulación lipídicos (lipid excipients), solubilización (solubilization), fármacos lipófilos (lipophilic drugs), estrategias de formulación (formulation strategies), caracterización (characterization) y desarrollo (development).

Inicialmente se llevó a cabo la búsqueda para caracterizar el estado del arte a nivel nacional, por lo cual se consultó la base de datos del Índice Bibliográfico Nacional (IBN) Publindex para comprobar la existencia de publicaciones indexadas en las revistas colombianas especializadas en las diferentes categorías establecidas por Colciencias, y poder establecer el grado de aplicación de esta estrategia de formulación a nivel Colombia. A continuación, se realizó la búsqueda en diversas bases de datos bibliográficas (SciELO, Redalyc, PubMed) y editoriales (ScienceDirect, Taylor & Francis, Wiley) para obtener el material bibliográfico relacionado con la temática de interés a nivel internacional.

Criterios de selección

- a) **Idioma:** para este proyecto se seleccionaron las publicaciones realizadas en idioma inglés y español.
- b) **Ventana de observación:** 5 años.
- c) **Revistas indexadas de acuerdo con las categorías establecidas por Colciencias.**
- d) **Factor de impacto:** para los artículos hallados en revistas internacionales o extranjeras se tuvo en cuenta un factor de impacto $\geq 2,0$. Con base en una consulta realizada en el sitio web de InCites Journal Citation Reports sobre las revistas electrónicas relacionadas con el área de la salud, se evidenció que más del 90% de las revistas de los cuartiles Q1 y Q2 tienen un factor de impacto $\geq 2,0$.
- e) **Índice H (o de Hirsch):** el índice H se aplicó como un criterio complementario para seleccionar artículos publicados en un lapso mayor a lo establecido en la ventana de observación, pero sin sobrepasar los 10 años, y cuyo autor posee una alta relevancia en cuanto a publicaciones científicas se refiere. Para este caso se seleccionaron artículos de autores con un índice H ≥ 10 . En este criterio de selección, es importante destacar la inclusión de C.W Pouton con un índice H de 42.

- f) **Lectura de títulos y resúmenes:** mediante una lectura crítica y detallada de los títulos y resúmenes de los artículos, dos investigadores independientes, verificaron que los términos claves, objetivos, metodología, resultados y conclusiones fueran relevantes para el cumplimiento de los objetivos de la presente revisión.

Resultados de la búsqueda bibliográfica

Una vez realizada la consulta en la base de datos del Índice Bibliográfico Nacional no se encontraron publicaciones realizadas en las revistas colombianas especializadas relacionadas con esta temática. En el ámbito internacional, a nivel latinoamericano (incluyendo España y Portugal) se hizo la consulta en dos bases de datos reconocidas: SciELO y Redalyc; en esta última no se obtuvieron resultados, mientras que para el caso de SciELO se obtuvieron cuatro publicaciones. Sin embargo, estas no fueron tenidas en cuenta para su análisis debido a que los factores de impacto de las revistas donde se publicaron tienen un valor inferior a 2,0 (*Ars Pharmaceutica*: 0,06 y *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*: 0,56) y por lo tanto no cumplieron con los criterios para su inclusión.

Posteriormente, se revisaron cuatro fuentes entre bases de datos y editoriales reconocidas a nivel mundial: ScienceDirect, Taylor & Francis, Wiley y PubMed. En la figura 1 se presentan los resultados obtenidos aplicando los criterios de selección. Un total de 359 artículos fueron obtenidos a través de las bases de datos mencionadas, de los cuales se descartaron 33 artículos por presentar duplicidad. Teniendo la cuenta la ventana de observación, 133 artículos fueron excluidos por ser publicados antes del 2012. Adicionalmente, 43 artículos se excluyeron porque fueron publicados en revistas cuyo factor de impacto era menor a 2,0.

De los 133 artículos excluidos por el año de su publicación, 92 fueron publicados entre 2007 y 2012, de estos, 68 fueron incluidos para ser revisados porque su autor principal posee un factor H mayor a 10. Finalmente, se hizo una selección mediante la lectura crítica de los resúmenes de los 218 artículos para evaluar si el contenido desarrollado era pertinente, obteniéndose así un total de 154 artículos que fueron sometidos a un análisis profundo de su información, de los cuales un total de 42 son artículos de revisión y 112 son artículos originales. Es importante resaltar que en los resultados obtenidos todos los artículos están publicados en el idioma inglés.

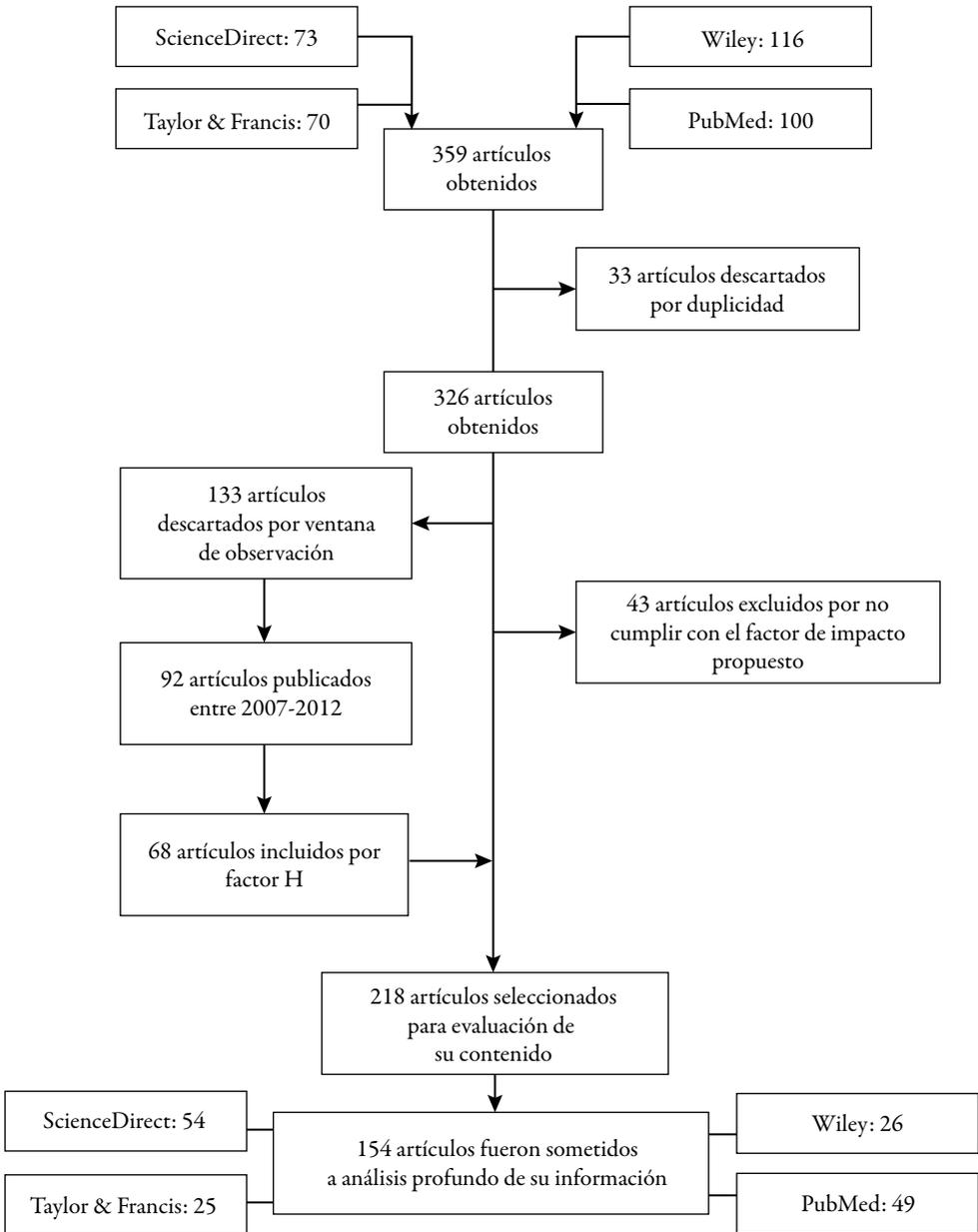


Figura 1. Artículos obtenidos en las bases de datos consultadas relacionadas a SEDDS.

FORMULACIONES BASADAS EN LÍPIDOS

Es bien sabido que los avances tecnológicos relevantes de la industria farmacéutica, involucrando el uso de la química combinatoria y el cribado de alto rendimiento, han llevado al descubrimiento de muchas entidades químicas considerables como candidatos a fármacos. Sin embargo, el uso de estas técnicas ha conducido a que estos compuestos sean de estructuras más complejas con gran peso molecular lo que les otorga mayor lipofiliidad [25]. Esta característica representa una dificultad para el desarrollo de medicamentos debido a que la disolución del fármaco en el medio acuoso del tracto gastrointestinal es un factor limitante para la absorción lo que a menudo causa una biodisponibilidad limitada o variable [26].

Se ha estimado que entre 40% y 70% de las nuevas entidades químicas poseen baja solubilidad acuosa [27], lo que representa un gran reto para los científicos de formulación de medicamentos debido a las barreras fisiológicas a las cuales se deben enfrentar los fármacos en el organismo para ser absorbidos y ejercer su efecto terapéutico [28]. Por lo tanto, se han desarrollado diversos enfoques en aras de mejorar la biodisponibilidad de los fármacos pocos solubles en agua y de ese modo aumentar la eficacia de la administración [17].

Dentro de los enfoques explorados para aumentar la biodisponibilidad oral de los fármacos poco solubles en agua, las formulaciones basadas en lípidos son una valiosa alternativa que ha probado ser eficiente, por lo cual ha recibido mucha atención en el campo de la investigación [29, 30]. Estas formulaciones han sido investigadas por lo menos hace 50 años. De hecho, formulaciones lipídicas y emulsiones de sulfonamidas que fueron descritas en la década de los 50; y en la década de los 70 se realizaron estudios más detallados relacionados al uso de lípidos para mejorar la absorción de los fármacos.

El interés por el uso de los lípidos fue motivado por el hecho de los efectos positivos (dilución, solubilidad, transporte y biodisponibilidad de los compuestos ingeridos por vía oral [31]) mostrados en la administración concomitante de los medicamentos con alimentos ricos en grasas [32]. Las formulaciones basadas en lípidos abarcan una amplia gama de composiciones que van desde formulaciones liposomales [33], depósitos lipídicos subcutáneos, emulsiones, soluciones micelares, microemulsiones [34], sistemas autoemulsificables hasta cremas o lociones tópicas [35].

Los lípidos constituyen un gran grupo de sustancias ampliamente utilizada en la industria farmacéutica debido a sus propiedades fisicoquímicas y biofarmacéuticas (amplia diversidad, favorable biocompatibilidad, ruta de absorción diferente, biodegradabilidad, funcionalidad específica, etc.) que le otorgan su potencial para mejorar la

solubilización y absorción gastrointestinal de los fármacos [26, 36]. Algunos criterios para la selección de los lípidos incluyen la pureza, estabilidad química, capacidad solvente, miscibilidad, digestibilidad y seguridad [22]. Los lípidos comúnmente utilizados en este tipo de formulaciones incluyen ácidos grasos, alcoholes grasos, monoglicéridos, diglicéridos, triglicéridos de cadena media o larga y fosfolípidos [37, 38]. La tabla 1 muestra algunos de los lípidos más utilizados en este tipo de formulaciones.

Tabla 1. Ejemplos de lípidos utilizados en formulaciones lipídicas.

Clase		Ejemplo	Característica
Triglicéridos	Cadena larga (CL)	Aceite de ricino, aceite de soja, tripalmitina, trioleína	Reconocido como seguro, fácilmente digerido y absorbido. Baja capacidad de autodispersión.
	Cadena media (CM)	Triglicéridos de ácido cáprico/caprílico	Reconocido como seguro, mayor estabilidad química que los de CL. Buena capacidad de autodispersión y mejor capacidad disolvente para moléculas hidrófilas que CL.
Mono, di, y glicéridos		Monoestearato y monooleato de glicerol, palmitoestearato de glicerilo y mono/di glicéridos de ácido caprílico	Reconocido como seguro. Mejor capacidad de autodispersión que CL y CM debido a su naturaleza anfifílica.
Ácidos grasos		Ácido esteárico, ácido oleico, ácido linoleico y ácido palmítico (subproductos de la degradación de triglicéridos)	Reconocido como seguro. Propiedades tensioactivas y capacidad de autodispersión. Una cadena de carbono más larga dificulta la encapsulación de moléculas hidrofílicas, pero mejora la estabilidad coloidal.
Alcoholes grasos		Alcohol estearílico	Propiedades tensioactivas y capacidad de autodispersión. Usado en mezclas con ácidos grasos para disminuir la recristalización de lípidos.
Fosfolípidos		Fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilserina, dipalmitoil glicero fosfocholina, dimiristoil fosfatidilcolina y diestearoilfosfatidiletanolamina polietilenglicol	Anfífilos iónicos, agentes emulsionantes y de dispersión, Capacidad de autoensamblaje en estructuras bien definidas y bicapas.

(Fuente: adaptado de Niu *et al.* [37]).

El sistema de clasificación de formulación de lípidos (LFCS, por sus siglas en inglés) propuesto por Pouton es una herramienta útil que clasifica estas formulaciones en cuatro tipos de acuerdo a las proporciones relativas de lípidos, tensioactivos y cosolventes incluidos [19], como se puede observar en la tabla 2.

Tabla 2. Sistema de clasificación de formulaciones lipídicas.

Excipientes en formulación	Contenido de formulación (%p/p)				
	Tipo I	Tipo II	Tipo IIIA	Tipo IIIB	Tipo IV
Aceites: triglicéridos o mezcla de mono y diglicéridos	100	40-80	40-80	<20	
Tensioactivos insolubles en agua (HLB* < 12)		20-60			0-20
Tensioactivos solubles en agua (HLB* > 12)			20-40	20-50	30-80
Cosolventes hidrofílicos			0-40	20-50	0-50

*HLB: balance hidrofílico-lipofílico por sus siglas en inglés. (Fuente: adaptado de Müllertz *et al.* [19]).

Las formulaciones tipo I son las más sencillas en su composición ya que solo constan del fármaco y un aceite que puede contener tri, di, y monoglicéridos. Las formulaciones tipo II hacen referencia a los primeros sistemas autoemulsificables desarrollados y son una mezcla isotrópica de lípidos y tensioactivo lipofílicos (HLB < 12). Las formulaciones tipo 3 también son mezclas isotrópicas con la diferencia que incluyen tensioactivos hidrofílicos con HLB > 12 o cosolventes. Además, este grupo se puede subclasificar en tipo IIIA y IIIB según la proporción de los lípidos, tensioactivos y cosolventes, teniendo las formulaciones tipo IIIA mayor contenido de lípidos que las formulaciones tipo IIIB. Las formulaciones tipo IV son libres de lípidos y constan principalmente de mezcla de tensioactivos y cosolventes, siendo estas las de mayor carácter hidrofílico [19, 32, 39, 40].

Un aspecto importante a considerar al desarrollar sistemas de entregas de fármacos es el medio al cual estará expuesto y las barreras fisiológicas (fluidos intestinales, mucosas, el epitelio intestinal etc.) que deben superar luego de la ingestión [41, 42]. Algunos excipientes utilizados en los sistemas lipídicos son susceptibles a los procesos de degradación enzimática que tienen lugar en el tracto gastrointestinal, por lo cual recientemente ha existido un interés por una mejor comprensión de los complejos procesos

involucrados en la digestión de lípidos, ya que esta puede afectar la solubilidad, dispersión y biodisponibilidad de los fármacos pocos solubles en agua [35]. Además, esto permitiría el desarrollo de herramientas con las cuales se puedan obtener correlaciones *in vitro/in vivo* apropiadas, principalmente porque los métodos convencionales para evaluar la disolución y predecir la biodisponibilidad no están adecuados para tal fin [4].

Debido a estas implicaciones se hace importante conocer y entender acerca de la digestión de los lípidos en el organismo. En la figura 2 se esquematiza la lipólisis a la cual las formulaciones lipídicas se exponen en el tracto gastrointestinal.

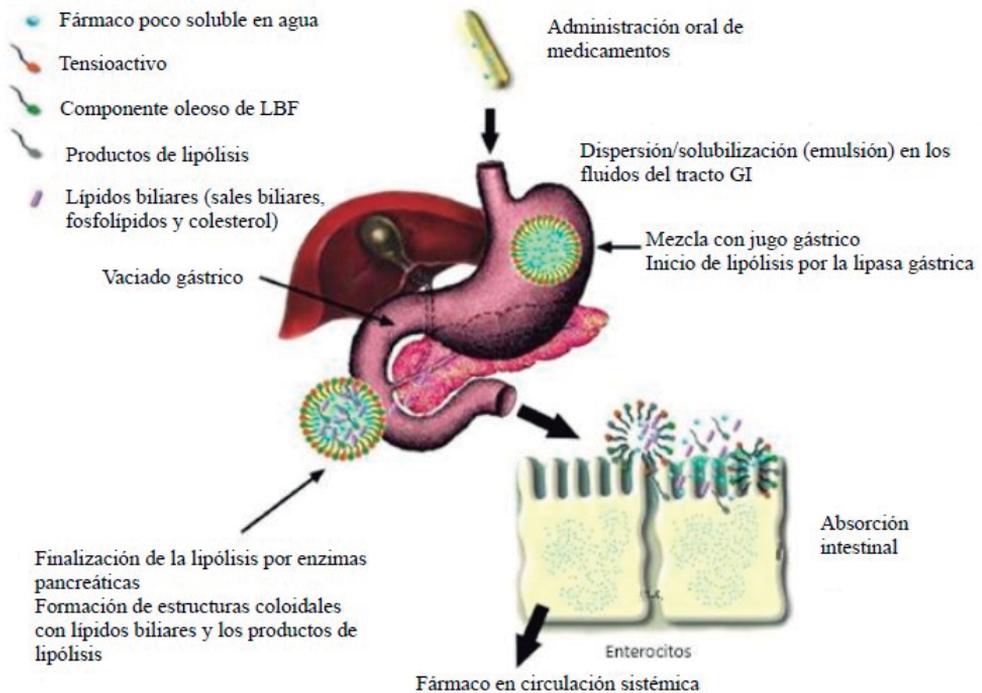


Figura 2. Digestión de lípidos en el tracto gastrointestinal. (Fuente: adaptado de Carrière [4]).

La digestión de lípidos empieza en la cavidad oral por la acción de la lipasa lingual secretada por las glándulas de Ebner localizadas en la lengua [14]. La digestión continúa en el estómago donde los triglicéridos se hidrolizan a diglicéridos y ácidos grasos mediante las lipasas gástricas [43]. En el estómago, debido a sus movimientos peristálticos, se da paso a la formación de una emulsión compuesta de líquido gástrico acuoso y productos de digestión de lípidos [26]. Sin embargo, la mayor parte del proceso de digestión se lleva a cabo en el intestino delgado donde la lipasa pancreática continúa con la hidrólisis de los triglicéridos. La presencia de lípidos exógenos en el duodeno

estimula la secreción de lípidos biliares (sales biliares, fosfolípidos y colesterol [44], los cuales se combinan con los productos de la digestión previamente obtenidos para generar una serie de estructuras coloidales, que incluyen micelas, micelas mezcladas y vesículas. La solubilización y la capacidad de absorción del intestino delgado de fármacos se potencian significativamente debido a estos metabolitos lipídicos formados, ya que estos facilitan la absorción a través de la pared intestinal por diversos mecanismos para permitir al fármaco llegar a la circulación sistémica y poder ejercer su efecto terapéutico [19, 36, 43].

Como se mencionó anteriormente, existe el interés de obtener correlaciones *in vivo/in vitro* apropiadas, razón por la cual los modelos de digestión de lípidos *in vitro* son importantes para comprender la interacción del fármaco con las diferentes estructuras coloidales formadas durante el proceso digestivo. La figura 3 muestra un modelo de lipólisis dinámica propuesto para probar la solubilización de un fármaco a medida que avanza la degradación enzimática de las formulaciones lipídicas. Cabe resaltar que el motivo principal para usar este sistema, en lugar del aparato de disolución establecido en la Farmacopea de Estados Unidos (USP), es que se evalúa la precipitación del fármaco y no la disolución ya que los SEDDS evitan la disolución tradicional puesto que el fármaco se encuentra en un estado molecularmente disperso, es decir, en solución en la formulación [35, 44].

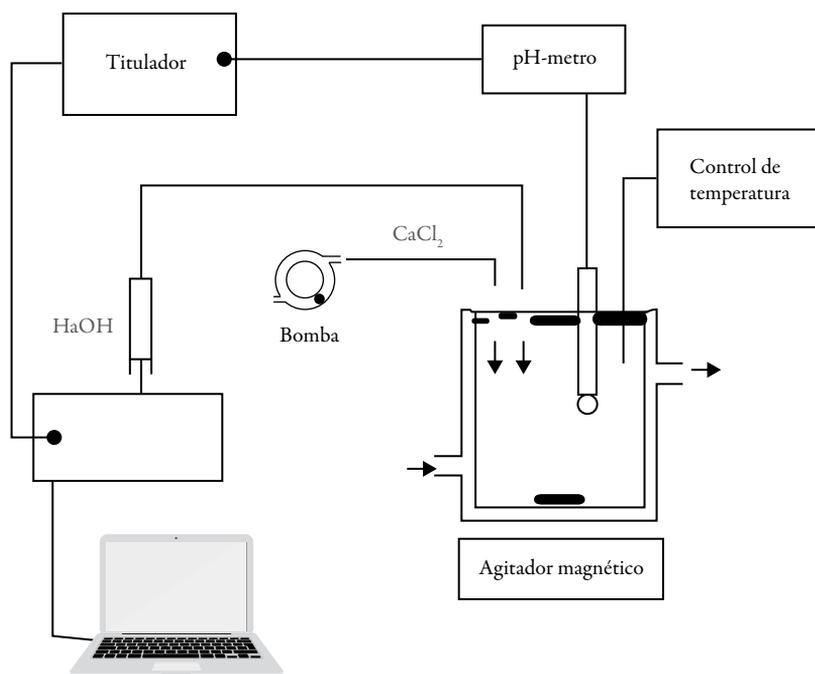


Figura 3. Modelo de lipólisis dinámica. (Fuente: adaptado de Fatouros y Müllertz [35]).

El montaje experimental consiste en un recipiente de reacción de doble pared termosta-tizado, un pH-stat, con una autobureta para la adición de NaOH, una bomba peristáltica para la adición de CaCl_2 , y un computador con un *software* para los experimentos de titulación. La temperatura se ajusta a 37°C y es monitoreada durante el experimento por una termocupla. Además, se mantiene una agitación constante por un agitador magnético. El medio de lipólisis consiste en una mezcla de sales bÍlicas, lecitina, buffer y un sustrato lipídico [35]. La lipólisis se inicia por la adición de un extracto pancreático que contiene todas las enzimas pancreáticas. La acción de estas enzimas induce la hidrólisis de los triglicéridos y los otros excipientes de la formulación, liberando ácidos grasos libres y provocando una caída del pH la cual es corregido automáticamente por la adición de NaOH. Los moles NaOH agregados corresponderán a los moles de ácidos grasos formados. Durante la lipólisis, los ácidos grasos libres se acumulan en la superficie de las gotas lipídicas inhibiendo la actividad de la lipasa pancreática por lo cual se adiciona iones de calcio para su remoción debido a la formación de jabones de calcio con los ácidos grasos libres que son insolubles y conlleva a su precipitación. La adición de los iones de calcio permite el control de la tasa de lipólisis de tal forma que se pueden obtener muestras a diferentes tiempos deseados, las cuales son ultracentrifugadas donde se obtiene tres fases diferentes [19], como se muestra en la figura 4.

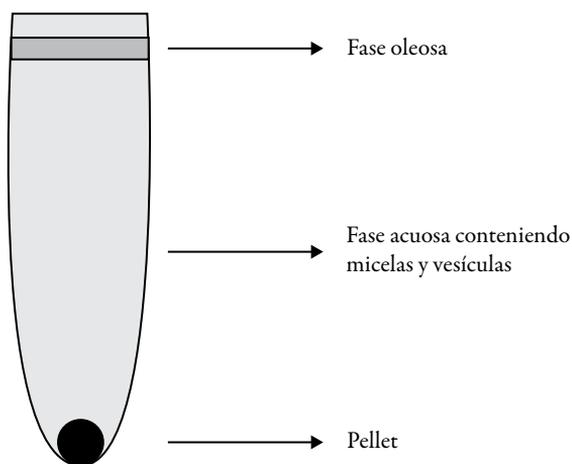


Figura 4. Fases formadas después de la ultracentrifugación de las muestras obtenidas en la digestión de lípidos. (Fuente: adaptado de Fatouros y Müllertz [35]).

La fase oleosa en la parte superior representa fracciones no lipolizadas, el *pellet* consiste en jabones de calcio de los ácidos grasos libres y el fármaco precipitado, mientras que la fase micelar contiene la parte del fármaco que se supone disponible para la absorción, que puede ser utilizado para correlacionarlo con su biodisponibilidad [19].

Por lo anterior es evidente que los modelos de digestión de lípidos *in vitro* tienen un gran potencial para convertirse en una herramienta muy útil en el desarrollo de medicamentos.

SISTEMAS DE ENTREGA DE FÁRMACOS AUTOEMULSIFICABLES (SEDDS)

Como ya se ha señalado, las formulaciones basadas en lípidos han sido el centro de muchas investigaciones enfocadas en la búsqueda de estrategias para mejorar la biodisponibilidad de los fármacos poco solubles en agua. De los sistemas lipídicos, los SEDDS son una de las alternativas de formulación emergentes ampliamente exploradas en materia investigativa durante los últimos años [45]. En la figura 5 se muestra la cantidad de artículos publicados por año relacionado a los SEDDS desde el 2007, evidenciando un creciente interés con el transcurrir de los años por esta temática en particular, siendo el 2017, con 36 artículos publicados, el año en el cual se han registrado más publicaciones referentes a los sistemas autoemulsificables.

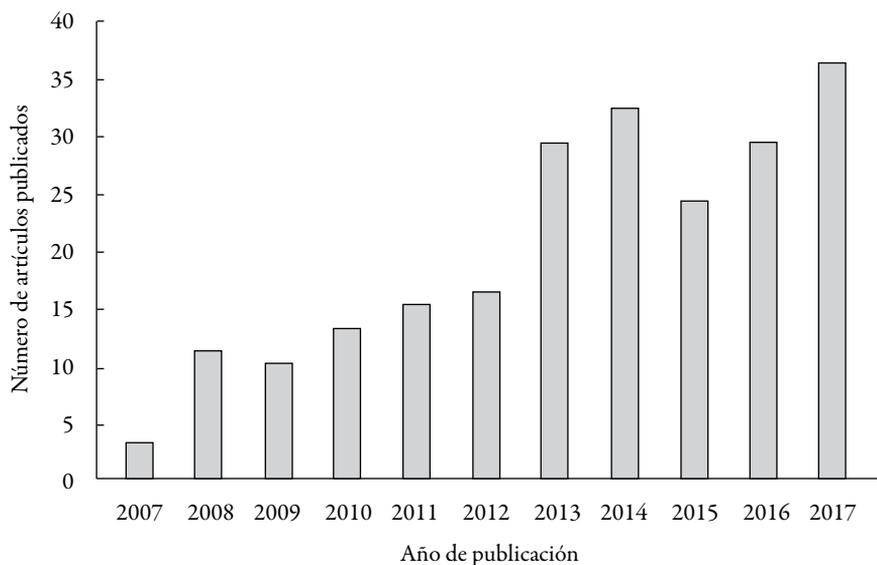


Figura 5. Número de artículos relacionados a SEDDS publicados por año desde el 2007.

Un aspecto importante es que la mayoría de estos artículos están publicados en revistas farmacéuticas de alto impacto. En la tabla 3 se muestra la cantidad de artículos publicados por cada revista. La mayor cantidad de publicaciones se encontraron en *Journal of Pharmaceutical Sciences* correspondiéndole un 17,43% (38 artículos) del total. En *Expert Opinion on Drug Delivery* se encontraron un 11,00% (24 artículos) del total de

las publicaciones, mientras que en *International Journal of Pharmaceutics* se encontraron 8,71% (19 artículos) de las publicaciones.

En general, el 29,81% de los artículos fueron publicados en revistas científicas con un factor de impacto mayor a 5,0 lo que refleja la relevancia de los SEDDS en el ámbito científico como una opción atractiva para superar los problemas de biodisponibilidad de los fármacos poco solubles en agua. Además, remarcable el hecho de que los sistemas autoemulsificables han captado la atención de investigadores de áreas diferentes a las ciencias farmacéuticas, lo que se ve reflejado en que revistas como *Journal of Functional Foods*, *Trends in Food Science and Technology* (alimentos), *Langmuir* (química de superficie y coloides), *Materials Science and Engineering* (ingeniería) y han realizado publicaciones concernientes a estos sistemas, lo que demuestra que estos pueden llegar a tener una gran aplicabilidad en diversos sectores de la industria.

Tabla 3. Número de artículos relacionados a SEDDS según su revista de publicación.

Revistas	Número de artículos	Factor de impacto
<i>Journal of Pharmaceutical Sciences</i>	38	2,713
<i>Expert Opinion on Drug Delivery</i>	24	5,657
<i>International Journal of Pharmaceutics</i>	19	3,649
<i>Drug Delivery</i>	13	6,402
<i>European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics</i>	12	4,506
<i>Journal of Pharmacy and Pharmacology</i>	12	2,70
<i>European Journal of Pharmaceutical Sciences</i>	10	3,756
<i>Drug Development and Industrial Pharmacy</i>	9	2,295
<i>Advanced Drug Delivery Reviews</i>	7	11,764
<i>Journal of Controlled Release</i>	7	7,786
<i>Colloids and Surface B: Biointerfaces</i>	5	3,887
<i>Molecular Pharmaceutics</i>	5	4,44
Otras (< 4 publicaciones)	38	

Definición de SEDDS

Los sistemas autoemulsificables se pueden definir como mezclas isotrópicas de aceites naturales o sintéticos, tensioactivos, en algunas ocasiones, cosolventes y un principio activo, que son capaces de formar emulsiones finas de aceite en agua cuando se introducen en medio acuoso bajo agitación suave [46-48]. La motilidad del tracto gastrointestinal proporciona la agitación necesaria para la autoemulsificación, por lo cual estos sistemas emulsionan espontáneamente al exponerse a los fluidos gastrointestinales [40, 49].

Las potenciales ventajas que ofrecen estos sistemas incluyen: una biodisponibilidad oral aumentada, posibilidad de reducción en la dosis, perfiles de absorción del fármaco más reproducibles [50], evitar el metabolismo de primer paso hepático [25, 51], orientación selectiva del fármaco a sitios de absorción específica en el tracto gastrointestinal, control en los perfiles de entrega, variabilidad reducida, protección del fármaco (ambiente hostil en el tracto gastrointestinal y fármacos sensibles) [52], mayor capacidad de carga del fármaco y, finalmente, selección de formas de dosificación sólidas y líquidas [53].

Sin embargo, estos sistemas presentan algunas desventajas por lo cual ha sido necesario el desarrollo continuo de investigaciones para superar estas dificultades. Entre las desventajas de los SEDDS se pueden mencionar: precipitación del fármaco luego de dilución, interacciones de los componentes de relleno con la cubierta de la cápsula, problemas con el sellado de la cápsula [54], costos de fabricación (en el caso de los SEDDS presentados en cápsula de gelatina blanda), falta de modelos *in vitro* adecuados, oxidación y polimorfismos de los lípidos usados en la formulación [20], problemas de almacenamiento y estabilidad (en el caso de SEDDS líquidos) [6], e irritación en el tracto gastrointestinal por la gran cantidad de surfactantes (30%-60%) [8, 55].

Composición

Básicamente los SEDDS están constituidos por tres componentes: un principio activo, una fase oleosa y un tensioactivo [56]. Sin embargo, en algunas ocasiones puede presentarse la incorporación de excipientes adicionales para mejorar algunas características o el desempeño del sistema como por ejemplo, cosolventes [57], mucoadhesivos [58], inhibidores de la precipitación [59], etc.

Principio activo

La biodisponibilidad de los principios activos generalmente está en función de la permeabilidad y solubilidad [60]. El SCB se basa en estos dos factores para agrupar los principios activos en cuatro categorías principales [61], como se muestra en la figura 6.

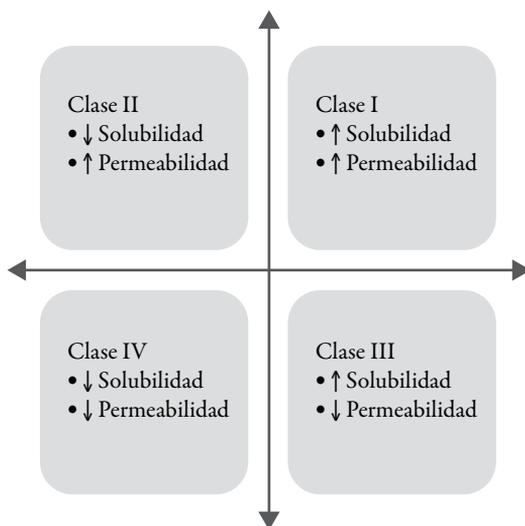


Figura 6. Sistema de clasificación biofarmacéutica. (Fuente: adaptado de Shin *et al.* [33]).

Inicialmente, los SEDDS surgieron como una alternativa ante la necesidad de superar los inconvenientes en la formulación de principios activos cuya baja solubilidad acuosa conlleva a una absorción gastrointestinal limitada por la disolución y a su vez en una biodisponibilidad baja y variable [62, 63]. Generalmente, estos compuestos se encuentran categorizados como clase II o clase IV en el SCB [64, 65].

La lipofiliidad del principio activo es un criterio a tener en cuenta para considerar su incorporación en los SEDDS. El coeficiente de partición $\log P$ (octanol/agua) es un indicador de la lipofiliidad de un compuesto y de acuerdo a la literatura los principios activos con valores de $\log P$ que oscilan entre 2 y 4 son los candidatos adecuados para ser incluidos en estos sistemas [52, 66]. En la tabla 4 se muestran algunos principios activos que han sido utilizados en investigaciones relacionadas a la formulación de SEDDS. Se pudo apreciar que los principios activos pertenecientes a la clase II del SCB fueron el principal objeto de estudio de las publicaciones incluidas para el presente trabajo, teniendo un valor promedio del coeficiente de partición $\log P$: 3,47, que concuerda dentro del rango mencionado. Esto indica que el problema sobre el cual se centra la mayor atención al momento de formular un medicamento es la solubilidad del principio activo.

El grupo farmacológico sobre el que se centraron la mayor cantidad de las investigaciones revisadas corresponde a los principios activos indicados para la reducción de los niveles de lípidos plasmáticos, seguido de los antiinflamatorios no esteroideos (AINES).

Tabla 4. Principios activos candidatos para su incorporación a SEDDS.

Indicación	Principio activo	Clase SCB	Log P	Referencia
AINES	Celecoxib	II	4,37	[67, 68]
AINES	Dexibuprofeno	II	3,5	[69]
Anticancerígeno	Paclitaxel	II	4,73	[58, 70]
Anticancerígeno	Danazol	II	4,5	[13, 71, 72]
Antihipertensivo	Carvedilol	II	4,19	[73, 74]
Antipalúdico	Halofantrina	II	3,21	[2,75]
BCC*	Nimodipino	II	3,05	[76]
Diurético	Furosemida	IV	2,03	[66]
Hipoglicemiante	Repaglinida	II	3,95	[77]
Hipolipemiante	Atorvastatina	II	4,46	[78, 79]
Hipolipemiante	Fenofibrato	II	5,23	[80-83]

*BCC: bloqueadores de los canales de calcio.

En Colombia, el Instituto Nacional de Salud, por medio de la Encuesta nacional de situación nutricional realizada en el 2015, estableció que la principal causa de muerte en el país corresponde a enfermedad cardiovascular [84], además, diversos estudios han mostrado una alta prevalencia de los factores de riesgo cardiovasculares, entre los cuales la dislipidemia alcanza un 35,7% [85]. Por su parte, los AINES están incluidos en el grupo de medicamentos con mayor venta en el país y existen alrededor de cuatro mil registros sanitarios para productos que contienen algún AINES en su composición. Estos medicamentos son altamente automedicados y están asociados a diferentes riesgos por su uso habitual (nefritis intersticial, hemorragias, cefalea crónica, etc.) [86]. Teniendo en cuenta lo anterior, es pertinente considerar las publicaciones realizadas con estos grupos farmacológicos, como un incentivo para fomentar las investigaciones en el país relacionadas a la utilización de SEDDS como una alternativa para la formulación de los principios activos comúnmente usados pertenecientes a estos grupos farmacológicos y así lograr potenciar la industria farmacéutica colombiana.

De igual manera, también se observó el interés por aprovechar los beneficios de SEDDS en sustancias de las otras clases del SCB. Existen compuestos que presentan características como sensibilidad a la oxidación, termolabilidad, fotosensibilidad, susceptibilidad

al metabolismo de primer paso y mecanismos de eflujo que han motivado el estudio sobre su incorporación a SEDDS debido a su baja o variable biodisponibilidad [40]. Por lo tanto, diversas investigaciones han sido desarrolladas para mejorar la biodisponibilidad de algunos fármacos y productos naturales tales como apomorfina [10, 87], fenobarbital [88], vitamina D [21], resveratrol [40, 89, 90], coenzima Q10 [91, 92] y silimarina [93], entre otros.

Fase oleosa

La fase oleosa representa uno de los principales componentes en los SEDDS puesto que es la encargada de solubilizar el principio activo y de esta dependerá la cantidad máxima que puede soportar el sistema [94-96]. Una mayor solubilidad del principio activo en la fase oleosa reduce los requerimientos de tensioactivos minimizando así los efectos tóxicos causados por las altas concentraciones de estos [97]. Generalmente, son utilizados como fase oleosa aceites constituidos por triglicéridos con diferentes longitudes de cadena carbonada y grados de saturación [98].

Algunos aspectos a tener en cuenta para la elección de la fase oleosa son su capacidad de disolver el fármaco, la toxicidad, la protección del fármaco frente a la degradación enzimática, la estimulación del transporte linfático, etc. [99, 100]. En la tabla 5 se muestran algunos de los excipientes utilizados como fase oleosa en las investigaciones revisadas, siendo el capmul MCM el más usado debido a su gran capacidad solvente. Este excipiente está compuesto por una mezcla de mono y diglicéridos de ácido caprílico y cáprico que son ácidos grasos con una cadena de 8 y 10 átomos de carbono, respectivamente.

Tabla 5. Ejemplo de excipientes utilizados como fase oleosa en SEDDS.

Lípido	HLB	Composición
Capmul MCM	5-6	Glicéridos de ácido cáprico/caprílico
Miglyol 812		Triglicéridos del ácido caprílico/ cáprico
Aceite de soya	7	Ácido linoleico (54%) / oleico (22%)
Captex 355	7	Mezcla de caprato/ caprilato de glicerol
Capryol 90	6	Monocaprilato de propilenglicol
Aceite de ricino	14	Ácido ricinoleico (95%)
Ácido oleico	1	Ácido cis-9-octadecanoico
Labrafil M 1944	4	Oleoyl macrogolglícéridos
Maisine 35-1	4	Gliceril monolinoleato

La selección de la fase oleosa es muy importante porque de esta van a depender ciertas características del sistema como: el tamaño de gota, la estabilidad de la dispersión resultante, el tiempo de emulsificación, etc. [101]. A medida que aumenta la proporción de la fase oleosa, hay un aumento en el tiempo de emulsificación ya que se reduce la capacidad del tensioactivo de disminuir la tensión interfacial [99, 102]. Asimismo, al aumentar la concentración de la fase oleosa aumenta el tamaño de la gota formada tras la dispersión y a su vez aumenta el índice de polidispersidad [103]. De igual manera, la longitud de la cadena carbonada de los aceites que componen la fase oleosa influye en la capacidad de solubilización del sistema al exponerse a los procesos enzimáticos del tracto gastrointestinal.

Los aceites de cadena larga (CL) son menos susceptibles a la degradación enzimática por lo cual son menos propensos a presentar precipitación del fármaco en comparación con los aceites de cadena media (CM), debido a que los ácidos grasos productos de su digestión, tienen mayor afinidad por la interface aceite-agua, bloqueando así la actividad enzimática [82, 104]. Sin embargo, los CM al ser hidrolizados con mayor rapidez permiten una absorción más rápida del fármaco, aunque esto implica un mayor riesgo de presentar precipitación del fármaco.

La longitud de la cadena de la fase oleosa influye en la estabilidad de la dispersión resultante. Los ácidos grasos de cadena larga forman dispersiones más estables, evitando la precipitación del fármaco. Adicionalmente, se ha reportado que los ácidos grasos de cadena larga aumentan el transporte linfático al promover la síntesis de quilomicrones [105], además son bien tolerados fisiológicamente debido a su alta biocompatibilidad y biodegradabilidad lo que les otorga una menor toxicidad [70, 106].

La ruta de absorción es determinada por la longitud de la cadena de la fase oleosa. Los CM son transportados hacia la circulación sistémica por medio de la sangre portal, mientras que los CL son transportados a través del sistema linfático intestinal. Sin embargo, si la lipofilidad del fármaco es lo suficientemente alta ($\log P > 4,5$), las formulaciones con CM también favorecerán el transporte linfático [107].

Algunos aceites ofrecen ventajas adicionales ya que cuentan dentro de su composición con metabolitos que poseen actividad terapéutica. El aceite de Copaiba es conocido por su actividad leishmanicida, por lo cual Gupta *et al.* [108] idearon un SNEDDS de anfotericina B, cuya fase oleosa se componía de aceite de copaiba, logrando así no solo aumentar la biodisponibilidad del fármaco, sino también potenciando sinérgicamente su efecto leishmanicida. Esto conllevó a una reducción en la dosis de anfotericina B y por ende a la reducción de sus efectos adversos (reducción de hemólisis) [108].

Tensioactivo

Los tensioactivos son moléculas anfífilas que generalmente son aplicadas en la estabilización de emulsiones/dispersiones que actúan como mediadores entre compuestos hidrofílicos e hidrofóbicos en las interfaces aceite-agua [60]. Estos logran disminuir la tensión interfacial y aumentar la flexibilidad en la interfaz, lo que permite la formación espontánea de la dispersión, además, producen una capa alrededor de las gotas de la dispersión que estabiliza la interface aceite-agua y proporciona una barrera mecánica para la coalescencia [109, 110].

Un criterio para la selección del tensioactivo es la capacidad de rápida emulsificación de la fase oleosa para formar gotas de menor tamaño y más estables en lugar de su capacidad de solubilizar el principio activo [70]. El valor HLB de los tensioactivos tiene incidencia en la emulsificación espontánea del sistema, ya que se ha logrado observar que con tensioactivos con HLB <10 (tensioactivos de naturaleza hidrofóbica) no se alcanza una emulsificación uniforme.

En ese sentido, los valores altos de HLB correspondientes a tensioactivos de naturaleza hidrofílica facilitan la disminución de la energía interfacial, lo que conduce a la formación de dispersiones más estables y de menor tamaño [63, 107, 111]. En general, el valor HLB para un tensioactivo hidrofílico se encuentra en el rango entre 12 y 18 [112]. En la tabla 6 se presentan algunos de los tensioactivos utilizados en las formulaciones de SEDDS, entre los que se destaca el polisorbato 80 (Tween 80) como el más usado.

Tabla 6. Ejemplos de tensioactivos utilizados en SEDDS.

Tensioactivo	HLB	Nombre químico
Cremophor EL	12-14	Aceite de ricino polietoxilado 35
Cremophor RH 40	14-16	Aceite de ricino hidrogenado polietoxilado 40
Gelucire 44-14	14	Lauroyl polyoxilgliceridos
Labrasol	14	Caprylocaproyl macrogol-8
Solutol HS 15	14-16	Macrogol 15 hidroxí estearato
TPGS	13	Alfa tocoferil polietilenglicol succinato
Tween 80	15	Monooleato de polioxietilen (20) sorbitano

La incorporación de un segundo tensioactivo al sistema permite una mayor reducción de la energía interfacial [113]. Los cotensioactivos penetran la monocapa del tensioactivo creando espacios vacíos entre las moléculas de este, proporcionando una fluidez

adicional a la película interfacial lo que conlleva a una mejor emulsificación reduciendo el tamaño de gota y el índice de polidispersidad [94, 96]. Generalmente, suele usarse la combinación de tensioactivos con valores de HLB altos y bajos para mejorar la habilidad de emulsificación del sistema [109, 114].

Los tensioactivos no iónicos son reconocidos como más seguros y son aceptados para utilizarse en formulaciones de administración oral [107], debido a que son menos tóxicos, más compatibles con los tejidos biológicos y menos susceptibles a cambios de pH durante su paso a través del tracto gastrointestinal que los tensioactivos iónicos [112, 113]. La presencia de tensioactivos en las formulaciones de SEDDS permite mejorar la absorción de los principios activos al aumentar su permeabilidad intestinal puesto que generan una desorganización o ruptura de la integridad estructural de la bicapa lipídica epitelial que afecta principalmente las uniones estrechas intercelulares [63, 83, 111]. Sin embargo, a altas concentraciones de tensioactivos como es habitual en los SEDDS, ocurren mayores interacciones entre las moléculas del tensioactivo y la membrana a tal punto que esta puede ser disuelta en micelas mezcladas formadas por el tensioactivo y la membrana epitelial lo que genera la presencia de efectos adversos como irritación gastrointestinal [93].

Los efectos adversos de algunos excipientes comúnmente usados en las formulaciones lipídicas han promovido la investigación de alternativas para mejorar la biodisponibilidad de los fármacos alterando lo menos posible la integridad del organismo [14, 115]. Es así como los ácidos biliares PEGilados (BA-PEG, por sus siglas en inglés) se perfilan como una opción interesante para los tensioactivos tradicionales. Le Dévédec *et al.* [106] sintetizaron diversos BA-PEG, los cuales se usaron como tensioactivos para formular diferentes SEDDS de itraconazol con resultados destacables logrando mejorar la capacidad de carga del sistema más de 4 veces comparado con una formulación comercial que usaba una ciclodextrina modificada como vehículo.

Además de mejorar los aspectos farmacocinéticos, estos BA-PEG mostraron una mejora significativa en lo concerniente a seguridad, obteniendo valores de su concentración de inhibición media (IC50) mayores y porcentaje de hemólisis menores en comparación con Tween 80, usado comúnmente en la industria farmacéutica [106], ratificando así el potencial de los BA-PEG como buenos candidatos como excipientes farmacéuticos. Asimismo, los fosfolípidos que tienen una mayor biocompatibilidad han sido empleados como cotensioactivos en diversas investigaciones sobre SEDDS logrando obtener una mayor estabilidad y capacidad de solubilización del sistema, ya que promueven la formación de micelas mezcladas permitiendo así la reducción en la concentración de los tensioactivos y sus efectos adversos [63, 116].

Cosolventes

A menudo se agregan cosolventes a la formulación para facilitar el proceso de dispersión o aumentar la solubilidad del principio activo en el sistema [75]. Sin embargo, un

problema potencial con los cosolventes es su alta miscibilidad con la fase acuosa, lo que significa que el sistema puede perder su capacidad solvente al entrar en contacto con los fluidos gastrointestinales y aumentar el riesgo de precipitación del principio activo [81, 95]. Por lo tanto, es recomendable usar pequeñas proporciones de cosolventes en las formulaciones de SEDDS y seleccionar aquellos que permanezcan en la interfaz aceite-agua [19].

Debido a los posibles efectos adversos por la alta concentración de tensioactivos presentes en las formulaciones de SEDDS, algunos copolímeros han sido estudiados como una alternativa segura para mejorar las características de los SEDDS [117], mostrando notables mejoras en la solubilidad y tasas de disolución, al ser usados como cosolventes, por ejemplo, los bloques copoliméricos Pluronic y Tetronic.

Habitualmente, los cosolventes más utilizados corresponden a alcoholes o polioles de cadena corta [109]. Adicionalmente, la inclusión de cosolventes en la formulación de SEDDS permite una expansión en la región de autoemulsificación en la construcción de los diagramas de fase lo que puede significar una reducción en la concentración de tensioactivos disminuyendo la posibilidad de efectos adversos [46].

Tipos de SEDDS: SEDDS, SMEDDS y SNEDDS

A medida que se han desarrollado las investigaciones acerca de los SEDDS y se ha obtenido un mayor conocimiento sobre las características de estos sistemas se ha tratado de hacer una diferenciación debido al amplio rango en el tamaño de gota que pueden presentar dichos sistemas. Por lo tanto, algunos autores han introducido los términos sistemas microautoemulsificables [118] (SMEDDS, por sus siglas en inglés) y sistemas nanoautoemulsificables [105] (SNEDDS, por sus siglas en inglés) basados en el tamaño de gota y las características de la emulsión formada [98, 119]. En la tabla 7 se muestran algunas de las diferencias existentes entre SEDDS, SMEDDS y SNEDDS.

Tabla 7. Diferencias entre SEDDS, SMEDDS y SNEDDS.

Propiedades	SEDDS	SMEDDS	SNEDDS
Apariencia	Turbio	Ópticamente claro	Ópticamente claro
HLB del tensioactivo	<12	>12	>12
Clasificación según LFCs	Tipo II	Tipo IIIB	Tipo IIIB
Concentración de aceite	40%-80 %	>20%	>20%
Concentración de tensioactivo	30%-40%	40%-80%	40%-80%
Estabilidad termodinámica	No tiene	En equilibrio	No tiene (estabilidad cinética)

(Fuente: adaptado de Dokania y Joshi [20] y Rehman *et al.* [120]).

Entre los artículos incluidos para el desarrollo de este trabajo, un total de 66 están relacionados con SMEDDS o SNEDDS, lo que evidencia que la inclusión de estos términos para la diferenciación de los sistemas ha sido ampliamente acogida en el ámbito investigativo. Sin embargo, se identificó una falta de consenso al momento de clasificar la dispersión resultante como micro o nanoemulsión, esto conduce a una interpretación equivocada del sistema [120]. Cabe resaltar las diferencias encontradas en los rangos de los tamaños de gotas de los sistemas autoemulsificables. En la tabla 8 se muestran algunos ejemplos que permiten observar las diferencias en los tamaños de gotas de los sistemas autoemulsificables en distintas publicaciones, mostrándose como uno de los aspectos que conducen a que exista una confusión en la identificación de estos sistemas.

Tabla 8. Diferentes tamaños de gotas de sistemas autoemulsificables.

Propiedad	SEDDS (nm)	SMEDDS (nm)	SNEDDS (nm)	Referencia
Tamaño de gota	> 300	< 100	< 250	[20]
	100-300	<100	< 100	[119]
	>200	< 200	< 100	[121]
	≈ 100	< 100	-	[15]
	100-300	-	-	[55]
		< 100	20-200	[120]
			20-200	[46]
			< 200	[122]
		500-1000	[123]	

También es indispensable distinguir si las dispersiones obtenidas son nanoemulsiones o microemulsiones porque esto afecta los métodos utilizados para su formulación, las estrategias utilizadas para su estabilización y los enfoques utilizados para diseñar sus atributos funcionales [97]. Para tener una mayor claridad respecto a los SMEDDS y SNEDDS es importante distinguir ciertas características que permiten diferenciarlos. Uno de los principales aspectos en los cuales difieren estos sistemas concierne a su estabilidad termodinámica, mientras que los SMEDDS llevan a la formación de dispersiones que se encuentran en equilibrio termodinámico [123], las dispersiones resultantes de los SNEDDS no tienen un equilibrio termodinámico, sin embargo, la cinética de desestabilización es lenta [20], por lo que se consideran en equilibrio cinético. Esto conlleva a que estos sistemas presenten diferentes comportamientos frente a situaciones de estrés, como los cambios de temperatura o diluciones, ya que las estructuras presentes en las

microemulsiones son sensibles a estas situaciones llegando incluso a romperse mientras que las nanoemulsiones permanecen estables [120]. Otro aspecto que permite la diferenciación entre los sistemas está relacionado con la formación de las micro y nanoemulsiones, ya que estas últimas solo se forman con un orden de mezcla específico en el cual, el tensioactivo debe mezclarse primero con la fase lipídica, por el contrario el orden de mezcla no es determinante en la formación de microemulsiones [20].

Sistemas autoemulsificables sólidos

Los sistemas autoemulsificables sólidos (S-SEDDS, por sus siglas en inglés) son formas de dosificación sólidas con propiedades autoemulsificables resultantes de la transformación de formulaciones líquidas o semisólidas en partículas sólidas [15]. Los S-SEDDS combinan las ventajas de los SEDDS, es decir, solubilidad y biodisponibilidad mejorada con las ventajas de las formas de dosificación sólidas [68], como lo son, mejor estabilidad, costos de producción relativamente bajos [119], facilidad en el manejo y almacenamiento, dosificación más precisa [18], y mejor control en el proceso de producción [8]. Entre las técnicas más utilizadas de solidificación de SEDDS se encuentran: secado por atomización [124], granulación por fusión [125], extrusión por esferonización [55] y adsorción a carriers sólidos [126, 127], entre otras.

- **Secado por atomización:** es una técnica excelente para la rápida remoción del solvente de un sistema [124]. Es ampliamente usada en la industria farmacéutica, la mayoría de producción de polvos se realiza mediante esta técnica [126]. Básicamente, consiste en la preparación de una formulación al mezclar los excipientes del sistema junto con un carrier sólido y la solubilización de dicha mezcla previa al secado [8]. Posteriormente, la formulación líquida es atomizada en partículas muy finas y son introducidas en una cámara de secado donde la fase volátil (contenido acuoso) se evapora debido al paso de una corriente de aire caliente formando partículas secas bajo condiciones controladas de temperatura y flujo de aire. Estas partículas secas pueden ser utilizadas para producir tabletas o cápsulas [55].
- Entre las ventajas de esta técnica se encuentran: un rápido y continuo secado en un solo paso, bajos costos de operación, capacidad de encapsular compuestos sensibles a la temperatura y la generación de partículas de tamaño reducido y uniforme [126]. Una posible desventaja en la utilización de esta técnica radica en la pérdida del principio activo a través de la corriente de aire caliente debido a una ineficiente adsorción en el carrier. Por lo tanto, los derivados de silicio son comúnmente usados para la adsorción de formulaciones líquidas por su gran área superficial y porosidad. Además, sus características de alta compresión favorecen la fácil transformación en tabletas [113].

- **Granulación por fusión:** es un proceso en el cual la aglomeración de polvo es obtenida a través de la adición de un aglutinante que se funde o ablanda a temperaturas relativamente bajas [126]. Es un proceso de un solo paso que ofrece algunas ventajas en comparación con la granulación húmeda tradicional ya que la adición de líquido y la subsecuente etapa de secado son omitidas. Además, es una buena alternativa al uso de solventes orgánicos. Los parámetros básicos para el control del proceso de granulación incluyen: tiempo de mezclado, tamaño de partícula del aglutinante y su viscosidad [55]. Una amplia variedad de lípidos sólidos y semisólidos pueden ser utilizados como aglutinantes, entre los que se incluyen Gelucire, lecitina, glicéridos parciales y polisorbatos [8].
- **Extrusión/esferonización:** la extrusión/esferonización es una de las técnicas para la producción de *pellets* más usadas en la industria farmacéutica. La extrusión consiste en convertir una materia prima con propiedades plásticas en un aglomerado de forma cilíndrica con densidad uniforme al forzar su paso a través de un troquel. Seguidamente, el extrudado se rompe para formar los *pellets* con forma esférica [119]. Para una extrusión exitosa es necesaria una cantidad equivalente del SEDDS y el adsorbente. Las características del extrudado influyen en las características de los *pellets*, por eso es recomendable que el extrudado tenga un acabado de superficie liso para evitar rompimientos durante la esferonización o la obtención de *pellets* menos redondos y con amplia distribución de tamaños [93].

En general, la extrusión/esferonización consiste de los siguientes pasos: un mezclado inicial del SEDDS con el adsorbente hasta obtener un polvo homogéneo, seguido de un amasado húmedo con un aglutinante previo a la extrusión donde se obtiene un extrudado cilíndrico en forma de espagueti. Posteriormente, se realiza la esferonización del extrudado para producir los *pellets* con un tamaño uniforme que son sometidos a un proceso de secado y tamizado para lograr la distribución de tamaño deseada [8].

- **Adsorción a carriers sólidos:** la adsorción a carriers sólidos es una técnica sencilla para la obtención de polvos con buena capacidad de flujo. Consiste en la adsorción de la formulación líquida en un carrier sólido por un proceso de simple mezclado [8, 55]. Entre los carriers sólidos comúnmente usados para adsorber formulaciones líquidas se encuentran: a) dióxido de silicio con diferentes grados de superficie específica (Aerosil®) o diferentes grados de volumen de poros (Sylysia®); b) aluminometasilicato de magnesio con diferentes propiedades superficiales y tamaños de partícula (Neusilin®); c) silicato de calcio y d) fosfato dibásico de calcio poroso [119]. Los beneficios que ofrece la utilización de esta técnica incluyen: buena uniformidad de contenido, los polvos obtenidos pueden

ser llenados directamente en cápsulas o comprimidos en tabletas con la ayuda de los excipientes adecuados, alta capacidad de carga del principio activo y la ausencia de solventes orgánicos [119].

Beg *et al.* [128] mediante el enfoque de calidad por diseño (QbD, por sus siglas en inglés) lograron optimizar una formulación de un sistema nanoautoemulsificable sólido (S-SNEDDS) de Lovastatina mostrando un gran potencial en cuanto a mejorar el desempeño biofarmacéutico. Las pruebas de disolución *in vitro* indicaron un incremento en 1,6 veces en la tasa de disolución en comparación con un producto disponible en el mercado.

Por su parte, los estudios *in situ* mostraron un aumento en promedio de 7 veces en diversos parámetros relacionados con la absorción y permeabilidad. De igual manera los estudios *in vivo* en ratas reflejaron un mejor desempeño farmacodinámico logrando una reducción en promedio de 83,47% de los lípidos séricos (colesterol, triglicéridos y LDL) frente a una reducción promedio del 71,26% del producto comercializado. Estos resultados son un ejemplo del potencial de estos sistemas al combinar los beneficios de los SEDDS con las formas de dosificación sólidas y sirven como soporte para motivar el posterior desarrollo de ensayos clínicos para confirmar la mejora en la biodisponibilidad de los fármacos poco solubles en agua.

Similarmente, Parikh *et al.* [129] obtuvieron resultados positivos en la formulación de un sistema sólido de Edaravone mediante la adsorción de un SMEDDS líquido en Aerosil 200. Dicho sistema demostró ser capaz de mantener los atributos de calidad escogidos para la forma líquida (tamaño de gota, índice de polidispersidad, % transmitancia, tiempo de emulsificación) y a su vez mostró un desempeño superior en cuanto a los parámetros farmacocinéticos logrando un aumento de 7,45 veces en magnitud en C_{max} , 9,29 veces en AUC y 9,29 veces en la biodisponibilidad relativa en comparación con una suspensión de Edaravone. Estos resultados son alentadores para lograr el desarrollo de una forma farmacéutica para la administración oral de Edaravone, ya que la formulación disponible en el mercado es de administración parenteral.

Sistemas autoemulsificables supersaturados

Una alternativa que recientemente ha despertado el interés de muchos investigadores son los sistemas supersaturados (SS-SEDDS, por sus siglas en inglés) [130], los cuales están definidos como sistemas capaces de presentar el fármaco al medio intestinal en concentraciones por encima de su solubilidad de equilibrio. Dichos sistemas están fundamentados en la primera ley de Fick y suponen un aumento en el flujo del fármaco a través del epitelio gastrointestinal debido a su elevada concentración en el sitio de absorción [131]. En orden de representar una mejora en la biodisponibilidad, la

elevada concentración del fármaco debe ser mantenida el tiempo suficiente para garantizar una absorción significativa del fármaco, lo que puede ser logrado mediante el uso de inhibidores de la precipitación [120, 132].

Fong *et al.* [131] en una revisión sistemática sobre sistemas supersaturados observaron que los sistemas lipídicos, entre los cuales los SS-SEDDS han sido los más estudiados, muestran una mejora en parámetros relacionados a la biodisponibilidad y a pesar que otros sistemas (nanofármacos, dispersiones sólidas amorfas) mostraron resultados con magnitudes mayores, los SS-SEDDS y en general los sistemas lipídicos, tuvieron una mayor consistencia y una baja heterogeneidad en los resultados de los diferentes estudios realizados, convirtiéndolos en una opción valiosa en el desarrollo de formulaciones de fármacos poco solubles en agua.

En aras de comprender el mecanismo de inhibición de precipitación de algunos excipientes, Raut *et al.* [133] plantearon una metodología usando la espectroscopía Raman para estudiar las interacciones en diferentes SEDDS, que pueden ser responsables de dicho fenómeno. Durante esta investigación, se formularon diferentes SEDDS de indometacina y probucol variando las proporciones de sus excipientes para seleccionar las óptimas para el estudio según sus tamaños de gotas y las pruebas de solubilidad. Acorde a esto, escogieron 2 SEDDS para cada fármaco, con 2 tensioactivos diferentes, labrasol y vitamina E TPGS. Estas formulaciones fueron evaluadas mediante un estudio de solubilidad cinética y espectroscopía Raman. En los SEDDS que contenían Labrasol, ambos fármacos precipitaron, mientras que las formulaciones con TPGS mostraron una inhibición de la precipitación de ambos compuestos, manteniendo así un incremento de hasta 100 veces en el estado de supersaturación por 24 horas. Al analizar los espectros, los investigadores sugirieron que el TPGS fue capaz de inhibir la precipitación debido a la formación de puentes de hidrógeno con ambas sustancias. El uso de esta nueva metodología permite vislumbrar un desarrollo más sistemático de los sistemas autoemulsificables a medida que se logre una mayor comprensión sobre ellos.

Mecanismos para aumentar la biodisponibilidad

Los beneficios mostrados por los SEDDS los han convertido en el centro de atención de numerosas investigaciones a lo largo de los años, para tratar de obtener una mejor comprensión de cómo funcionan estos sistemas para mejorar el desempeño de los principios activos con baja solubilidad acuosa. Aunque aún existe la necesidad de seguir investigando estos sistemas, se ha podido identificar ciertos mecanismos que de manera conjunta permiten mejorar la biodisponibilidad de estos principios activos: solubilización del fármaco, aumento de la permeabilidad gastrointestinal y el fomento del transporte linfático [134].

Solubilidad

La tasa y el grado de absorción de los principios activos poco solubles en agua está controlada y limitada por el proceso de disolución [135]. Uno de los mecanismos por los cuales los SEDDS aumentan la biodisponibilidad de los principios activos se da debido a que estas formulaciones los presentan en un estado disuelto previo a la administración, lo que evita el paso de disolución que generalmente, limita la tasa de absorción de las formas cristalinas debido a las interacciones soluto-soluto [95, 136].

Conjuntamente, los tensioactivos y lípidos complementan la capacidad solvente de los fluidos gastrointestinales endógenos al promover la formación de micelas mezcladas cuyo tamaño reducido proporciona una gran área superficial para la partición del principio activo entre la fase oleosa y los fluidos gastrointestinales, lo que da como resultado una mayor liberación y absorción [13, 137].

La dispersión y la digestión de los SEDDS en el tracto gastrointestinal son pasos críticos puesto que estos cambian el entorno al cual se expone el principio activo. Por lo tanto, la capacidad de la formulación para mantener el principio activo disuelto puede verse reducida ostensiblemente lo que incrementa en gran manera el riesgo de precipitación afectando el desempeño de la formulación [74, 133].

En diferentes investigaciones mediante el uso de diversas técnicas analíticas instrumentales se ha podido confirmar que los SEDDS presentan al principio activo en un estado amorfo [91, 113, 138]. En la figura 7 se puede observar un termograma obtenido a través de una calorimetría diferencial de barrido (DSC, por sus siglas en inglés) de un SEDDS de coenzima Q10 en comparación con la coenzima Q10 en su estado cristalino. Es evidente que el pico endotérmico característico del estado cristalino del compuesto desaparece por completo en el termograma del sistema, por lo cual se puede confirmar que el principio activo se encuentra completamente disuelto en el SEDDS.

Permeabilidad

Un aspecto importante relacionado a como los SEDDS aumentan la biodisponibilidad de los principios activos hace referencia a la capacidad del sistema de permear las diferentes barreras fisiológicas a las que se expone en el tracto gastrointestinal.

Un gran obstáculo al cual se enfrentan los SEDDS, lo representa el moco hidrogel que recubre la superficie de la mucosa intestinal que actúa como una barrera protectora impidiendo que cualquier agente externo (xenobióticos y patógenos) pueda alcanzar el epitelio de la mucosa [139]. Por lo tanto, los SEDDS deben ser capaces de permear este hidrogel para lograr llevar los principios activos hasta la membrana epitelial y así ser absorbidos y posteriormente transportados hacia la circulación sistémica. Este hidrogel

está compuesto básicamente de glicoproteínas, siendo la mucina su principal componente, que presentan una carga neta negativa por lo cual las partículas con carga negativa y neutras son capaces de moverse con mayor facilidad a través de la capa de moco, mientras que las cargadas positivamente se inmovilizan y no pueden difundir por la capa debido a las interacciones iónicas [140].

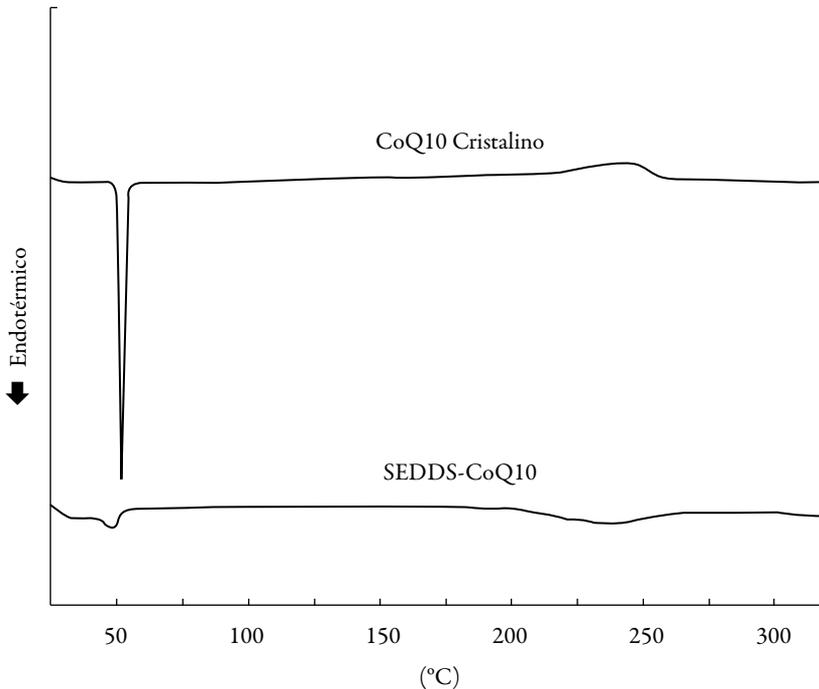


Figura 7. Termograma de un SEDDS de CoQ10 vs CoQ10 cristalino. (Fuente: adaptado de Onoue *et al.* [91]).

Una de las alternativas para promover el paso de los SEDDS a través del hidrogel es la incorporación de conjugados tiolados al sistema que son capaces de interactuar y romper los enlaces disulfuro del hidrogel permitiendo una rápida difusión de los SEDDS por esta barrera. El tamaño de gota de la dispersión también tiene un papel importante al momento de superar este hidrogel, ya que se ha reportado que un alto porcentaje de sus poros tienen un diámetro alrededor de 200 nm, por lo tanto, entre menor sea el tamaño de la gota luego de la dispersión del SEDDS más fácil será su paso por el hidrogel [141].

En lo que concierne a la permeabilidad de la membrana epitelial, en la sección *Tensio-activos* se indica que estos son los encargados de promover el paso del principio activo a través de la membrana mediante las alteraciones provocadas en la bicapa lipídica.

Así mismo, otro obstáculo para la absorción de los principios activos y de gran impacto para su biodisponibilidad lo comprenden los mecanismos de eflujo mediados por la glicoproteína P (P-gp, por sus siglas en inglés) [51, 142]. La glicoproteína P es una proteína que pertenece al grupo de transportadores de membrana dependientes de ATP. Se expresa constitutivamente en una variedad de tejidos donde funciona como moduladora de la salida de una amplia variedad de sustratos a través de la membrana celular [97]. En la membrana del epitelio intestinal la P-gp es capaz de reconocer como sustrato a muchos principios activos (por ejemplo, Paclitaxel [58], Edoxona [129], Atazanavir [62], Darunavir [51], Emodina [142], etc.) lo que da como resultado su salida de regreso hacia el lumen intestinal, reduciendo significativamente su biodisponibilidad.

En consecuencia, la reducción de la actividad moduladora de la P-gp en la membrana intestinal puede considerarse una estrategia eficaz para mejorar la biodisponibilidad de tales principios activos [80]. Algunas investigaciones han logrado establecer que algunos tensioactivos, como Labrasol, Cremophor EL [143], CriticalSorb [144] y el Tween 80 [22], entre otros, son capaces de interactuar con la P-gp inhibiendo su actividad, lo que permite una mayor absorción del principio activo.

De la misma forma, algunos principios activos han mostrado actividad inhibidora de la P-gp por lo cual son incorporados en los SEDDS para aumentar la biodisponibilidad de la formulación [58, 70]. Elacridar se desarrolló inicialmente como un agente para restablecer la sensibilidad de las células tumorales a los agentes quimioterapéuticos, como la doxorubicina. Sin embargo, ha mostrado ser un potente inhibidor de la P-gp por lo cual ha sido utilizado para mejorar la biodisponibilidad oral de aquellos principios activos que son reconocidos como sustratos por la P-gp [34]. Así mismo, la piperina ha mostrado una gran actividad inhibitoria sobre la P-gp que se expresa abundantemente en las células cancerígenas y es causante de generar la resistencia a múltiples agentes anticancerígenos que impacta los resultados terapéuticos [110].

Transporte linfático

El sistema linfático es una red elaborada de vasos especializados distribuidos por las regiones vasculares del cuerpo. La función principal de los vasos linfáticos es devolver el fluido extracelular (linfa) a la circulación sistémica, manteniendo así el equilibrio hídrico del cuerpo. El tracto gastrointestinal se encuentra rodeado de una gran cantidad de vasos tanto sanguíneos como linfáticos. Por lo tanto, la mayoría de los principios activos que son administrados por vía oral pueden obtener acceso a la circulación sistémica ya sea por absorción directa en la sangre portal o a través del sistema linfático [15, 145].

El sistema linfático intestinal es una ruta fisiológica para la absorción de compuestos altamente lipofílicos [122]. La naturaleza lipídica de los excipientes que constituyen los SEDDS estimula la secreción de lipoproteínas, como los quilomicrones, capaces de incorporar en su interior a los compuestos lipofílicos. Los quilomicrones por su naturaleza lipofílica pueden permear con mayor facilidad a través de los vasos linfáticos, los cuales transportan los principios activos hacia la circulación sistémica logrando así, evitar el metabolismo hepático lo que se ve reflejado en una mayor biodisponibilidad [87].

Se ha estimado que los principios activos con un valor de $\log P > 4,5$ y una solubilidad en triglicéridos > 50 mg/g son más propensos a un significativo transporte linfático intestinal. Mediante la modificación molecular de los principios activos se puede alterar sus propiedades fisicoquímicas con la finalidad de aumentar su lipofilidad y ser incorporados en SEDDS para mejorar su biodisponibilidad mediante la estimulación del transporte linfático para su absorción [87]. El uso de contraiones lipofílicos (emparejamiento iónico) [62, 146] y la esterificación de los principios activos (profármacos) [147, 148] permiten aumentar su solubilidad en la fase oleosa de los SEDDS con el objetivo de promover su absorción sistémica. En particular, el emparejamiento iónico es una alternativa muy atractiva para la administración de péptidos orales debido al extenso metabolismo de primer paso hepático al que son sometidos al ser administrados por la vía oral [149, 150].

Caracterización de los SEDDS

Diagrama de fase ternario

La construcción de los diagramas de fase ayuda en la selección de las concentraciones óptimas de fase oleosa, tensioactivos y demás excipientes en las formulaciones para producir dispersiones estables, mediante la determinación de las proporciones de los excipientes que permitan la obtención de la máxima región de autoemulsificación posible [110, 121]. Se construyen en base a la tendencia para formar la dispersión, turbidez, separación de fase, coalescencia de las gotas y precipitación del fármaco [113].

La elaboración de los diagramas se realiza mediante la titulación de diferentes mezclas homogéneas de los componentes de la formulación con agua a temperatura ambiente. Este método consiste en fijar las concentraciones de los componentes mientras se varía la concentración de un parámetro a la vez y se agrega gradualmente la fase acuosa para juzgar la formación de la dispersión a partir de la transparencia de la formulación [120].

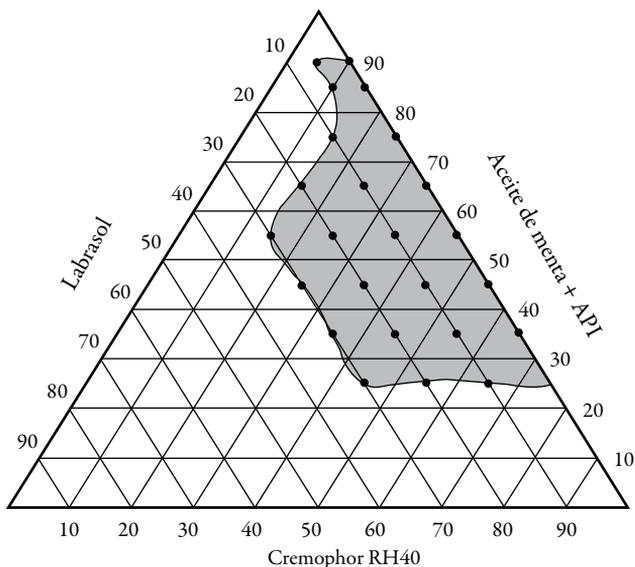


Figura 8. Ejemplo de un diagrama de fase ternario. (Fuente: adaptado de AboulFotouh *et al.* [97]).

En la figura 8 se presenta un diagrama de fase obtenido en una investigación relacionada a la formulación de un SEDDS de Candesartan realizada por AboulFotouh *et al.* [97] La zona gris corresponde a la región de autoemulsificación obtenida luego de someter a diferentes mezclas de los excipientes a una dilución con un medio acuoso que en este caso fue agua destilada. Entre mayor sea esta región de autoemulsificación permitirá una mayor flexibilidad al momento de escoger las concentraciones óptimas de cada excipiente para tener la formulación con las mejores características.

Tamaño de gota y potencial zeta

La medición del tamaño de gota y potencial zeta juega un papel importante en el desempeño de los SEDDS puesto que determinan la estabilidad física de la dispersión e inciden en el grado de liberación y absorción del principio activo [90,99]. Cuanto menor sea el tamaño de gota, mayor será el área superficial para la absorción del fármaco [138].

Generalmente, la medición de la distribución de tamaños de gota se realiza mediante la espectroscopía de correlación de fotones (PCS, por sus siglas en inglés) también conocida como dispersión de luz dinámica (DLS, por sus siglas en inglés) que es un método óptico no invasivo basado en el fenómeno de dispersión de luz dinámica. Este método determina el tamaño de las partículas a través del análisis de las fluctuaciones en la dispersión de la luz láser debido al movimiento browniano de las partículas [126, 151]. Otra técnica

utilizada en la medición de los tamaños de gota es la difracción láser que también se fundamenta en la dispersión de la luz [135]. Con la medición de la distribución de los tamaños de gota se puede determinar el índice de polidispersidad que indica la uniformidad en la distribución de los tamaños [137].

Por su parte, el potencial zeta es un parámetro que indica el grado de repulsión electrostática entre partículas en la dispersión debido a sus cargas superficiales [152]. Los valores altos de potencial zeta le otorgan la estabilidad a la dispersión dado que las altas fuerzas de repulsión evitan la coalescencia que conllevaría a una separación de fases [98]. La presencia de ácidos grasos libres en los SEDDS le confieren una carga neta negativa en la superficie de las gotas de la dispersión y en algunas investigaciones se ha estipulado que valores alrededor de -30 mV son los adecuados para considerar estable la dispersión [63, 78].

Robustez a la dilución

La robustez a la dilución evalúa la estabilidad de la dispersión sometiéndola al efecto de diversas diluciones que asemejan las condiciones gastrointestinales *in vivo* [113]. Para esto, la formulación es diluida 10, 100, 1000 veces en distintos medios (buffer de fosfato de pH 6,8; pH 1,2 y agua destilada) con el objetivo de examinar algún cambio físico como coalescencia, precipitación o separación de fases [77].

Punto de nube

La determinación de este parámetro es un factor importante en la formulación de SEDDS, ya que a mayores temperaturas, en el punto de nube se presenta una separación de fases irreversible debido a la deshidratación de los excipientes, lo que afectaría la absorción del principio activo [77, 97]. Por lo tanto, es recomendable que el punto de nube para los SEDDS esté por encima de la temperatura corporal [107, 113]. Para la determinación del punto de nube se diluye una cantidad de la formulación en agua destilada, generalmente, en una proporción 1:100 y se introduce en un baño de agua donde se somete a un incremento gradual de la temperatura [97, 129, 151].

Morfología e interacciones

Mediante diversas técnicas analíticas instrumentales es posible obtener una caracterización más detallada del sistema a través de la observación de la morfología de las partículas, así como identificar las posibles interacciones entre los componentes de la formulación.

Entre las técnicas más utilizadas para observar la morfología de las partículas de los SEDDS se encuentran la microscopía electrónica de barrido (SEM, por sus siglas en

inglés) y la microscopía de transmisión de electrones (TEM, por sus siglas en inglés). Estas técnicas se basan en el mismo principio del microscopio de luz, pero difieren en que emiten un haz de electrones en lugar de un haz de luz [126]. Estas técnicas permiten examinar la homogeneidad de las partículas del sistema tanto en su forma como en su tamaño, siendo así una herramienta para confirmar las mediciones obtenidas a través de PCS.

Por otro lado, la calorimetría diferencial de barrido (DSC, por sus siglas en inglés) y la espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier (FTIR, por sus siglas en inglés) son de las técnicas más comunes para la identificación de posibles interacciones entre los diferentes excipientes de la formulación de SEDDS, mediante el análisis del comportamiento endotérmico y las diferentes interacciones entre los grupos funcionales de los componentes del sistema [151].

Formas farmacéuticas

Muchos de los excipientes usados en la formulación de SEDDS son líquidos o semisólidos a temperatura ambiente, por lo tanto, la producción de formas farmacéuticas generalmente consiste en el llenado de cápsulas de gelatina dura o blanda con la formulación líquida [72]. Sin embargo, estas formulaciones líquidas presentan algunas limitaciones que han motivado al desarrollo de formulaciones sólidas como *pellets* y tabletas [30].

Cápsulas

Las formulaciones lipídicas en general suelen ser incorporadas en estado líquido en cápsulas de gelatina dura o blanda para ser administradas por vía oral. La mayoría de los medicamentos orales basados en formulaciones lipídicas comercializados en Estados Unidos corresponden a productos en cápsulas de gelatina blanda debido a las ventajas que poseen, en comparación con las cápsulas de gelatina dura, por ejemplo: mejor dispersabilidad y una liberación más rápida del contenido líquido con lo que se puede lograr una mayor biodisponibilidad del principio activo [56].

Una de las grandes dificultades para las formulaciones en cápsulas de gelatina dura es el mantenimiento de la estabilidad tanto física como química, debido a las posibles interacciones entre el contenido y los componentes de la cubierta que pueden fomentar la oxidación de los componentes lipídicos de la formulación conduciendo a una pérdida de la solubilidad del principio activo que produce la precipitación de este [56].

De otro lado, las propiedades reológicas de las formulaciones son importantes para llenar las cápsulas adecuadamente. Por lo tanto, la viscosidad de la formulación debe permitir la incorporación del medio acuoso para que pueda ocurrir la dispersión. El llenado de formulaciones de baja viscosidad en cápsulas duras puede provocar la pérdida

de masa de relleno debido a las salpicaduras alrededor de la boquilla de dosificación de la máquina, lo que puede llevar a fugas o una variabilidad en el peso de las unidades [153].

Pellets

Los *pellets* ofrecen algunas ventajas con respecto a otras formas de dosificación sólidas como lo son: flexibilidad en diseño y desarrollo de la forma sólida, reducción de la variabilidad intra e inter-sujeto en los perfiles de disolución y de plasma, lo que aumenta la seguridad y la eficacia del principio activo [66].

Una técnica común para la fabricación de *pellets* es la extrusión/esferonización ya que es de fácil escalado, y permite una buena esfericidad del producto, brinda una distribución de tamaño uniforme junto con buenas propiedades de flujo y baja friabilidad [154, 155]. La composición de los *pellets* afecta sus propiedades, por ejemplo, la resistencia al aplastamiento y su desintegración. El uso de un adsorbente les otorga una mayor dureza a los *pellets*, pero en ese caso es recomendable la utilización de un desintegrante para facilitar la liberación del fármaco. Wang *et al.* [135] desarrollaron un *pellet* autoemulsificable de nitrendipino y evaluaron sus parámetros farmacocinéticos comparándolos con unas tabletas convencionales reflejando un aumento considerable del desempeño en comparación con las tabletas pero sin mostrar diferencias significativas respecto a la forma líquida del SEDDS.

Tabletas

Las tabletas son aparentemente una alternativa mejor que las cápsulas de gelatina blanda y dura para administrar SEDDS como formas de dosificación sólidas. Ya que tienen una mejor aceptación del paciente y un proceso de fabricación más económico que las cápsulas de gelatina blanda, además, pueden ser más estables física y químicamente. Una tableta también puede tener una carga de principio activo más alta que una cápsula de gelatina dura, porque normalmente se puede comprimir de 2 a 3 veces más polvo en tabletas que lo que se puede llenar en una cápsula de gelatina dura [30].

A pesar de las ventajas obvias de las tabletas, hay muy pocos estudios informados sobre el desarrollo de formulaciones de comprimidos para SEDDS. Una de las principales razones de esta situación podría ser la dificultad de encontrar el *carrier* adecuado que pueda transportar una carga de lípidos adecuada y al mismo tiempo exhibir buenas propiedades de flujo de polvo y capacidad de carga [30].

Formulaciones en investigación

Como se ha establecido previamente, los SEDDS son una alternativa de formulación sobre la cual se han centrado muchas investigaciones en los últimos años. En la tabla 9

Tabla 9. Ejemplos de formulaciones de SEDDS en investigación.

Principio activo	Fase oleosa	Tensioactivos	Cosolvente	Otro	Tamaño (nm)	Z (mV)	AUC ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	t_{max} (h)	Ref.
Telmisartan	Peccol	Labrasol	Transcutol HP	TEA*	159,8	-59,1	15,44 (14,01)	5,55 (23,47)	0,33	[118]
Darunavir	Capmul MCM	Tween 80	Transcutol P	Neusilin US2	144	-8,6	32,28 (2,85)	3,7 (2,35)	1	[113]
Ceftriaxona	Capryol 90	Kolliphor EL	Kolliphor PS20	Quenodesoxicolato de Sodio	10,52	-	60 (1,27)	31 (1,19)	0,23	[156]
Luteína	Phosal 53 MCT	Tween 80	Capryol PGMC	Tocoferol	1670	-24,5	1,607 (4,73)	0,277 (11,76)	1,5	[157]
Ciclosporina A	Miglyol 810n	Cremophor EL	Transcutol P	Eritululosa	-	-	1592	13,81	8	[158]

*TEA: Trietanolamina

se muestran algunos ejemplos de formulaciones de SEDDS que han sido objeto de estudio para evaluar su habilidad de aumentar la biodisponibilidad de diferentes principios activos.

En relación con los parámetros farmacocinéticos se muestra en paréntesis el aumento en unidades de cada valor en comparación con los valores obtenidos con un producto de referencia para cada principio activo. En general, se pudo observar que el aumento en los valores de C_{\max} fue de 6,358 veces en promedio, mientras que los valores de AUC aumentaron en promedio 9,21 veces respecto al producto de referencia, con lo cual se puede mostrar el gran potencial que tienen los SEDDS como una gran alternativa para la formulación de principios activos con una baja o variable biodisponibilidad oral.

Sin embargo, las estrategias de desarrollo de los SEDDS son, principalmente, empíricas, y demandan mucho tiempo y dinero. Además, factores como la falta de correlaciones *in vivo-in vitro*, buenas pruebas *in vitro* predictivas y el hecho que solo muy pocas combinaciones específicas de excipientes resultan en sistemas efectivos restringen el potencial de los SEDDS, lo que explicaría el porqué, a pesar que muchas investigaciones han sido desarrolladas en este ámbito, pocos productos han sido capaces de ser comercializados exitosamente [83, 111], referentes de estos productos desarrollados con éxito son Sandimmune Neoral™ (así como otros ejemplos que se presentan en la tabla 10). Se destacan los fármacos antirretrovirales como grupo farmacológico recurrente en estos desarrollos y la cápsula blanda de gelatina, como forma farmacéutica de elección [9, 32, 119, 121].

Tabla 10. Productos comercializados en sistemas *SEDDS*.

Nombre comercial	Fármaco	Forma farmacéutica	Compañía fabricante	Indicación terapéutica	Ref.
Sandimmune Neoral®	Ciclosporina	Cápsula blanda	Novartis	Inmunosupresor	[32, 119, 121]
Norvir®	Ritonavir	Cápsula blanda	Abbott	Antirretroviral	[32, 119, 121]
Fortovase®	Saquinavir	Cápsula blanda	Hoffman-La Roche	Antirretroviral	[32, 119, 121]
Agenerase®	Amprenavir	Cápsula blanda	GSK	Antirretroviral	[32, 121]
Kaletra®	Lopinavir/ Ritonavir	Cápsula blanda	Abbott	Antirretroviral	[9, 32]
Navelbine®	Vinorelbina	Cápsula blanda	Pierre Fabre	Antineoplásico	[32]
Aptivus®	Tipranavir	Cápsula blanda	Boehringer Ingelheim	Antineoplásico	[32]

CONCLUSIONES

En la presente revisión fueron revisadas y analizadas sistemáticamente las investigaciones publicadas en los últimos años relacionada con los SEDDS para describir el estado de conocimiento y avance tecnológico concerniente al desarrollo de estos sistemas, como una alternativa para la formulación de fármacos pocos solubles en agua, destacando sus ventajas y desventajas. Un total de 359 artículos fueron obtenidos de los cuales 154 fueron seleccionados para su revisión de acuerdo con los criterios de selección (idioma, ventana de observación, factor de impacto e índice H) previamente establecidos, así se seleccionaron 42 artículos de revisión y 112 artículos originales.

A pesar de las numerosas investigaciones realizadas durante los últimos años que muestran el potencial de los SEDDS para mejorar la biodisponibilidad de los fármacos poco solubles en agua, escasas formulaciones han logrado ser desarrolladas y comercializadas de manera exitosa. Finalmente, debido a algunas limitaciones relacionadas con el empirismo en las estrategias de desarrollo, que implican una alta demanda de tiempo y dinero, se ha tratado de lograr un desarrollo más racional de los SEDDS mediante la aplicación de nuevos enfoques como calidad por diseño (QbD, por sus siglas en inglés) y metodologías como la de superficie de respuesta (RSM, por sus siglas en inglés) que permiten un uso eficiente de los recursos para optimizar el desarrollo de medicamentos.

AGRADECIMIENTOS

Los autores manifiestan su agradecimiento a la Universidad del Atlántico y la Universidad Nacional de Colombia por el acceso brindado a través de sus bibliotecas digitales para la obtención del material bibliográfico para la presente revisión.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

REFERENCIAS

1. C. Leichner, C. Menzel, F. Laffleur, A. Bernkop-Schnürch, Development and *in vitro* characterization of a papain loaded mucolytic self-emulsifying drug delivery system (SEDDS), *Int. J. Pharm.*, **530**, 346 (2017).

2. H. Tønberg, R. Holm, H. Mu, J.B. Boll, J. Jacobsen, A. Müllertz, Effect of bile on the oral absorption of halofantrine in polyethylene glycol 400 and polysorbate 80 formulations dosed to bile duct cannulated rats, *J. Pharm. Pharmacol.*, **63**, 817 (2011).
3. V. Nekkanti, J. Rueda, Z. Wang, G.V. Betageri, Comparative evaluation of proliosomes and self micro-emulsifying drug delivery system for improved oral bioavailability of nisoldipine, *Int. J. Pharm.*, **505**, 79 (2016).
4. F. Carrière, Impact of gastrointestinal lipolysis on oral lipid-based formulations and bioavailability of lipophilic drugs, *Biochimie*, **125**, 297 (2016).
5. A. Singh, Z.A. Worku, G. Van den Mooter, Oral formulation strategies to improve solubility of poorly water-soluble drugs, *Expert Opin. Drug Deliv.*, **8**, 1361 (2011).
6. Y. Kawabata, K. Wada, M. Nakatani, S. Yamada, S. Onoue, Formulation design for poorly water-soluble drugs based on biopharmaceutics classification system: Basic approaches and practical applications, *Int J Pharm.*, **420**, 1 (2011).
7. D. Douroumis, A. Fahr, *Drug Delivery Strategies for Poorly Water-Soluble Drugs*, Wiley, New York, 2013, p. 403.
8. B. Tang, G. Cheng, J.C. Gu, C.H. Xu, Development of solid self-emulsifying drug delivery systems: preparation techniques and dosage forms, *Drug Discov. Today*, **13**, 606 (2008).
9. P. van Hoogevest, X. Liu, A. Fahr, Drug delivery strategies for poorly water-soluble drugs: the industrial perspective, *Expert Opin. Drug Deliv.*, **8**, 1481 (2011).
10. N. Borkar, R. Holm, M. Yang, A. Müllertz, H. Mu, *In vivo* evaluation of lipid-based formulations for oral delivery of apomorphine and its diester prodrugs, *Int. J. Pharm.*, **513**, 211 (2016).
11. O. Chambin, T. Karbowiak, L. Djebili, V. Jannin, D. Champion, Y. Pourcelot, P. Cayot, Influence of drug polarity upon the solid-state structure and release properties of self-emulsifying drug delivery systems in relation with water affinity, *Colloids Surfaces B Biointerfaces*, **71**, 73 (2009).
12. A.V. Shah, A.T. Serajuddin, Development of solid self-Emulsifying drug delivery system (SEDDS) I: Use of poloxamer 188 as both solidifying and emulsifying agent for lipids, *Pharm. Res.*, **29**, 2817 (2012).

13. H. D. Williams, P. Sassene, K. Kleberg, J.C Bakala-N’Goma, M. Calderone, V. Jannin, A. Igonin, A. Partheil, D. Marchaud, E. Jule, J. Vertommen, M. Maio, R. Blundell, H. Benameur, F. Carriere, A. Müllertz, C. Porter, C. Pouton, Toward the establishment of standardized *in vitro* tests for lipid-based formulations, Part 1: Method parameterization and comparison of *in vitro* digestion profiles across a range of representative formulations, *J. Pharm. Sci.*, **101**, 3360 (2012).
14. P. van Hoogevest, An update on the use of oral phospholipid excipients, *Eur. J. Pharm. Sci.*, **108**, 1 (2017).
15. C. X. He, Z. G. He, J.G. Gao, Microemulsions as drug delivery systems to improve the solubility and the bioavailability of poorly water-soluble drugs, *Expert Opin. Drug Deliv.*, **7**, 445 (2010).
16. K. Kawakami, Current status of amorphous formulation and other special dosage forms as formulations for early clinical phases, *J. Pharm. Sci.*, **98**, 2875 (2009).
17. G. Wang, J. Wang, W. Wu, S.S Tony, H. Zhao, J. Wang, Advances in lipid-based drug delivery: enhancing efficiency for hydrophobic drugs, *Expert Opin. Drug Deliv.*, **12**, 1475 (2015).
18. D. Shukla, S. Chakraborty, S. Singh, B. Mishra, Lipid-based oral multiparticulate formulations advantages, technological advances and industrial applications, *Expert Opin. Drug Deliv.*, **8**, 207 (2011).
19. A. Müllertz, A. Ogbonna, S. Ren, T. Rades, New perspectives on lipid and surfactant based drug delivery systems for oral delivery of poorly soluble drugs, *J. Pharm. Pharmacol.*, **62**, 1622 (2010).
20. S. Dokania, A.K. Joshi, Self-microemulsifying drug delivery system (SMEDDS)-challenges and road ahead, *Drug Deliv.*, **22**, 675 (2015).
21. W. H. Tang, M.C. Guan, Z. Xu, J. Sun, Pharmacological and pharmacokinetic studies with vitamin D-loaded nanoemulsions in asthma model, *Inflammation*, **37**, 723 (2014).
22. S. Alqahtani, A. Alayoubi, S. Nazzal, P.W. Sylvester, A. Kaddoumi, Nonlinear absorption kinetics of self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS) containing tocotrienols as lipophilic molecules: *in vivo* and *in vitro* studies, *AAPS J.*, **15**, 684 (2013).
23. C.W. Pouton, Lipid formulations for oral administration of drugs: Non-emulsifying, self-emulsifying and “self-microemulsifying” drug delivery systems, *Eur. J. Pharm. Sci.*, **11**, 93 (2000).

24. S. Chakraborty, D. Shukla, B. Mishra, S. Singh, Lipid. An emerging platform for oral delivery of drugs with poor bioavailability, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **73**, 1 (2009).
25. O.A. Ahmed, S.M. Badr-Eldin, M.K. Tawfik, T.A. Ahmed, K.M. El-Say, J. M. Badr, Design and optimization of self-nanoemulsifying delivery system to enhance quercetin hepatoprotective activity in paracetamol-induced hepatotoxicity, *J. Pharm. Sci.*, **103**, 602 (2014).
26. R. Ghadi, N. Dand, BCS class IV drugs: Highly notorious candidates for formulation development, *J. Control Release*, **248**, 71 (2017).
27. S. Kotta, A.W. Khan, K. Pramod, S.H. Ansari, R.K. Sharma, J. Ali, Exploring oral nanoemulsions for bioavailability enhancement of poorly water-soluble drugs, *Expert Opin. Drug Deliv.*, **9**, 585, (2012).
28. S. Rao, C.A. Prestidge, Polymer-lipid hybrid systems: merging the benefits of polymeric and lipid-based nanocarriers to improve oral drug delivery, *Expert Opin. Drug Deliv.*, **13**, 691 (2016).
29. S.K. Yadava, J.B. Naik, J.S. Patil, V.J. Mokale, R. Singh, Enhanced solubility and bioavailability of lovastatin using stabilized form of self-emulsifying drug delivery system, *Colloids Surfaces A Physicochem. Eng. Asp.*, **481**, 63 (2015).
30. S.G. Gumaste, D.M. Dalrymple, A.T. Serajuddin, Development of solid SEDDS, V: Compaction and drug release properties of tablets prepared by adsorbing lipid-based formulations onto neusilin® US2, *Pharm. Res.*, **30**, 3186 (2013).
31. F. Buyukozturk, S. Di Maio, D.E. Budil, R.L. Carrier, Effect of ingested lipids on drug dissolution and release with concurrent digestion: A modeling approach, *Pharm. Res.*, **30**, 3131 (2013).
32. O.M. Feeney, M.F. Crum, C.L. McEvoy, N.L. Trevaskis, H.D. Williams, C.W. Pouton, W. Charman, C. Bergström, C. Porter, 50 years of oral lipid-based formulations: Provenance, progress and future perspectives, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **101**, 167 (2016).
33. G.H. Shin, J.T. Kim, H.J. Park, Recent developments in nanoformulations of lipophilic functional foods, *Trends Food Sci. Technol.*, **46**, 1 (2015).
34. R. Sane, R.K. Mittapalli, W.F. Elmquist, Development and evaluation of a novel microemulsion formulation of elacridar to improve its bioavailability, *J. Pharm. Sci.*, **102**, 1343 (2013).

35. D.G. Fatouros, A. Müllertz, *In vitro* lipid digestion models in design of drug delivery systems for enhancing oral bioavailability, *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.*, **4**, 65 (2008).
36. P. Li, H.M. Nielsen, A. Müllertz, Oral delivery of peptides and proteins using lipid-based drug delivery systems, *Expert Opin. Drug Deliv.*, **9**, 1289 (2012).
37. Z. Niu, I. Conejos-Sánchez, B.T. Griffin, C.M. O'Driscoll, M. J. Alonso, Lipid-based nanocarriers for oral peptide delivery, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **106**, 337 (2016).
38. K. Mohsin, M.A. Long, C.W. Pouton, Design of lipid-based formulations for oral administration of poorly water-soluble drugs: Precipitation of drug after dispersion of formulations in aqueous solution, *J. Pharm. Sci.*, **98**, 3582 (2009).
39. C.W. Pouton, C.J.H. Porter, Formulation of lipid-based delivery systems for oral administration: Materials, methods and strategies, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **60**, 625 (2008).
40. T. Vasconcelos, S. Marques, B. Sarmiento, Measuring the emulsification dynamics and stability of self-emulsifying drug delivery systems, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **123**, 8 (2018).
41. W. Suchaoin, A. Bernkop-Schnürch, Nanocarriers protecting toward an intestinal pre-uptake metabolism, *Nanomedicine*, **12**, 255 (2017).
42. C. Menzel, A. Bernkop-Schnürch, Enzyme decorated drug carriers: Targeted swords to cleave and overcome the mucus barrier, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **124**, 164 (2017).
43. C.H. Porter, C.W. Pouton, J.F. Cuine, W.N. Charman, Enhancing intestinal drug solubilisation using lipid-based delivery systems, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **60**, 673 (2008).
44. M.U. Anby, T.H. Nguyen, Y.Y. Yeap, O.M. Feeney, H.D. Williams, H. Benameur, C.W. Pouton, C.H. Porter, An *in vitro* digestion test that reflects rat intestinal conditions to probe the importance of formulation digestion vs first pass metabolism in danazol bioavailability from lipid based formulations, *Mol. Pharm.*, **11**, 4069 (2014).
45. Y. Sahbaz, T.H. Nguyen, L. Ford, C.L. McEvoy, H.D. Williams, P.J. Scammells, C.H. Porter, Ionic liquid forms of weakly acidic drugs in oral lipid formulations: Preparation, characterization, *in vitro* digestion, and *in vivo* absorption studies, *Mol. Pharm.*, **14**, 3669 (2017).

46. A.W. Khan, S. Kotta, S.H. Ansari, R.K. Sharma, J. Ali, Potentials and challenges in self-nanoemulsifying drug delivery systems, *Expert Opin. Drug Deliv.*, **9**, 1305 (2012).
47. R. Devraj, H.D. Williams, D.B. Warren, C.H. Porter, C.W. Pouton, Choice of nonionic surfactant used to formulate type iiiia self-emulsifying drug delivery systems and the physicochemical properties of the drug have a pronounced influence on the degree of drug supersaturation that develops during *in vitro* digestion, *J. Pharm. Sci.*, **103**, 1050 (2014).
48. C. Gu, C. Hu, C. Ma, Q. Fang, T. Xing, Q. Xia, Development and characterization of solid lipid microparticles containing vitamin C for topical and cosmetic use, *Eur. J. Lipid Sci. Technol.*, **118**, 1093 (2016).
49. B.J. Gurley, Emerging technologies for improving phytochemical bioavailability: Benefits and risks, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **89**, 915 (2011).
50. A. Amri, S. Le Clanche, P. Théron, D. Bonnefont-Rousselot, D. Borderie, R. Lai-Kuen, J.C. Chaumeil, S. Sfar, C. Charrueau, Resveratrol self-emulsifying system increases the uptake by endothelial cells and improves protection against oxidative stress-mediated death, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **86**, 418 (2014).
51. B. Garg, S. Beg, R. Kaur, R. Kumar, O.P. Katare, B. Singh, Long-chain triglycerides-based self-nanoemulsifying oily formulations (SNEOFs) of darunavir with improved lymphatic targeting potential, *J. Drug Target.*, **26**, 252 (2018).
52. O. Zupančič, G. Leonaviciute, H.T. Lam, A. Partenhauser, S. Podričnik, A. Bernkop-Schnürch, Development and *in vitro* evaluation of an oral SEDDS for desmopressin, *Drug Deliv.*, **23**, 2074 (2016).
53. R. Tiwari, K. Pathak, Statins therapy: A review on conventional and novel formulation approaches, *J. Pharm. Pharmacol.*, **63**, 983 (2011).
54. S. G. Gumaste, A.T. Serajuddin, Development of solid SEDDS, VII: Effect of pore size of silica on drug release from adsorbed self-emulsifying lipid-based formulations, *Eur. J. Pharm. Sci.*, **110**, 134 (2017).
55. C. Ye, H. Chi, A review of recent progress in drug and protein encapsulation: Approaches, applications and challenges, *Mater. Sci. Eng. C, Mater. Biol. Appl.*, **83**, 233 (2018).
56. S.A. Rodríguez, F. Qiu, M. Mulcey, K. Weigandt, T. Tamblyn, Monitoring the chemical and physical stability for tromethamine excipient in a lipid based formulation by HPLC coupled with ELSD, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **115**, 245 (2015).

57. A. Arya, H. Ahmad, S. Tulsankar, S. Agrawal, N. Mittapelly, R. Boda, R. Bhatta, K. Miltra, A. Dwivedi, Bioflavonoid hesperetin overcome bicalutamide induced toxicity by co-delivery in novel SNEDDS formulations: Optimization, in vivo evaluation and uptake mechanism, *Mater. Sci. Eng. C, Mater. Biol. Appl.*, **71**, 954 (2017).
58. H. Li, M. Huo, J. Zhou, Y. Dai, Y. Deng, X. Shi, J. Masoud, Enhanced oral absorption of paclitaxel in N-deoxycholic acid-N, O-hydroxyethyl chitosan micellar system, *J. Pharm. Sci.*, **99**, 4543 (2010).
59. M. Ogino, K. Yakushiji, H. Suzuki, K. Shiokawa, H. Kikuchi, Y. Seto, H. Sato, S. Onoue, Enhanced pharmacokinetic behavior and hepatoprotective function of ginger extract-loaded supersaturable self-emulsifying drug delivery systems, *J. Funct. Foods*, **40**, 156 (2018).
60. S.P. Benson, J. Pleiss, Molecular dynamics simulations of self-emulsifying drug-delivery systems (SEDDS): Influence of excipients on droplet nanostructure and drug localization, *Langmuir*, **30**, 8471 (2014).
61. D.J. McClements, L. Zou, R. Zhang, L. Salvia-Trujillo, T. Kumosani, H. Xiao, Enhancing nutraceutical performance using excipient foods: Designing food structures and compositions to increase bioavailability, *Compr. Rev. Food Sci. Food Saf.*, **14**, 824 (2015).
62. M. Morgen, A. Saxena, X.Q. Chen, W. Miller, R. Nkansah, A. Goodwin, J. Cape, R. Haskell, C. Su, O. Gudmundsson, M. Hageman, A. Kumar, G. Singh, A. Rao, V. Holenarsipur, Lipophilic salts of poorly soluble compounds to enable high-dose lipidic SEDDS formulations in drug discovery, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **117**, 212 (2017).
63. P.A Spósito, A.L. Mazzeti Silva, C. de Oliveira, J.A. Urbina, G. Pound-Lana, M.T. Bahia, V. Furtado, Ravuconazole self-emulsifying delivery system: *in vitro* activity against *Trypanosoma cruzi* amastigotes and in vivo toxicity, *Int. J. Nano-medicine*, **12**, 3785 (2017).
64. A. Christiansen, T. Backensfeld, W. Weitschies, Effects of non-ionic surfactants on *in vitro* triglyceride digestion and their susceptibility to digestion by pancreatic enzymes, *Eur. J. Pharm. Sci.*, **41**, 376 (2010).
65. S.G. Yang, Biowaiver extension potential and IVIVC for BCS class II drugs by formulation design: Case study for cyclosporine self-microemulsifying formulation, *Arch. Pharm. Res.*, **33**, 1835 (2010).

66. I. Nikolakakis, S. Malamataris, Self-emulsifying pellets: Relations between kinetic parameters of drug release and emulsion reconstitution. Influence of formulation variables, *J. Pharm. Sci.*, **103**, 1453 (2014).
67. E. Içten, H.S. Purohit, C. Wallace, A. Giridhar, L.S. Taylor, Z.K. Nagy, G. Reklaitis, Dropwise additive manufacturing of pharmaceutical products for amorphous and self emulsifying drug delivery systems, *Int. J. Pharm.*, **524**, 424 (2017).
68. R.B. Chavan, S.R. Modi, A.K. Bansal, Role of solid carriers in pharmaceutical performance of solid supersaturable SEDDS of celecoxib, *Int. J. Pharm.*, **495**, 374 (2015).
69. P. Balakrishnan, B.J. Lee, D.H. Oh, J.O. Kim, M.J. Hong, J.P. Jee, J.A. Kim, B.K. Yoo, J.S. Woo, C.S. Yong, H.G. Choi, Enhanced oral bioavailability of dexibuprofen by a novel solid self-emulsifying drug delivery system (SEDDS), *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **72**, 539 (2009).
70. P.S. Sandhu, S. Beg, F. Mehta, B. Singh, P. Trivedi, Novel dietary lipid-based self-nanoemulsifying drug delivery systems of paclitaxel with p-gp inhibitor: implications on cytotoxicity and biopharmaceutical performance, *Expert Opin. Drug Deliv.*, **12**, 1809 (2015).
71. H. Devalapally, S. Silchenko, F. Zhou, J. McDade, G. Goloverda, A. Owen, I. Hidalgo, Evaluation of a nanoemulsion formulation strategy for oral bioavailability enhancement of danazol in rats and dogs, *J. Pharm. Sci.*, **102**, 3808 (2013).
72. M. Van Speybroeck, H.D. Williams, T.H. Nguyen, M.U. Anby, C.J.H. Porter, P. Augustijns, Incomplete desorption of liquid excipients reduces the *in vitro* and *in vivo* performance of self-emulsifying drug delivery systems solidified by adsorption onto an inorganic mesoporous carrier, *Mol. Pharm.*, **9**, 2750 (2012).
73. B. Singh, R. Singh, S. Bandyopadhyay, R. Kapil, B. Garg, Optimized nanoemulsifying systems with enhanced bioavailability of carvedilol, *Colloids Surfaces B, Biointerfaces*, **101**, 465 (2013).
74. C. Stillhart, D. Dürr, M. Kuentz, Toward an improved understanding of the precipitation behavior of weakly basic drugs from oral lipid-based formulations, *J. Pharm. Sci.*, **103**, 1194 (2014).
75. H. Tønsgberg, R. Holm, J. Bisgaard, J. Jacobsen, A. Müllertz, Effects of polysorbate 80 on the in-vitro precipitation and oral bioavailability of halofantrine from polyethylene glycol 400 formulations in rats, *J. Pharm. Pharmacol.*, **62**, 63 (2010).

76. A.A. Kale, V.B. Patravale, Design and evaluation of self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS) of nimodipine, *AAPS PharmSciTech*, **9**, 191 (2008).
77. V. Pandey, R.M. Gilhotra, S. Kohli, Granulated colloidal silicon dioxide-based self-microemulsifying tablets, as a versatile approach in enhancement of solubility and therapeutic potential of anti-diabetic agent: formulation design and *in vitro/in vivo* evaluation, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **43**, 1023 (2017).
78. A. Czajkowska-Kosnik, M. Szekalska, A. Amelian, E. Szymanska, K. Winnicka, Development and evaluation of liquid and solid self-emulsifying drug delivery systems for atorvastatin, *Molecules*, **20**, 21010 (2015).
79. M.C. Breitzkreitz, G.P. Sabin, G. Polla, R.J. Poppi, Characterization of semi-solid self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS) of atorvastatin calcium by Raman image spectroscopy and chemometrics, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **73**, 3 (2013).
80. G. Quan, Q. Wu, X. Zhang, Z. Zhan, C. Zhou, B. Chen, Z. Zhang, G. Li, X. Pan, C. Wu, Enhancing *in vitro* dissolution and *in vivo* bioavailability of fenofibrate by solid self-emulsifying matrix combined with SBA-15 mesoporous silica, *Colloids Surfaces B, Biointerfaces*, **141**, 476 (2016).
81. B.T. Griffin, M. Kuentz, M. Vertzoni, E.S. Kostewicz, Y. Fei, W. Faisal, C. Stillhart, C.M. O'Driscoll, C. Reppas, J.B. Dressman, Comparison of *in vitro* tests at various levels of complexity for the prediction of *in vivo* performance of lipid-based formulations: case studies with fenofibrate, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **86**, 427 (2014).
82. T. Tran, S.D.V.S. Siqueira, H. Amenitsch, A. Müllertz, T. Rades, *In vitro* and *in vivo* performance of monoacyl phospholipid-based self-emulsifying drug delivery systems, *J. Control Release*, **255**, 45 (2017).
83. B. Bahloul, M.A. Lassoued, J. Seguin, R. Lai-Kuen, H. Dhotel, S. Sfar, N. Mignet, Self-emulsifying drug delivery system developed by the HLB-RSM approach: characterization by transmission electron microscopy and pharmacokinetic study, *Int. J. Pharm.*, **487**, 56 (2015).
84. INS Boletín Informativo 19. URL: <https://www.ins.gov.co/Comunicaciones/BoletinInsformativo/INSFORMATIVO.pdf>. Consultado en mayo de 2018.
85. J. Machado-Alba, M. Machado-Duque, M. Yepes, S. Manrique, L. Tobón. Tratamiento hipolipemiente y su efectividad en pacientes de cuatro ciudades colombianas, *Acta Médica Colomb.*, **41**, 181 (2016).

86. M.V. Solano-Roa, G. Garavito-Cárdenas, Condición de venta de analgésicos antiinflamatorios no esteroides, legalmente autorizados para su comercialización en Colombia. Estrategias de uso racional, *Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm.*, **42**, 145 (2013).
87. N. Borkar, B. Li, R. Holm, A.E. Håkansson, A. Müllertz, M. Yang, H. Mu, Lipophilic prodrugs of apomorphine I: Preparation, characterisation, and *in vitro* enzymatic hydrolysis in biorelevant media, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **89**, 216 (2015).
88. E. Monteagudo, M. Langenheim, C. Salerno, F. Buontempo, C. Bregni, A. Carlucci, Pharmaceutical optimization of lipid-based dosage forms for the improvement of taste-masking, chemical stability and solubilizing capacity of phenobarbital, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **40**, 783 (2014).
89. G. Mamadou, C. Charrueau, J. Dairou, N. Limas Nzouzi, B. Eto, G. Ponchel, Increased intestinal permeation and modulation of presystemic metabolism of resveratrol formulated into self-emulsifying drug delivery systems, *Int. J. Pharm.*, **521**, 150 (2017).
90. G.F. Balata, E.A. Essa, H.A. Shamardl, S.H. Zaidan, M.A. Abourehab, Self-emulsifying drug delivery systems as a tool to improve solubility and bioavailability of resveratrol, *Drug Des. Devel. Ther.*, **10**, 117 (2016).
91. S. Onoue, A. Uchida, K. Kuriyama, T. Nakamura, Y. Seto, M. Kato, M. Kato, J. Hatanaka, T. Tanak, H. Miyosh, S. Yamada, Novel solid self-emulsifying drug delivery system of coenzyme Q 10 with improved photochemical and pharmacokinetic behaviors, *Eur. J. Pharm. Sci.*, **46**, 492 (2012).
92. P. Balakrishnan, B.J. Lee, D.H. Oh, J.O. Kim, Y.I. Lee, D.D. Kim, J.P. Jee, Y.B. Lee, J.S. Woo, C.S. Yong, H.G. Choi, Enhanced oral bioavailability of Coenzyme Q10 by self-emulsifying drug delivery systems, *Int. J. Pharm.*, **374**, 66 (2009).
93. T. Iosio, D. Voinovich, B. Perissutti, F. Serdoz, D. Hasa, I. Grabnar, S. Dall, G.P. Zara, E. Muntoni, J.F. Pinto, Oral bioavailability of silymarin phytocomplex formulated as self-emulsifying pellets, *Phytomedicine*, **18**, 505 (2011).
94. P.R. Nepal, H.K. Han, H.K. Choi, Preparation and *in vitro*-*in vivo* evaluation of Witepsol® H35 based self-nanoemulsifying drug delivery systems (SNEDDS) of coenzyme Q10, *Eur. J. Pharm. Sci.*, **39**, 224 (2010).
95. S.E. Knudson, J.E. Cummings, G.R. Bommineni, P. Pan, P.J. Tonge, R.A. Slayden, Formulation studies of InhA inhibitors and combination therapy to improve efficacy against *Mycobacterium tuberculosis*, *Tuberculosis*, **101**, 8 (2016).

96. H. Rachmawati, D.K. Budiputra, R. Mauludin, Curcumin nanoemulsion for transdermal application: Formulation and evaluation, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **41**, 560 (2015).
97. K. AboulFotouh, A.A. Allam, M. El-Badry, A.M. El-Sayed, Development and *in vitro/in vivo* performance of self-nanoemulsifying drug delivery systems loaded with candesartan cilexetil, *Eur. J. Pharm. Sci.*, **109**, 503 (2017).
98. L. Zhang, L. Zhang, M. Zhang, Y. Pang, Z. Li, A. Zhao, J. Feng, Self-emulsifying drug delivery system and the applications in herbal drugs, *Drug Deliv.*, **22**, 47 (2015).
99. F. Li, S. Song, Y. Guo, Q. Zhao, X. Zhang, W. Pan, X. Yang, Preparation and pharmacokinetics evaluation of oral self-emulsifying system for poorly water-soluble drug Lornoxicam, *Drug Deliv.*, **22**, 487 (2015).
100. A.R. Patel, C. Godugu, H. Wilson, S. Safe, M. Singh, Evaluation of spray BIO-max DIM-P in dogs for oral bioavailability and in nu/nu mice bearing orthotopic/metastatic lung tumor models for anticancer activity, *Pharm. Res.*, **32**, 2292 (2015).
101. N. Heshmati, X. Cheng, E. Dapat, P. Sassene, G. Eisenbrand, G. Fricker, A. Müllertz, *In vitro* and *in vivo* evaluations of the performance of an indirubin derivative, formulated in four different self-emulsifying drug delivery systems, *J. Pharm. Pharmacol.*, **66**, 1567 (2014).
102. R.R. Shah, S. Dodd, M. Schaefer, M. Ugozzoli, M. Singh, G.R. Otten, M.M. Amiji, D.T. O'Hagan, L.A. Brito, The development of self-emulsifying oil-in-water emulsion adjuvant and an evaluation of the impact of droplet size on performance, *J. Pharm. Sci.*, **104**, 1352 (2015).
103. J. Tang, J. Sun, F. Cui, T. Zhang, X. Liu, Z. He, Self-emulsifying drug delivery systems for improving oral absorption of ginkgo biloba extracts, *Drug Deliv.*, **15**, 477 (2008).
104. D. Prasad, H. Chauhan, E. Atef, Studying the effect of lipid chain length on the precipitation of a poorly water soluble drug from self-emulsifying drug delivery system on dispersion into aqueous medium, *J. Pharm. Pharmacol.*, **65**, 1134 (2013).
105. T.H. Tran, Y. Guo, D. Song, R.S. Bruno, X. Lu, Quercetin-containing self-nanoemulsifying drug delivery system for improving oral bioavailability, *J. Pharm. Sci.*, **103**, 840 (2014).

106. F. Le Dévédec, S. Strandman, P. Hildgen, G. Leclair, X.X. Zhu, PEGylated bile acids for use in drug delivery systems: enhanced solubility and bioavailability of itraconazole, *Mol. Pharm.*, **10**, 3057 (2013).
107. S. Bandyopadhyay, O.P. Katare, B. Singh, Optimized self nano-emulsifying systems of ezetimibe with enhanced bioavailability potential using long chain and medium chain triglycerides, *Colloids Surfaces B Biointerfaces*, **100**, 50 (2012).
108. P.K. Gupta, A.K. Jaiswal, S. Asthana, V. Teja B, P. Shukla, M. Shukla, N. Sagar, A. Dube, S.K. Rath, P.R. Mishra, Synergistic enhancement of parasiticidal activity of amphotericin B using copaiba oil in nanoemulsified carrier for oral delivery: an approach for non-toxic chemotherapy, *Br. J. Pharmacol.*, **172**, 3596 (2015).
109. C. Planchette, A. Mercuri, L. Arcangeli, M. Kriechbaum, P. Laggner, Self-emulsification of lipidic drug delivery system in pure water and in concentrated glycerol solution, *AAPS PharmSciTech*, **18**, 3053 (2017).
110. B. Shao, C. Cui, H. Ji, J. Tang, Z. Wang, H. Liu, M. Qin, X. Li, L. Wu, Enhanced oral bioavailability of piperine by self-emulsifying drug delivery systems: *in vitro*, *in vivo* and *in situ* intestinal permeability studies, *Drug Deliv.*, **22**, 740 (2015).
111. F. Buyukozturk, J.C. Benneyan, R.L. Carrier, Impact of emulsion-based drug delivery systems on intestinal permeability and drug release kinetics, *J. Control Release*, **142**, 22 (2010).
112. N. Heshmati, X. Cheng, G. Eisenbrand, G. Fricker, Enhancement of oral bioavailability of E804 by self-nanoemulsifying drug delivery system (SNEDDS) in rats, *J. Pharm. Sci.*, **102**, 3792 (2013).
113. S. Inugala, B.B. Eedara, S. Sunkavalli, R. Dhurke, P. Kandadi, R. Jukanti, S. Bandari, Solid self-nanoemulsifying drug delivery system (S-SNEDDS) of darunavir for improved dissolution and oral bioavailability: *in vitro* and *in vivo* evaluation, *Eur. J. Pharm. Sci.*, **74**, 1 (2015).
114. Y.G. Seo, D.H. Kim, T. Ramasamy, J.H. Kim, N. Marasini, Y.K. Oh, D.W. Kim, J.K. Kim, C.S. Yong, J.O. Kim, H.G. Choi, Development of docetaxel-loaded solid self-nanoemulsifying drug delivery system (SNEDDS) for enhanced chemotherapeutic effect, *Int. J. Pharm.*, **452**, 412 (2013).
115. L. Kiss, F.R. Walter, A. Bocsik, S. Veszeka, B. Ózsvári, L.G. Puskás, P. Szabó-révés, M.A. Deli, Kinetic analysis of the toxicity of pharmaceutical excipients Cremophor EL and RH40 on endothelial and epithelial cells, *J. Pharm. Sci.*, **102**, 1173 (2013).

116. M. Milović, S. Simović, D. Lošić, A. Dashevskiy, S. Ibrić, Solid self-emulsifying phospholipid suspension (SSEPS) with diatom as a drug carrier, *Eur. J. Pharm. Sci.*, **63**, 226 (2014).
117. M. Fernandez-Tarrio, F. Yañez, K. Immesoete, C. Alvarez-Lorenzo, A. Concheiro, Pluronic and Tetronic copolymers with polyglycolized oils as self-emulsifying drug delivery systems, *AAPS PharmSciTech*, **9**, 471 (2008).
118. H.J. Cho, D.W. Lee, N. Marasini, B.K. Poudel, J.H. Kim, T. Ramasamy, B.K. Yoo, H.G. Choi, C.S. Yong, J.O. Kim, Optimization of self-microemulsifying drug delivery system for telmisartan using Box-Behnken design and desirability function, *J. Pharm. Pharmacol.*, **65**, 1440 (2013).
119. J. Mandić, A. Zvonar Pobirk, F. Vrečer, M. Gašperlin, Overview of solidification techniques for self-emulsifying drug delivery systems from industrial perspective, *Int. J. Pharm.*, **533**, 335 (2017).
120. F.U. Rehman, K.U. Shah, S.U. Shah, I.U. Khan, G.M. Khan, A. Khan, From nanoemulsions to self-nanoemulsions, with recent advances in self-nanoemulsifying drug delivery systems (SNEDDS), *Expert Opin. Drug Deliv.*, **14**, 1325 (2017).
121. A. Sosnik, R. Augustine, Challenges in oral drug delivery of antiretrovirals and the innovative strategies to overcome them, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **103**, 105 (2016).
122. I. Cherniakov, A.J. Domb, A. Hoffman, Self-nano-emulsifying drug delivery systems: an update of the biopharmaceutical aspects, *Expert Opin. Drug Deliv.*, **12**, 1121 (2015).
123. N.P. Aditya, P.G. Vathsala, V. Vieira, R.S.R. Murthy, E.B. Souto, Advances in nanomedicines for malaria treatment, *Adv. Colloid Interface Sci.*, **201–202**, 1 (2013).
124. M. Davis, Recent strategies in spray drying for the enhanced bioavailability of poorly water-soluble drugs, *J. Control. Release*, **269**, 110 (2017).
125. W. Cho, M.S. Kim, J.S. Kim, J. Park, H.J. Park, K.H. Cha, J.S. Park, S.J. Hwang, Optimized formulation of solid self-microemulsifying sirolimus delivery systems, *Int. J. Nanomedicine*, **8**, 1673 (2013).

126. A. Gonçalves, N. Nikmaram, S. Roohinejad, B.N. Estevinho, F. Rocha, R. Greiner, D.J. McClements, Production, properties, and applications of solid self-emulsifying delivery systems (S-SEDS) in the food and pharmaceutical industries, *Colloids Surfaces A, Physicochem. Eng. Asp.*, **538**, 108 (2017).
127. H.D. Williams, M. Van Speybroeck, P. Augustijns, C.J.H. Porter, Lipid-based formulations solidified via adsorption onto the mesoporous carrier neusilin® US2: effect of drug type and formulation composition on *in vitro* pharmaceutical performance, *J. Pharm. Sci.*, **103**, 1734 (2014).
128. S. Beg, P.S. Sandhu, R.S. Batra, R.K. Khurana, B. Singh, QbD-based systematic development of novel optimized solid self-nanoemulsifying drug delivery systems (SNEDDS) of lovastatin with enhanced biopharmaceutical performance, *Drug Deliv.*, **22**, 765 (2015).
129. A. Parikh, K. Kathawala, C.C. Tan, S. Garg, X-F. Zhou, Lipid-based nanosystem of edaravone: development, optimization, characterization and *in vitro/in vivo* evaluation, *Drug Deliv.*, **24**, 962 (2017).
130. P. Augustijns, M.E. Brewster, Supersaturating drug delivery systems: fast is not necessarily good enough, *J. Pharm. Sci.*, **101**, 7 (2012).
131. S.Y.K. Fong, A. Bauer-Brandl, M. Brandl, Oral bioavailability enhancement through supersaturation: An update and meta-analysis, *Expert Opin. Drug Deliv.*, **14**, 403 (2017).
132. P. Gao, A. Akrami, F. Alvarez, J. Hu, L. Li, C. Ma, S. Surapaneni, Characterization and optimization of AMG 517 supersaturatable self-emulsifying drug delivery system (S-SEDDS) for improved oral absorption, *J. Pharm. Sci.*, **98**, 516 (2009).
133. S. Raut, B. Karzuon, E. Atef, Using *in situ* Raman spectroscopy to study the drug precipitation inhibition and supersaturation mechanism of Vitamin E TPGS from self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS), *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **109**, 121 (2015).
134. R.P. Joshi, G. Negi, A. Kumar, Y.B. Pawar, B. Munjal, A.K. Bansal, S.S. Sharma, SNEDDS curcumin formulation leads to enhanced protection from pain and functional deficits associated with diabetic neuropathy: an insight into its mechanism for neuroprotection. *Nanomedicine*, **9**, 776 (2013).

135. Z. Wang, J. Sun, Y. Wang, X. Liu, Y. Liu, Q. Fu, P. Meng, Z. He, Solid self-emulsifying nitrendipine pellets: preparation and *in vitro/in vivo* evaluation, *Int. J. Pharm.*, **383**, 1 (2010).
136. P. Bu, Y. Ji, S. Narayanan, D. Dalrymple, X. Cheng, A.T.M. Serajuddin, Assessment of cell viability and permeation enhancement in presence of lipid-based self-emulsifying drug delivery systems using Caco-2 cell model: polysorbate 80 as the surfactant, *Eur. J. Pharm. Sci.*, **99**, 350 (2017).
137. K. Čerpnjak, A. Zvonar, F. Vrečer, M. Gašperlin, Development of a solid self-microemulsifying drug delivery system (SMEDDS) for solubility enhancement of naproxen, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **41**, 1548 (2015).
138. M. Kazi, H. Al-Qarni, F.K. Alanazi, Development of oral solid self-emulsifying lipid formulations of risperidone with improved *in vitro* dissolution and digestion, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **114**, 239 (2017).
139. O. Zupančič, J.A. Griebinger, J. Rohrer, I. Pereira de Sousa, L. Danninger, A. Partenhauser, N. Sündermann, F. Laffleur, A. Bernkop-Schnürch, Development, *in vitro* and *in vivo* evaluation of a self-emulsifying drug delivery system (SEDDS) for oral enoxaparin administration, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **109**, 113 (2016).
140. W. Suchaoin, I. Pereira de Sousa, K. Netsomboon, H.T. Lam, F. Laffleur, A. Bernkop-Schnürch, Development and *in vitro* evaluation of zeta potential changing self-emulsifying drug delivery systems for enhanced mucus permeation, *Int. J. Pharm.*, **510**, 255 (2016).
141. J. Rohrer, A. Partenhauser, S. Hauptstein, C.M. Gallati, B. Matuszczak, M. Abdulkarim, M. Gumbleton, A. Bernkop-Schnürch, Mucus permeating thiolated self-emulsifying drug delivery systems, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **98**, 90 (2016).
142. J. Huang, W. Gong, Z. Chen, J. Huang, Q. Chen, H. Huang, C. Zhao, Emodin self-emulsifying platform ameliorates the expression of FN, ICAM-1 and TGF- β 1 in AGEs-induced glomerular mesangial cells by promoting absorption, *Eur. J. Pharm. Sci.*, **99**, 128 (2017).
143. P.B. Memvanga, V. Pr eat, Formulation design and *in vivo* antimalarial evaluation of lipid-based drug delivery systems for oral delivery of β -arteether, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **82**, 112 (2012).

144. V.S. Dave, D. Gupta, M. Yu, P. Nguyen, S. Varghese Gupta, Current and evolving approaches for improving the oral permeability of BCS Class III or analogous molecules, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **43**, 177 (2017).
145. K. Sachs-Barrable, S.D. Lee, E.K. Wasan, S.J. Thornton, K.M. Wasan, Enhancing drug absorption using lipids: a case study presenting the development and pharmacological evaluation of a novel lipid-based oral amphotericin B formulation for the treatment of systemic fungal infections, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **60**, 692 (2008).
146. J. Griesser, G. Hetényi, M. Moser, F. Demarne, V. Jannin, A. Bernkop-Schnürch, Hydrophobic ion pairing: key to highly payloaded self-emulsifying peptide drug delivery systems, *Int. J. Pharm.*, **520**, 267 (2017).
147. P.L. Beaulieu, J. De Marte, M. Garneau, L. Luo, T. Stammers, C. Telang, D. Wernic, G. Kukolj, J. Duan, A prodrug strategy for the oral delivery of a poorly soluble HCVNS5B thumb pocket 1 polymerase inhibitor using self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS), *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **25**, 210 (2015).
148. R. Ayoub, S.T. Page, R.S. Swerdloff, P.Y. Liu, J.K. Amory, A. Leung, L. Hull, D. Blithe, A. Christy, J.H. Chao, W.J. Bremner, C. Wang, Comparison of the single dose pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of two novel oral formulations of dimethandrolone undecanoate (DMAU): a potential oral, male contraceptive, *Andrology*, **5**, 278 (2017).
149. G. Leonaviciute, A. Bernkop-Schnürch, Self-emulsifying drug delivery systems in oral (poly)peptide drug delivery, *Expert Opin. Drug Deliv.*, **12**, 1703 (2015).
150. G. Leonaviciute, O. Zupančič, F. Prüfert, J. Rohrer, A. Bernkop-Schnürch, Impact of lipases on the protective effect of SEDDS for incorporated peptide drugs towards intestinal peptidases, *Int. J. Pharm.*, **508**, 102 (2016).
151. A.G. Agrawal, A. Kumar, P.S. Gide, Self emulsifying drug delivery system for enhanced solubility and dissolution of glipizide, *Colloids Surfaces B, Biointerfaces*, **126**, 553 (2015).
152. B. Brownlow, V.J. Nagaraj, A. Nayel, M. Joshi, T. Elbayoumi. Development and *in vitro* evaluation of vitamin E-enriched nanoemulsion vehicles loaded with genistein for chemoprevention against UVB-induced skin damage, *J. Pharm. Sci.*, **104**, 3510 (2015).

153. A. Niederquell, A.C. Völker, M. Kuentz. Introduction of diffusing wave spectroscopy to study self-emulsifying drug delivery systems with respect to liquid filling of capsules, *Int. J. Pharm.*, **426**, 144 (2012).
154. A. Abdalla, K. Mäder, Preparation and characterization of a self-emulsifying pellet formulation, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **66**, 220 (2007).
155. A. Abdalla, K. Mäder, ESR studies on the influence of physiological dissolution and digestion media on the lipid phase characteristics of SEDDS and SEDDS pellets, *Int. J. Pharm.*, **367**, 29 (2009).
156. T. Kauss, A. Gaubert, L. Tabaran, G. Tonelli, T. Phoeung, M.H. Langlois, N. White, A. Cartwright, M. Gomes, K. Gaudin, Development of rectal self-emulsifying suspension of a moisture-labile water-soluble drug, *Int. J. Pharm.*, **536**, 283 (2018).
157. S. Shanmugam, J.H. Park, K.S. Kim, Z.Z. Piao, C.S. Yong, H.G. Choi, J.S. Woo, Enhanced bioavailability and retinal accumulation of lutein from self-emulsifying phospholipid suspension (SEPS), *Int. J. Pharm.*, **412**, 99 (2011).
158. K. Keohane, M. Rosa, I.S. Coulter, B.T. Griffin, Enhanced colonic delivery of ciclosporin A self-emulsifying drug delivery system encapsulated in coated minispheres, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **42**, 245 (2016).

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Y.L. Cueto, W.L. Ortega, R.G. Sotomayor, Sistemas de entrega de fármacos autoemulsificables: una plataforma de desarrollo alternativa para la industria farmacéutica colombiana, *Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm.*, **48**(2), 260-313 (2019).

Caracterización de la prestación del servicio farmacéutico en el departamento de Sucre, Colombia

David Galván Borja, Rina Martínez Cardeño, José Luis Macareno Barvo, Nerlis Pájaro Castro*

Grupo de Ciencias Médicas y Farmacéuticas. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Sucre. Sincelejo, Sucre, Colombia.

*Correo electrónico: nerlis.pajaro@unisucree.edu.co

Recibido para evaluación: 20 de septiembre de 2018

Aceptado para publicación: 9 de abril de 2019

RESUMEN

Con la ejecución de este estudio se pretende evaluar el nivel de cumplimiento de los servicios farmacéuticos del departamento de Sucre con las condiciones esenciales y procedimientos establecidos en la normatividad legal vigente en el país, así como determinar las características de la prestación de este servicio. Para lo cual, se realizó un estudio descriptivo exploratorio. Primero se solicitó el censo de establecimientos farmacéuticos del departamento de Sucre a la Secretaría Departamental de Salud y Cámara de Comercio, y fue seleccionado una muestra de servicios farmacéuticos dependientes e independientes por municipios, posteriormente se diseñó una herramienta de verificación basada en los requisitos exigidos por la Resolución 1403 de 2007, la cual fue aplicada en los sitios seleccionados.

En el departamento de Sucre, el 99,47% de los servicios farmacéuticos se encuentran ubicados en zonas urbanas, la prestación del servicio es predominantemente independiente, la dirección técnica es ejercida en su mayoría por químicos farmacéuticos. En cuanto al nivel de cumplimiento, los servicios farmacéuticos dependientes presentan un 70,21% de cumplimiento y los independientes, 49,61%. En conclusión, se evidencia un problema de acceso a los medicamentos en las zonas rurales y una alta proporción de servicios farmacéuticos que no hacen parte del Sistema General de Seguridad Social en Salud, además de falencias en cuanto al nivel de cumplimiento sobre todo en los servicios independientes, lo cual genera una gran preocupación y la necesidad de generar acciones conjuntas entre las universidades, IPS, EPS y Gobierno para garantizar el acceso, la calidad y el uso adecuado de los medicamentos.

Palabras clave: Sistema de salud, servicio farmacéutico, medicamentos, químicos farmacéuticos, regente de farmacia.

SUMMARY

Characterization of the provision of the pharmaceutical service in the department of Sucre, Colombia

The objective of this study is to evaluate the level of compliance of the pharmaceutical services of the Department of Sucre with the essential conditions and procedures established in the legal regulations in the country, as well as to determine the characteristics of the provision of this service. For which, an exploratory descriptive study was carried out. First, a census of pharmaceutical establishments from the department of Sucre was requested from the Departmental Secretary of Health and the Chamber of Commerce, and a sample of dependent and independent pharmaceutical services by municipalities was selected, after which a verification tool was designed based on the requirements demanded by Resolution 1403 of 2007, which was applied in the selected sites.

In the Department of Sucre, 99.47% of pharmaceutical services are located in urban areas, the service is predominantly independent and the technical direction is exercised mostly by pharmaceutical chemists. Regarding the compliance level, the dependent pharmaceutical services have 70.21% compliance and the independent 49.61%. In conclusion, there is evidence of a problem of access to medicines in rural areas and a high proportion of pharmaceutical services that are not part of the General System of Social Security in Health, in addition to shortcomings in the level of compliance especially in independent services, which generates great concern and the need to generate joint actions among universities, IPS, EPS and government to guarantee access, quality and proper use of medicines.

Key words: Health system, pharmaceutical service, medicines, pharmaceutical chemists, pharmacy regent.

INTRODUCCIÓN

En Colombia desde hace varios años se ha desplegado una serie de iniciativas de política farmacéutica encaminadas a la racionalización tanto económica como terapéutica en el uso de los medicamentos, según lo recomendado por la Organización Mundial de la Salud (OMS). Por esto, el Instituto Colombiano de Seguros Sociales adoptó un listado de medicamentos, un modelo de compras centralizadas, un programa de información a los médicos y unos mecanismos excepcionales de financiamiento para patologías de alto costo [1, 2].

De otro lado, el Decreto 709 de 1991 dispuso el uso obligatorio de la Denominación Común Internacional en la prescripción, el registro sanitario abreviado, la información de precios y la garantía de la calidad [1]. Además, se incorporó el concepto de lista de medicamentos esenciales en la Ley 100 de 1993 y se creó la Comisión Nacional de Precios de Medicamentos (CNPM) y el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA), como parte fundamental de la reestructuración del sistema de salud [1, 3].

Luego, en el 2005 surge el Decreto 2200, por el cual se reglamenta el servicio farmacéutico (SF) que lo conceptualiza como:

El servicio de atención en salud responsable de las actividades, procedimientos e intervenciones de carácter técnico, científico y administrativo, relacionados con los medicamentos y los dispositivos médicos utilizados en la promoción de la salud y la prevención de la enfermedad, así como el diagnóstico, el tratamiento y la rehabilitación, con el fin de contribuir en forma armónica e integral al mejoramiento de la calidad de vida individual y colectiva.

También se define aspectos tales como el recurso humano requerido para su operación, la forma de prestación, los objetivos, las funciones y los procesos del servicio farmacéutico entre otros aspectos [4].

Por su parte, los elementos antes mencionados son orientados por la Resolución 1403 de 2007, a través del modelo de gestión del servicio farmacéutico [5]; en el que se especifica la clasificación del servicio farmacéutico en dependiente e independiente. El servicio farmacéutico dependiente es suministrado por una institución prestadora de servicios de salud a pacientes hospitalizados y ambulatorios, es decir, que hacen parte del Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS) y puede ser propio o contratado. Por otro lado, el servicio farmacéutico independiente es prestado por los establecimientos farmacéuticos autorizados, que no se hallan formando parte del SGSSS [4-5]. Estos servicios farmacéuticos deben cumplir las condiciones esenciales para su correcto funcionamiento, estos corresponden básicamente a los requisitos de recurso humano, infraestructura, dotación y ejecución de los procesos que se encuentran descritas se forma detallada en la Resolución 1403 de 2007, título I [5].

Es importante resaltar que en Colombia la selección, adquisición, recepción, el almacenamiento, la distribución, la dispensación y la destrucción y la desnaturalización de medicamentos solo pueden ser realizadas a través del servicio farmacéutico [4-5]. Este aspecto cobra gran importancia si se tiene en cuenta que factores tales como las altas temperaturas pueden afectar la calidad de los medicamentos. Una inadecuada

conservación de los medicamentos puede provocar problemas de salud, que podrían evitarse si los medicamentos se conservan en lugares no expuestos directamente al sol ni a temperaturas altas [6].

De acuerdo con la OMS, el gasto en medicamentos en los países en desarrollo varía del 24% al 66%, y en países desarrollados de 7% a 30% del gasto total en salud. En el caso de los servicios farmacéuticos (SF) se recomienda el fortalecimiento de las políticas, de la gestión y de la atención a los pacientes [7]. La necesidad de evaluar la calidad de la atención en salud es de interés mundial, principalmente porque se entiende que una buena práctica terapéutica implica una buena atención a la salud [8]. Frente a los problemas ocasionados por el uso irracional de los medicamentos tanto en los individuos como a los sistemas de salud, la OMS y otros autores han desarrollado indicadores para estudiar dicho uso [9]. La finalidad de estos indicadores es definir un número limitado de parámetros que permitan describir la situación de un país, región o centro de salud, en lo que refiere al uso de medicamentos. Como mecanismo para garantizar la calidad de este recurso terapéutico se han formulado políticas para medicamentos, las cuales tradicionalmente se fundamentan en tres grandes componentes: el acceso, la calidad y el uso adecuado [10-11].

Por otra parte, los medicamentos son una parte esencial e indispensable en los servicios de atención sanitaria en todas las culturas y sociedades. Estos son un componente esencial en muchos de los programas de prevención de enfermedades y en casi todos los tratamientos, cuando se tiene acceso a ellos, [12]. Teniendo en cuenta los fundamentos antes planteados se estableció como propósito de este trabajo caracterizar la calidad de la prestación del servicio farmacéutico en el departamento de Sucre, considerando el nivel de cumplimiento de las condiciones esenciales planteadas en la normatividad vigente.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de tipo descriptivo exploratorio con un enfoque cualitativo.

Área de estudio: la investigación fue desarrollada en el departamento de Sucre, en el municipio de Sincelejo, Colombia (9°17'58''N 75°23'45''O), en el cual se encuentra el ente territorial que, en coordinación con el INVIMA y el Ministerio de Salud y Protección Social son quienes realizan la vigilancia y control del cumplimiento de las condiciones esenciales del servicio farmacéutico.

La caracterización de la prestación del servicio farmacéutico se llevó a cabo de acuerdo con la distribución en las subregiones fisiográficas que este departamento presenta, mediante la evaluación de los servicios farmacéuticos de cada uno de los municipios

que conforman cada una de estas [13]. El departamento de Sucre se divide en cinco subregiones, en las cuales puede ubicarse cada municipio de acuerdo con sus características (ver tabla 1).

Tabla 1. Municipios por Subregiones del departamento de Sucre.

Subregiones departamento de Sucre					
Golfo de Morrosquillo	Montes de María	Mojana	San Jorge	Sabanas	
Área: 1886 km ²	Área: 1104 km ²	Área: 2337 km ²	Área: 2934 km ²	Área: 2101 km ²	
municipios	municipios	municipios	municipios	municipios	
Coveñas	Chalán	Guaranda	Caimito	Betulia	Los Palmitos
Palmito	Colosó	Majagual	La Unión	Buenavista	Sampués
San Onofre	Morroa	Sucre	San Benito	Corozal	San Pedro
Tolú	Ovejas		San Marcos	El Roble	Sincé
Toluviejo	Sincelejo			Galeras	

Fuente: Martínez [14].

El universo estuvo conformado por los servicios farmacéuticos del departamento de Sucre con diferente nivel de complejidad.

Procesamiento de la información y análisis estadístico técnicas e instrumentos: se aplicaron técnicas cualitativas, tales como observación directa, registro de información de SF, bases de datos de la Cámara de Comercio, bases de datos de la Secretaría Departamental de Salud y una encuesta.

Procedimiento: el trabajo de investigación se desarrolló en las siguientes fases:

Fase 1. Acercamiento, demarcación del área de trabajo y trabajo de campo. Se seleccionó los SF dependientes del orden oficial, privado e independiente de forma aleatoria.

Fase 2. Diseño y aplicación de una herramienta de verificación basada en los requisitos exigidos por la Resolución 1403 de 2007.

Se diseñó una herramienta de verificación basada en los requisitos exigidos por la Resolución 1403 de 2007 para SF dependientes e independientes.

Fase 3. Tabulación, en esta fase se tabularon (a través de una matriz de categorización y la sistematización de datos) y analizaron los resultados generados en la investigación.

La información recolectada fue codificada y tabulada en una hoja de cálculo de Excel. Se realizaron rutinas de chequeo automático en la digitación, para lo cual un 10% de los registros fueron comparados con los formatos originales para verificar la calidad. Para efectuar el control de calidad de la digitación se ingresaron dos veces los datos por dos digitadores diferentes. Finalmente, los datos y variables de estudio fueron exportados a un programa estadístico para su descripción y análisis.

RESULTADOS

En total se evaluaron 759 servicios farmacéuticos durante el estudio en el departamento de Sucre con diferentes niveles de complejidad. De los cuales, la subregión Montes de María presenta la mayor concentración de SF con un 53,9%, seguida de la subregión Sabanas con un 23,7%, la concentración más baja de SF se encuentra en la subregión Mojana con un 4,1%. La subregión Montes de María tiene la mayor concentración de SF porque se encuentra en Sincelejo, capital del departamento. Por otro lado, cuando se establece la razón de SF por kilómetro cuadrado para cada subregión (ver tabla 2), se puede determinar que las subregiones San Jorge y Mojana presentan un número muy bajo de SF por kilómetro cuadrado en comparación con subregiones como Montes de María y Sabanas, lo que genera problemas de acceso en la prestación del servicio farmacéutico en estas subregiones.

Tabla 2. Distribución de servicios farmacéuticos por subregión fisiográfica y razón por kilómetro cuadrado.

Subregión	Porcentaje	N.º de SF	Área en km ²	Razón de SF por km ²
Montes de María	53,89	409	1104	0,370
Sabanas	23,72	180	2101	0,086
Golfo de Morrosquillo	10,14	77	1886	0,041
San Jorge	8,17	62	2934	0,021
Mojana	4,08	31	2337	0,013

En la misma línea, los resultados de la tabla 3, sobre distribución de servicios farmacéuticos por municipio, permiten confirmar lo observado en la tabla 2, porque en efecto, el 48,7% de los SF del departamento de Sucre se encuentran en su ciudad capital, le sigue el municipio de Corozal con un 6,7% de estos y de San Marcos con un 5%.

Por otra parte, en lo que respecta a la localización de los servicios al interior de cada municipio, es decir, si se encuentran en la zona urbana o rural del municipio, se encontró que solo el 0,53% de los servicios farmacéuticos del departamento de Sucre se localizan en zonas rurales, mientras que el 99,47% están ubicados en zonas urbanas, lo que condicionaría a los habitantes de veredas y corregimientos a desplazarse a las cabeceras municipales para acceder a los medicamentos, o por el contrario, almacenarlos o comercializarlos en establecimientos no aptos para tal fin. Es conveniente destacar que solo se hallaron servicios farmacéuticos de localización rural en los municipios de Sincé y Toluviejo.

Tabla 3. Distribución de servicios farmacéuticos por municipio de acuerdo con su clasificación.

Municipio	N.º de SF	%	Tipo de SF		Total	Razón SF independiente/ dependiente
			Independiente	Dependiente		
Betulia	10	1,3	5	5	10	1,0
Buenavista	8	1,1	4	4	8	1,0
Caimito	5	0,7	3	2	5	1,5
Chalán	4	0,5	3	1	4	3,0
Coloso	4	0,5	2	2	4	1,0
Corozal	51	6,7	44	7	51	6,3
Coveñas	13	1,7	10	3	13	3,3
El Roble	9	1,2	6	3	9	2,0
Galeras	15	2,0	11	4	15	2,8
Guaranda	8	1,1	7	1	8	7,0
La Unión	9	1,2	6	3	9	2,0
Los Palmitos	12	1,6	6	6	12	1,0
Majagual	16	2,1	10	6	16	1,7
Morroa	7	0,9	4	3	7	1,3
Ovejas	24	3,2	20	4	24	5,0
Palmito	7	0,9	3	4	7	0,8
Sampués	25	3,3	18	7	25	2,6
San Benito	10	1,3	7	3	10	2,3

(Continúa)

Tabla 3. Distribución de servicios farmacéuticos por municipio de acuerdo con su clasificación.

Municipio	N.º de SF	%	Tipo de SF		Total	Razón SF independiente/ dependiente
			Independiente	Dependiente		
San Marcos	38	5,0	29	9	38	3,2
San Onofre	20	2,6	15	5	20	3,0
San Pedro	22	2,9	16	6	22	2,7
Sincé	28	3,7	21	7	28	3,0
Sincelejo	370	48,7	300	70	370	4,3
Sucre	7	0,9	3	4	7	0,8
Tolú	19	2,5	12	7	19	1,7
Toluviejo	18	2,4	9	9	18	1,0
Total	759	100,0	574	185	759	3,1

En cuanto a la clasificación del servicio farmacéutico que se presta en el departamento de Sucre, se encontró que este es predominantemente de naturaleza independiente, en un 75,6%, implica que es prestado a través de establecimientos farmacéuticos que fundamentalmente comercializan medicamentos y no hacen parte del Sistema General de Seguridad Social en Salud. El porcentaje restante (24,4%) corresponde a servicios farmacéuticos adscritos a EPS o a IPS, que operan bajo el marco del sistema de salud. Además, en el departamento existen aproximadamente tres servicios farmacéuticos independientes por cada dependiente (ver tabla 3). En municipios tales como Corozal y Guaranda, esta relación es de aproximadamente seis independientes por cada dependiente y de siete independientes por cada dependiente respectivamente, mientras que, en municipios como Palmito y Sucre, por el contrario, la relación muestra que es mayor el número de SF dependientes que de independientes.

En lo referente al recurso humano con que cuentan los SF del departamento de Sucre, se determinaron dos aspectos fundamentales, en primer lugar, y de acuerdo con la normativa vigente, se estableció si los servicios farmacéuticos evaluados contaban con una persona que ejerciera el cargo de director técnico del servicio, se encontró que solo el 82,9% de los SF tienen director técnico; esta situación genera preocupación, ya que la presencia del director técnico contribuye a la realización de labores adecuadas de recepción, almacenamiento y dispensación de medicamentos, y su ausencia incrementa el riesgo al que están sometidos los usuarios de los SF.

En segundo lugar, se investigaron las profesiones que poseen los directores técnicos de los servicios farmacéuticos del departamento de Sucre, y se encontró que mayoritariamente la dirección técnica es ejercida por químicos farmacéuticos (QF), en un 48,1%, mientras que los servicios farmacéuticos que esta dirigidos por regentes de farmacia (RF) corresponden al 34,8%, los servicios farmacéuticos restantes no tienen director técnico (17,1%).

La distribución de QF y RF, que ejercen la dirección técnica de los diferentes servicios farmacéuticos del departamento de Sucre puede apreciarse en la tabla 4. Un análisis de esta evidencia que a nivel departamental la dirección técnica es ejercida predominantemente por QF, existen municipios donde esta situación se invierte, dando preponderancia a los regentes de farmacia, como es el caso de Betulia y Guaranda, entre otros.

Tabla 4. Profesión del director técnico e inscripción de servicios farmacéuticos en Secretaría de Salud Departamental del departamento de Sucre por Municipio.

Municipio	Tipo de director técnico			Inscripción en Secretaría de Salud	
	Ninguno (%)	QF (%)	RF (%)	No inscrito (%)	Inscrito (%)
Betulia	0%	40%	60%	0%	100%
Buenavista	13%	38%	50%	0%	100%
Caimito	20%	40%	40%	60%	40%
Chalán	25%	25%	50%	0%	100%
Colosó	25%	0%	75%	0%	100%
Corozal	14%	59%	27%	0%	100%
Coveñas	8%	62%	31%	23%	77%
El Roble	22%	22%	56%	33%	67%
Galeras	47%	40%	13%	0%	100%
Guaranda	50%	0%	50%	0%	100%
La Unión	44%	22%	33%	22%	78%
Los Palmitos	17%	50%	33%	0%	100%
Majagual	13%	13%	75%	0%	100%
Morroa	14%	57%	29%	0%	100%
Ovejas	13%	67%	21%	46%	54%
Palmito	29%	43%	29%	0%	100%

(Continúa)

Tabla 4. Profesión del director técnico e inscripción de servicios farmacéuticos en Secretaría de Salud Departamental del departamento de Sucre por Municipio.

Municipio	Tipo de director técnico			Inscripción en Secretaría de Salud	
	Ninguno (%)	QF (%)	RF (%)	No inscrito (%)	Inscrito (%)
Sampués	4%	60%	36%	0%	100%
San Benito	70%	0%	30%	50%	50%
San Marcos	13%	42%	45%	5%	95%
San Onofre	5%	60%	35%	5%	95%
San Pedro	23%	55%	23%	18%	82%
Sincé	14%	46%	39%	32%	68%
Sincelejo	15%	52%	32%	1%	99%
Sucre	14%	29%	57%	0%	100%
Tolú	26%	47%	26%	0%	100%
Toluviejo	33%	17%	50%	0%	100%

Otro aspecto de vital importancia para caracterizar los SF del departamento de Sucre está ligado a si estos se encuentran formalmente inscritos ante la Secretaría de Salud Departamental, ya que este hecho garantiza la posibilidad de que sean visitados y evaluados por este ente, en pro de la búsqueda de oportunidades de mejoramiento y posibles incumplimientos de requisitos de ley por parte de estos servicios. A nivel departamental, el porcentaje de servicios farmacéuticos no inscritos ante la Secretaría de Salud Departamental es bajo (6,06%), si se compara con los que están inscritos (93,94%). Sin embargo, en los municipios de Caimito y San Benito el 60% y el 50%, respectivamente, de sus SF no estaban inscritos en la Secretaría de Salud Departamental al momento de la realización de este estudio, es decir, más de la mitad de los SF de estas localidades están operando por fuera de la ley.

En vista de lo crítico que es para un servicio farmacéutico no estar inscrito ante la Secretaría de Salud Departamental y que los dos municipios con mayor porcentaje de servicios no inscritos se hallan ubicados en la misma subregión fisiográfica, se buscó determinar el porcentaje de SF que no se encontraban inscritos por cada una de estas (ver figura 1), y se encontró que en efecto la mayor proporción de servicios no inscritos están en la subregión San Jorge, a la que corresponden Caimito y San Benito, es posible que esto se relacione con el difícil acceso geográfico a estos municipios.

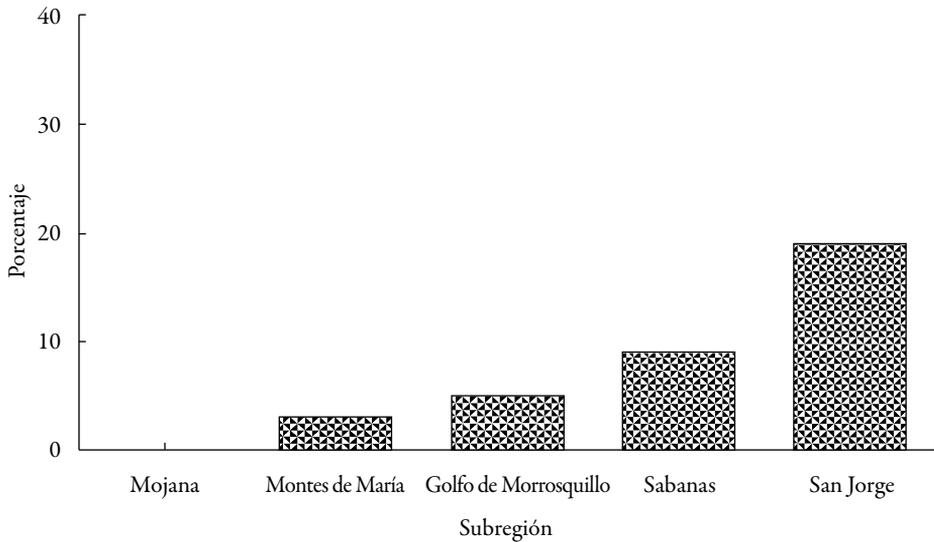


Figura 1. Servicios farmacéuticos no inscritos en Secretaría de Salud Departamental por subregión.

En cuanto al nivel de cumplimiento de las condiciones esenciales y procedimientos del SF se encontró que este es mayor en los servicios farmacéuticos dependientes (70,21%) que en los independientes (49,61%). Esto puede deberse al hecho de que los servicios farmacéuticos dependientes adscritos al Sistema General de Seguridad Social en Salud son objeto de una vigilancia más intensa que los independientes, ya que no solo son controlados por la Secretaría Departamental de Salud, sino por otros actores que hacen parte de este. Situación contraria a la que ocurre con los servicios independientes, los cuales solo son vigilados por la Secretaría de Salud Departamental, y para ello se requiere de una inscripción previa ante este organismo.

La tabla 5 muestra los niveles porcentuales de cumplimiento con las condiciones esenciales y procedimientos del servicio farmacéutico por municipio, en esta se aprecia que el nivel de cumplimiento es mayor siempre en los servicios farmacéuticos dependientes, lo que puede explicarse, como se mencionado, porque estos son vigilados tanto por los entes de control como por las aseguradoras, lo que no ocurre con los independientes. En la misma línea, la revisión de la desviación estándar muestra que los resultados en el mantenimiento de estas condiciones, es menos variable en los servicios dependientes, y poseen una elevada variabilidad en los independientes, mostrando menos uniformidad en el cumplimiento de dichas condiciones de municipio a municipio. Como era de esperarse la ciudad capital muestra los niveles más elevados de cumplimiento.

Tabla 5. Niveles de cumplimiento de condiciones esenciales y procedimientos del servicio farmacéutico por municipio.

Municipio	Nivel de cumplimiento de condiciones esenciales del SF en porcentaje	
	SF independiente	SF dependiente
Betulia	48,00	69,00
Buenavista	45,00	65,00
Caimito	20,00	78,00
Chalán	50,00	58,00
Colosó	36,00	62,00
Corozal	51,00	75,00
Coveñas	42,01	60,75
El Roble	52,21	68,00
Galeras	60,20	74,35
Guaranda	37,00	59,78
La Unión	19,00	66,30
Los Palmitos	56,47	71,87
Majagual	36,41	62,45
Morroa	54,23	73,41
Ovejas	53,74	68,72
Palmito	51,63	68,42
Sampué	70,00	81,00
San Benito	34,23	67,54
San Marcos	74,00	76,00
San Onofre	68,03	74,00
San Pedro	57,05	72,54
Sincé	61,42	75,89
Sincelejo	76,02	85,51
Sucre	35,23	67,87
Tolú	36,84	74,06
Toluviejo	64,26	70,12
Promedio general	49,61	70,21
Desviación estándar	15,08	6,65

DISCUSIÓN

De acuerdo con lo encontrado en este estudio se observa que la concentración excesiva de servicios farmacéuticos en la subregión está en la capital del departamento y en las subregiones más cercanas a esta, en la medida en que las regiones son más distantes y con condiciones geográficas más adversas (Mojana y San Jorge), el número de servicios farmacéuticos disminuye, lo que demuestra que el acceso a la prestación de este servicio es inferior en zonas de esta naturaleza, que en otras más próximas a Sincelejo, este aspecto concuerda con lo encontrado por Moure *et al.* [15], quienes reportan una elevada heterogeneidad intermunicipal de los servicios farmacéuticos comunitarios, que se amplía en las áreas de salud [15].

En cuanto al nivel de complejidad, prima el SF de baja complejidad prestado de forma dependiente e independiente, y en menor proporción el de mediana y alta complejidad asociados a IPS hospitalarias ubicadas en su mayor parte en la ciudad de Sincelejo. Este hallazgo está relacionado con lo reportado por el Ministerio de Salud y Protección Social, quien establece que existe concentración de IPS de mediana y alta complejidad en ciudades capitales, las cuales contienen el mayor número de demandantes de estos servicios, mientras que en localidades menos pobladas y más alejadas de centros urbanos predominan las IPS que prestan servicio de primer nivel de atención y que requieren tecnologías de complejidad baja [16].

Por otro lado, en el departamento de Sucre el SF se presta de manera predominantemente urbana, siendo muy baja la proporción de estos que están ubicados en áreas rurales, ello dificultaría el acceso de la población residente en estas zonas a los medicamentos necesarios para tratar sus problemas de salud, por lo que en el departamento deberían proponerse estrategias que fomenten el incremento de servicios farmacéuticos a nivel rural ya que de acuerdo con Martín *et al.* [17], los farmacéuticos desempeñan un papel importante sirviendo la salud del público, ya que a menudo son el punto de contacto más asequible en una comunidad [17].

Es importante mencionar que actualmente en Colombia existen barreras para que la población acceda a la prestación del servicio de salud, estas son generadas por las aseguradoras propias de la población, comúnmente denominadas determinantes sociales de salud, que son aquellos factores sociales, culturales, geográficos entre otros que determinan la aparición de la enfermedad y que se convierten en desigualdades sociales para un país, generando una segmentación en la población de tal manera que quedan poblaciones en desventaja con respecto a otras y que conllevan a inequidades sociales en salud [18].

En el departamento de Sucre, la prestación del SF es predominantemente independiente, posiblemente porque esta actividad se presenta como alternativa para el sostenimiento económico de los habitantes, cabe anotar que la relación de servicios independientes/dependientes, es de 3:1, esta situación dificulta su vigilancia y control, ya que los independientes solo son objeto de seguimiento por la Secretaría de Salud Departamental, mientras que los dependientes al estar en el SGSSS son objeto de vigilancia más estricta, lo que los condiciona a cumplir los requisitos de ley exigidos.

En lo relacionado con la dirección técnica de los servicios farmacéuticos del departamento de Sucre, esta es ejercida en su mayoría por QF, y en segundo lugar por RF, solo un bajo porcentaje de los SF evaluados manifiestan no tener director técnico, lo que propicia que estos servicios no se realizan de manera adecuada los procesos propios del servicio. De acuerdo con lo reportado por Venereo *et al.* [19] respecto a la presencia del profesional farmacéutico que ocupa la responsabilidad de director técnico del SF, es necesario considerar que este por su formación de pregrado y posgrado es quien puede dominar de manera integral cada una de las funciones que debe cumplir el servicio [19]. Entre otros, un elemento a resaltar es el hecho de que se hallan encontrado servicios farmacéuticos operando por fuera de la ley al no estar inscritos ante la Secretaría de Salud Departamental, entendiéndose que es este el ente encargado del seguimiento y control del accionar de estos servicios, lo cual condiciona a la población usuaria de dicho servicio a riesgos asociados al uso de los servicios prestados y medicamentos allí comercializados. Según Carnota *et al.* [20], la adulteración de medicamentos es un peligro latente en sistemas de salud no regulados debidamente [20].

Por último, si se compara el nivel de cumplimiento de los servicios farmacéuticos de Sucre con las condiciones esenciales exigidas por ley, hecho que denota su cumplimiento obligatorio y completo, se observa que en este departamento los SF están lejos de este ideal, y más aún, los independientes, que como se mencionó anteriormente son menos vigilados que los dependientes. Esto indica que las actividades realizadas en estos establecimientos no se ciñen adecuadamente a lo exigido por normatividad, lo que puede traer riesgos a la salud de la población. Por esta razón, de acuerdo con Venereo *et al.* [21], es urgente implementar una estrategia para obtener reportes estandarizados del funcionamiento de los servicios, diseñada sobre la base del núcleo de premisas que conforman la mejora continua de la calidad [21], centrando los esfuerzos en: los procedimientos, estandarizar procesos, acreditar servicios. Estas herramientas permitirán mejorar el trato y disminuir los errores clínicos y administrativos [22].

Teniendo en cuenta el análisis realizado de los SF en el departamento de Sucre en cuanto a su distribución, clasificación, recurso humano, infraestructura y cumplimiento de las condiciones esenciales se pueden observar falencias en cada uno de ellos. Las posibles

razones de estas deficiencias podrían ser: la falta de vigilancia de los entes gubernamentales, de estrategias tendientes a mejorar el sistema de salud y de capacitaciones dirigidas tanto a los profesionales de la salud como a la población.

CONCLUSIÓN

En el departamento de Sucre, los SF se concentran predominantemente en la subregión Montes de María, la cual alberga a casi la mitad de los servicios farmacéuticos del departamento. Las subregiones Mojana y San Jorge tienen la menor cantidad de servicios farmacéuticos por kilómetro cuadrado de área, y el servicio farmacéutico en Sucre es mayoritariamente de localización urbana y es muy mínima la proporción de tipo rural. En cuanto a la modalidad de prestación, predomina la independiente a razón de tres servicios farmacéuticos independientes por cada dependiente. La dirección técnica de los servicios farmacéuticos del departamento es ejercida de manera mayoritaria por químicos farmacéuticos.

Aunque a nivel global es bajo el porcentaje de servicios farmacéuticos no inscritos ante la Secretaría de Salud, en subregiones como San Jorge, el 19% de los servicios farmacéuticos operan por fuera de esta exigencia de ley. Finalmente, el nivel de cumplimiento de los servicios farmacéuticos con las condiciones esenciales mínimas exigidas por ley es bajo, aunque los servicios dependientes tienen niveles de cumplimiento más elevados que los independientes, por ser objeto de más vigilancia al estar integrados al SGSSS.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a la Universidad de Sucre el apoyo prestado para realizar este estudio.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

REFERENCIAS

1. Consejo Nacional de Política Económica y Social. República de Colombia, Departamento Nacional de Planeación, Conpes Social 155, Política Farmacéutica Nacional, 2012, URL: <https://www.minsalud.gov.co/Documentos%20y%20Publicaciones/Politica%20Farmac%C3%A9utica%20Nacional.pdf>, consultado en junio de 2018.

2. Y. González, La política farmacéutica nacional en Colombia: el acceso a medicamentos desde la perspectiva del precio (2003-2015), *Isocuanta*, **5**(1), 45-56 (2017).
3. N. Caviedes, F. Lombana, *Análisis de la eficiencia de la regulación de los precios de los medicamentos en Colombia 2008 y 2014*, Tesis de maestría, Universidad Santo Tomás, Bogotá, 2016, p. 71.
4. Ministerio de protección social, Decreto 2200 de 2005, República de Colombia, 2005. URL: <https://www.invima.gov.co/images/pdf/tecnovigilancia/Normatividad%20aplicable/DECRETO%202200%20DE%202005.pdf>, consultado en junio de 2018.
5. Resolución 1403 de 2007, “Por la cual se determina el Modelo de Gestión del Servicio Farmacéutico, se adopta el Manual de Condiciones Esenciales y Procedimientos y se dictan otras disposiciones”, *Diario Oficial*, 14 de mayo de 2007, URL: https://www.invima.gov.co/images/pdf/tecnovigilancia/buenas_practicas/normatividad/Resolucion1403de2007.pdf, consultado en abril de 2019.
6. Infosalus.com, *Cómo conservar los medicamentos con la subida de las altas temperaturas*, Infosalus.com, URL: <https://www.infosalus.com/farmacia/noticia-conservar-medicamentos-subida-altas-temperaturas-20150628102039.html>, Consultado en abril de 2019.
7. P. Menolli, A. Ivama, L. Junior, Caracterización de los servicios farmacéuticos de atención primaria del Sistema Único de Salud en Londrina, Paraná, Brasil, *Rev. Panam. Salud Pública*, **25**(3), 254-259 (2009).
8. M.C.N Cunha, J.R. Zorzatto, L.L.C Castro, Avaliação do uso de medicamentos na Rede Pública Municipal de Campo Grande-MS, *Rev. Bras. Cienc. Farm.*, **38**(2), 216-227 (2002).
9. Organización Mundial de la Salud, *Como investigar el uso de medicamentos en los servicios de salud: indicadores seleccionados del uso de medicamentos*, Ginebra: OMS, 1993. URL: <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s2289e/s2289e.pdf>, consultado en julio de 2018.
10. M.J. Faus-Dader, F. Martínez-Romero, La atención farmacéutica en farmacia comunitaria: evolución de conceptos, necesidades de formación y estrategias para su puesta en marcha, *Pharm. Care España*, **1**, 52-61 (1999).

11. Ministerio de Protección Social, Política Farmacéutica Nacional, Organización Panamericana de la Salud, 2012, URL: <https://www.minsalud.gov.co/Documentos%20y%20Publicaciones/Pol%C3%ADtica%20Farmac%C3%A9utica%20Nacional.pdf>, consultado en julio de 2018.
12. O. Sánchez-Barrera, Una mirada hacia la relación entre salud pública y farmacia, *Rev. Med. Electrón.*, **39**(4) (2017).
13. World Health Organization, *WHO Medicines Strategy: countries at the core, 2004-2007*, Ginebra, WHO, 2004, URL: <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s5416e/s5416e.pdf>, consultado en julio de 2018.
14. E. Martínez, Mapas del municipio en el departamento, Gobernación de Sucre, julio 29 de 2017, URL: <http://sucre.micolombiadigital.gov.co/mapas/mapas-del-municipio-en-el-departamento>, consultado en junio de 2018.
15. S. Moure-Lorenzo, L. Iñiguez-Rojas, E. Fernández-Manzano, P. Piñero, La diferenciación territorial en los servicios farmacéuticos comunitarios en Ciudad de La Habana, *Rev. Cubana Salud Pública*, **33**(1) (2007).
16. Mintic, *Relación de IPS públicas y privadas según el nivel de atención y capacidad instalada*, Ministerio de las Tecnologías de la Información y la Comunicación, <https://www.datos.gov.co/Salud-y-Proteccion-Social/Relacion-de-IPS-publicas-y-privadas-seg-un-el-nivel/s2ru-bqt6>, consultado en abril de 2019.
17. S.L. Martin, R.P. Baker, B.J. Piper, Evaluation of urban-rural differences in pharmacy practice needs in Maine with the MaPPNA, *Pharm. Pract. (Granada)*, **13**(4), 669 (2015).
18. O. Barrero, *Caracterización de las barreras de acceso a los servicios de salud a partir de la encuesta multipropósito 2014*, Trabajo de Grado, Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales, Bogotá, 2017.
19. M.M. Cuba-Venereo, M. Pérez-Romero, C. Sedeño-Argilagos, Caracterización de los servicios farmacéuticos hospitalarios cubanos: parte I, *Rev. Cubana Farm.*, **40**(3) (2006).
20. O. Carnota-Lauzán, El costo en salud y la corresponsabilidad clínica desde un enfoque gerencial, *Rev. Cubana Salud Pública*, **36**(3), 222-232 (2010).
21. M.M. Cuba-Venereo, Calidad en los servicios farmacéuticos hospitalarios, *Rev. Cubana Farm.*, **42**(3) (2008).

22. M. Forrellat-Barrios, Calidad en los servicios de salud: un reto ineludible, *Rev. Cubana Hematol. Inmunol. Hemoter.*, **30**(2), 179-183 (2014).

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

D. Galván-Borja, R. Martínez-Cardeno, J.L. Macareno-Barvo, N. Pájaro-Castro, Caracterización de la prestación del servicio farmacéutico en el departamento de Sucre, Colombia, *Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm.*, **48**(2), 314-331 (2019).

Measurement and correlation of solubility of ethylparaben in pure and binary solvents and thermodynamic properties of solution

Alba Miledy Romero Nieto^{1,2}, Nestor E. Cerquera³, Daniel Ricardo Delgado^{4*}

¹Environmental Management and Engineering, Universidad Surcolombiana, Colombia.

²Research Group of Science, Engineering and Innovation, Crimarpez S.A.S, Calle 12 Sur N° 6-45, Neiva, Colombia.

³Universidad Surcolombiana, Faculty of Engineering, Agricultural Engineering Program, Hydro Engineering and Agricultural Development Research Group (GHIDA), Avenida Pastrana Borrero, carrera 1, Neiva-Huila, Colombia.

⁴Universidad Cooperativa de Colombia, Department of Engineering, Industrial Engineering Program, GRIAUCC Research Group, Calle 11 No. 1 - 51, Neiva, Huila, Colombia.

*Address for correspondence: E-mail: danielr.delgado@campusucc.edu.co

Received: February 12, 2019

Accepted: July 2, 2019

SUMMARY

Solubility data of bioactive compound such as ethylparaben (EtP) are important for the scientific and community. Therefore, in present study, solubility, solution thermodynamics and solute-solvent interactions (at molecular level) of EtP in nine cosolvent mixtures (1-propanol (*n*-PrOH) (1) + methanol (MeOH) (2)) including pure solvent (methanol and 1-propanol) at three different temperatures, i.e. ($T = 283.2$ K, 298.2 K, and 313.2 K) and constant pressure ($p = 0.1$ MPa) were studied.

Experimental solubility of EtP (expressed in mole fraction) was observed highest in *n*-PrOH at 313.2 K, so, mole fraction solubility of EtP (x_3) increases when temperature arises and increases with *n*-PrOH proportion increasing. Ideal solubilities of EtP were estimated using their thermal parameters at three different temperatures. Ideal solubilities of EtP were observed similar to experimental solubilities of EtP at each temperature. With the help of ideal solubilities of EtP, activity coefficients were estimated. Based on estimated values of activity coefficients, highest interactions at molecular level were observed in rich-MeOH mixtures. Apparent thermodynamic analysis data showed endothermic and enthalpy-driven dissolution of EtP in each solvent and mixture studied. Solubility behavior was adequately correlated by means of the van't Hoff and Yalkowsky-Roseman models combined.

Key words: Ethylparaben, solubility, van't Hoff, Yalkowsky-Roseman, cosolvent.

RESUMEN

Determinación y correlación de la solubilidad del etilparabeno en disolventes puros y binarios y propiedades termodinámicas de solución

La solubilidad de compuestos bioactivos como el etilparabeno (EtP) es importante para la comunidad científica. Por lo tanto, en el presente estudio se reportan la solubilidad, termodinámica de solución e interacciones soluto-solvente (a nivel molecular) del EtP en nueve mezclas de cosolventes {1-propanol (*n*-PrOH) (1) + metanol (MeOH) (2)} incluyendo los solventes puros (metanol y 1-propanol) a tres temperaturas diferentes, ($T = 283,2$ K, $298,15$ K y $313,2$ K) y a presión constante ($p = 0,1$ MPa). La solubilidad experimental más alta del EtP (expresadas en fracción molar) se registró en *n*-PrOH a $313,15$ K, así, la solubilidad en fracción molar de EtP aumenta cuando la temperatura aumenta y la proporción de *n*-PrOH aumentan.

Las solubilidades ideales de EtP se estimaron utilizando los parámetros térmicos a tres temperaturas diferentes. Las solubilidades ideales de EtP son similares a las solubilidades experimentales de EtP a cada temperatura. A partir de las solubilidades ideales de EtP se estimaron los coeficientes de actividad y sobre la base de los valores estimados de los coeficientes de actividad, se define que las interacciones más altas a nivel molecular se registraron en mezclas ricas en MeOH. Los datos aparentes del análisis termodinámico mostraron un proceso endotérmico con conducción entálpica para el EtP cada uno de los solventes y mezclas de solventes estudiados. El comportamiento de solubilidad se correlacionó adecuadamente mediante los modelos de van't Hoff y Yalkowsky-Roseman combinados.

Palabras clave: Etilparabeno, solubilidad, van't Hoff, Yalkowsky-Roseman, cosolvente.

INTRODUCTION

Parabens, esters of para-hydroxybenzoic acid, have an alkyl group like methyl, ethyl, propyl, butyl, heptyl or benzoyl and are been utilized as preservatives in cosmetics, pharmaceutical products, food items for as they possess anti-microbial and anti-fungal properties [1]. Nowadays, parabens are considered dangerous, by its endocrine disruption potential, which includes modification of hormone synthesis and their metabolism [2]. Studies have shown that parabens have estrogen agonist action and they can also cause male infertility [3].

Ethylparaben (EtP, see figure 1, ethyl 4-hydroxybenzoate, $C_9H_{10}O_3$) is used in soap and detergents, eyeliner, perfumes, shampoos, tint, foundations, deodorants, pre-shaving lotions, moisturizers [4]. Parabens found in aqueous sources are mainly due to the discharges from wastewater treatment plants [2].

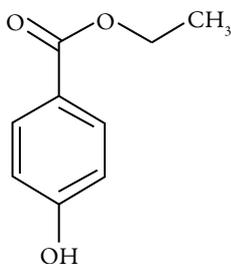


Figure 1. Molecular structure of ethylparaben.

In this context, solubility studies have become an important tool for the development of decontamination strategies. In addition, they also allow the development of more precise mathematical models, which lead to predict solubility and reduce the number of experimental tests, that entails reducing the environmental impact, due to a decrease in the volume of pollutant discharges to bodies of water [5, 6].

The other hands, the mathematical models are the easy and fast ways to estimate drugs solubility, and therefore, they also offer an important alternative in the pharmaceutical industry. Nevertheless, these models are optimized through the generation of experimental data, which allow for rational modifications [7-9].

The main goal of this paper is to evaluate the solution thermodynamic of EtP in {1-propanol + methanol} cosolvent mixtures, based on thermodynamic definitions. Thus, this work is similar to the ones presented previously in the literature for some drugs in cosolvent mixtures [10-14].

EXPERIMENTAL

Reagents

In this research, EtP (Sigma-Aldrich, USA; compound 3, purity at least 0.990 in mass fraction), MeOH (Merck A.R., Germany); the solvent component 2, purity at least 0.998 in mass fraction) *n*-PrOH (Merck A.R., Germany; the solvent component 1, purity at least 0.998 in mass fraction); EtOH (Merck A.R., Germany; solvent used for dilutions).

Preparation of solvent mixtures

All $\{n\text{-PrOH (1)} + \text{MeOH (2)}\}$ solvent mixtures were prepared by mass in quantities of 40.00 g, using an analytical balance with sensitivity ± 0.1 mg (RADWAG AS 220. R2, Poland). The mass fractions of $n\text{-PrOH (1)}$, w_1 , of the nine mixtures prepared varied by 0.10 from 0.10 to 0.90.

Solubility determinations

An excess amount of EtP was added to approximately 40.00 g of each binary $\{n\text{-PrOH (1)} + \text{MeOH (2)}\}$ solvent mixture or neat EtP, in stoppered dark glass flasks. The flasks were transferred to cooling thermostats (cryostats) (Medingen K-22/T100, Germany) maintained at 313.15 (± 0.05) K for at three days to reach the saturation equilibrium. After this time, the supernatant solutions were filtered at isothermal conditions (Millipore Corp. Swinnex[®]-13, USA) to ensure that they were free of particulate matter before sampling for analysis. Drug concentrations were determined after appropriate gravimetric dilution with ethanol by measuring the UV light absorbance at the wavelength of maximum absorbance, 268 nm (UV/VIS EMC-11-UV spectrophotometer, Germany), and interpolation from a previously constructed UV spectrophotometric gravimetric calibration curve following a validated method. All the solubility experiments were performed at least three times. Later, the thermostats temperature was adjusted at 308.15 K during two days allowing the respective EtP precipitation, finally the temperature led to 283.15 K.

RESULTS AND DISCUSSION

Equilibrium solubility of EtP in aqueous-cosolvent mixtures

The experiment results in $n\text{-PrOH}$, MeOH and the mixtures of $n\text{-PrOH}$ and MeOH are presented in table 1 and plotted in figure 2. The solubility value in pure solvents and the mixtures with a fixed composition increased with the rise of temperature. Moreover, in the two studied pure solvents, the solubility largest one was found in $n\text{-PrOH}$ and lowest in MeOH at the determined temperature. As can be seen, the solubility of EtP in the mixtures of $\{n\text{-PrOH (1)} + \text{MeOH (2)}\}$ increases to a maximum with the increasing the composition of cosolvent $n\text{-PrOH}$ up to pure $n\text{-PrOH}$. The results show that the solubility of EtP can be improved by cosolvents. Table 1 via footnotes c and d shows that our parabens solubility values in neat solvents are in good agreement with those reported in the literature. The different reported solubility values for parabens vary in some extent. This could be due to differences in analyzed polymorphic crystals, equilibration times, or the analytical techniques employed [15].

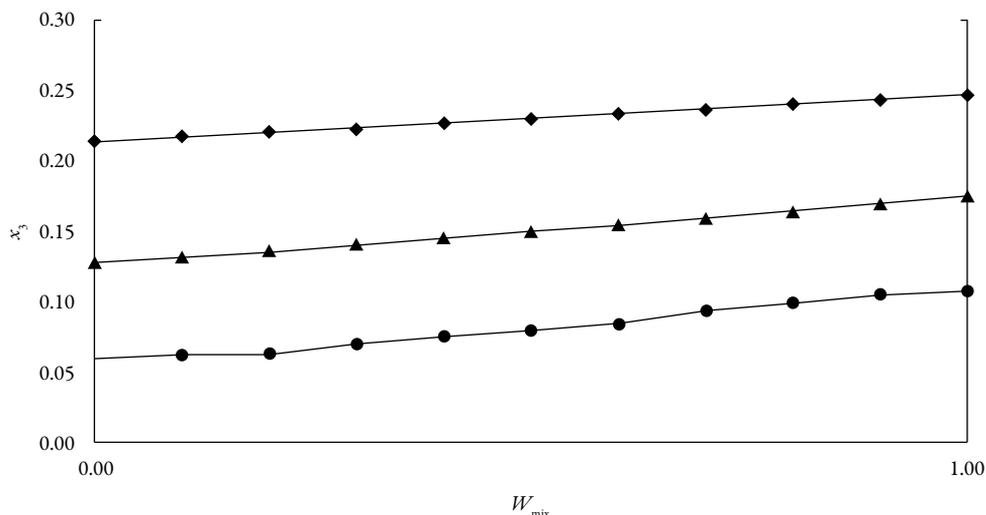


Figure 2. Experimental mole fraction solubility of EtP in $\{n\text{-PrOH (1) + MeOH (2)}\}$ mixtures at different temperatures; (●)=283.15 K; (▲)=298.15 K; (◆)=313.15).

Table 1. Experimental mole fraction solubility of EtP in $\{n\text{-PrOH (1) + MeOH (2)}\}$ mixtures at different temperatures.

w_1^a	283.15 K	298.15 K	313.15 K
0.00	0.0597±0.0012	0.1283±0.0019 ^b	0.2142±0.0021 ^b
0.10	0.0623±0.0016	0.132±0.004	0.2173±0.0012
0.20	0.06307±0.00016	0.1364±0.0018	0.22048±0.00033
0.30	0.0701±0.0011	0.1407±0.0032	0.2237±0.006
0.40	0.0754±0.0011	0.1452±0.0016	0.22690±0.00028
0.50	0.0800±0.0010	0.150±0.003	0.23018±0.00026
0.60	0.0849±0.0019	0.1544±0.0019	0.2335±0.007
0.70	0.0940±0.0009	0.1593±0.0021	0.237±0.004
0.80	0.0996±0.0012	0.164±0.004	0.240±0.005
0.90	0.1054±0.0023	0.1695±0.0021	0.244±0.006
1.00	0.1077±0.0013	0.1748±0.0021 ^c	0.247±0.006 ^c

^a w_1 is the mass fraction of n-PrOH in the cosolvent mixture free of solute.

^b Reported mole fraction solubility values in neat MeOH (2) at 298.15 K: $x_3=0.135$ [16]; $x_3=0.136$ [4] and 313.15 K: $x_3=0.208$ [16].

^c Reported mole fraction solubility values in neat n-PrOH (1) at a 298.15 K: $x_3=0.176$ and 313.15 K: $x_3=0.229$ [16].

Activity coefficients

Table 2 shows the EtP (3) activity coefficients γ_3 , calculated as the quotient x_{3-id}/x_3 from the respective solubility values presented in table 1 in all cases these values are quite approximate than 1 particularly in methanol-rich mixtures and low temperatures. From γ_3 values a rough estimate of solute-solvent intermolecular interactions can be made by considering the following expression [17]:

$$\gamma_3 = (e_{11} + e_{33} - 2e_{1,3})V_3\phi_1^2(RT)^{-1} \quad (1)$$

Where subscript 1 stands for the solvent mixture: {*n*-PrOH (1) + MeOH (2)}, e_{11} , e_{33} and e_{13} represent the solvent-solvent, solute-solute and solvent-solute interaction energies, respectively; V_3 is the molar volume of the super-cooled liquid solute, whereas, ϕ_1 is the volume fraction of the solvent. As commonly used, for relatively low x_3 values, $V_3\phi_1^2/RT$ may be considered as constant. Thus, γ_3 depends mainly on e_{11} , e_{33} and e_{13} [17]. The e_{11} and e_{13} terms are unfavorable for solubility and dissolution, whereas the e_{13} term favors the dissolution process. The contribution of the e_{33} term could be considered as constant in all the mixtures.

Table 2. EtP (3) activity coefficients (γ_3) in {*n*-PrOH (1) + MeOH (2)} cosolvent mixtures at several temperatures.

w_1^a	283.15 K	298.15 K	313.15 K
0.00	0.869	1.207	1.332
0.10	0.906	1.245	1.351
0.20	0.918	1.284	1.371
0.30	1.020	1.325	1.391
0.40	1.098	1.366	1.411
0.50	1.164	1.409	1.431
0.60	1.235	1.453	1.452
0.70	1.369	1.499	1.473
0.80	1.449	1.546	1.494
0.90	1.535	1.595	1.516
1.00	1.567	1.645	1.538

^a w_1 is the mass fraction of *n*-PrOH in the cosolvent mixture free of solute.

This is a particularly interesting case, the values of γ_3 , are very approximate to the unit. Therefore, solute-solvent interactions favor the process of solubility in all cases. In general, the activity coefficients diminish as the temperature rises, and therefore, the solution processes become “more ideal”.

Apparent thermodynamic quantities of dissolution

From solubility data, the thermodynamic functions are calculated solution. So, the standard molar enthalpy changes of solution, $\Delta_{\text{soln}}H^\circ$ is obtained from the slope of a $\ln x_3$ vs. $1/T-1/T_{\text{hm}}$ plot. Over the limited temperature interval (283.15 to 313.15 K) the heat capacity change of solution may be assumed to be constant, hence $\Delta_{\text{soln}}H^\circ$ should be valid for the mean harmonic temperature, $T_{\text{hm}} = 297.6$ K [17-19]:

$$\Delta_{\text{soln}}H^\circ = -R \left(\frac{\partial \ln x_3}{\partial \left(\frac{1}{T} - \frac{1}{T_{\text{hm}}} \right)} \right)_p \quad (2)$$

The apparent standard Gibbs energy change for the solution process ($\Delta_{\text{soln}}G^\circ$) considering the approach proposed by Krug *et al.*, is calculated at 297.6 K by means of [17, 18]:

$$\Delta_{\text{soln}}G^\circ = -RT \times \text{Intercept} \quad (3)$$

The standard molar entropy changes for the solution process, $\Delta_{\text{soln}}S^\circ$, at the mean harmonic temperature, $T_{\text{hm}} = 297.6$ K is then

$$\Delta_{\text{soln}}S^\circ = \frac{\Delta_{\text{soln}}H^\circ - \Delta_{\text{soln}}G^\circ}{T_{\text{hm}}} \quad (4)$$

Table 3 presents the standard molar thermodynamic functions for dissolution of EtP (3) in all the $\{n\text{-PrOH (1)} + \text{MeOH (2)}\}$ solvent mixtures.

The standard Gibbs free energy of solution is positive in all cases as is the enthalpy of solution; therefore the process is always endothermic [20]. In figure 3 show change of enthalpy versus the mole fraction of *n*-PrOH. In this case, it is not observed, the typical behavior of aqueous mixtures, where the enthalpy, initially increases, and then decreases [21, 22]. So, from the pure MeOH up to the pure *n*-PrOH the enthalpy of solution tends to decrease that is responsible for increasing the solubility.

Table 3. Apparent thermodynamic functions relative to solution process of EtP in {*n*-PrOH (1) + MeOH (2)} cosolvent mixtures at 297.15 K.

w_1^a	$\Delta_{\text{soln}}G^\circ$ (kJ mol ⁻¹)	$\Delta_{\text{soln}}H^\circ$ (kJ mol ⁻¹)	$\Delta_{\text{soln}}S^\circ$ (J mol ⁻¹ K ⁻¹)	$T\Delta_{\text{soln}}S^\circ$ (kJ mol ⁻¹)	ζ_H	ζ_{TS}
0.00	5.29±0.11	31.5±2.7	88±8	26.2±2.3	0.546	0.454
0.10	5.22±0.11	30.8±2.8	86±8	25.6±2.4	0.546	0.454
0.20	5.17±0.13	30.8±3.2	86±9	25.7±2.8	0.546	0.454
0.30	5.05±0.10	28.6±2.5	79±7	23.5±2.1	0.548	0.452
0.40	4.95±0.09	27.1±2.2	75±6	22.2±1.8	0.550	0.450
0.50	4.86±0.08	26.0±2.0	71±6	21.2±1.7	0.551	0.449
0.60	4.78±0.08	24.9±1.9	68±5	20.2±1.6	0.553	0.447
0.70	4.65±0.05	22.7±1.2	61.7±3.1	18.1±1.0	0.557	0.443
0.80	4.57±0.04	21.7±1.1	57.5±2.9	17.1±0.9	0.559	0.441
0.90	4.48±0.04	20.6±1.0	54.2±2.6	16.1±0.8	0.561	0.439
1.00	4.43±0.06	20.5±1.4	54±4	16.0±1.1	0.561	0.439
Ideal	5.570±0.006	20.87±0.15	51.4±0.4	15.3±0.1	0.577	0.423

^a w_1 is the mass fraction of *n*-PrOH in the cosolvent mixture free of solute.

The entropy of solution is positive in all solvent mixtures and neat solvent, indicating the entropy as driving the solution process. The $\Delta_{\text{soln}}S^\circ$ values decrease nonlinearly from pure MeOH up to *n*-PrOH where the lower entropic value is obtained.

The relative contributions by enthalpy (ζ_H) and entropy (ζ_{TS}) toward the solution processes are given by equations (5) and (6) [23]:

$$\zeta_H = \frac{|\Delta_{\text{soln}}H^\circ|}{|\Delta_{\text{soln}}H^\circ| + |T\Delta_{\text{soln}}S^\circ|} \quad (5)$$

$$\zeta_{TS} = \frac{|\Delta_{\text{soln}}S^\circ|}{|\Delta_{\text{soln}}H^\circ| + |T\Delta_{\text{soln}}S^\circ|} \quad (6)$$

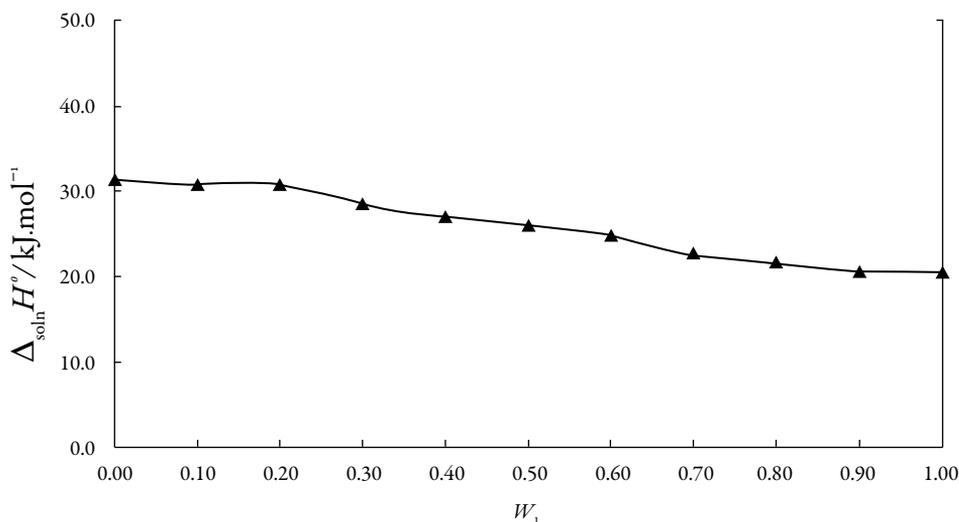


Figure 3. Enthalpy of solution of naproxen in of EtP in $\{n\text{-PrOH (1)} + \text{MeOH (2)}\}$ cosolvent mixtures at 297.15 K.

The main contributor to the (positive) standard molar Gibbs energy of solution of EtP, in all cases, is the (positive) enthalpy ($\zeta_H > 0.546$).

Enthalpy-Entropy Compensation of EtP

There are several reports in the literature that have demonstrated enthalpy-entropy compensation effects for the solubility of drugs in aqueous cosolvent mixtures. This analysis has been used in order to identify the mechanism of the cosolvent action. Weighted graphs of $\Delta_{\text{soln}}H^\circ$ as a function of $\Delta_{\text{soln}}G^\circ$ at the mean temperature permit such an analysis [24, 25].

Figure 4 shows that EtP (3) in the $\{n\text{-PrOH (1)} + \text{MeOH (2)}\}$ solvent system presents a non-linear $\Delta_{\text{soln}}H^\circ$ vs. $\Delta_{\text{soln}}G^\circ$ curve with a variable negative slope in the interval from $w_1=0.10$ up to $w_1 = 0.20$. In all cases, a variable positive slope is obtained with exception of mixtures with 0.1 and 0.2, a trend that is not common in these systems. Accordingly, the driving mechanism for solubility is the enthalpy, probably due to better solvation of the drug by $n\text{-PrOH}$ molecules.

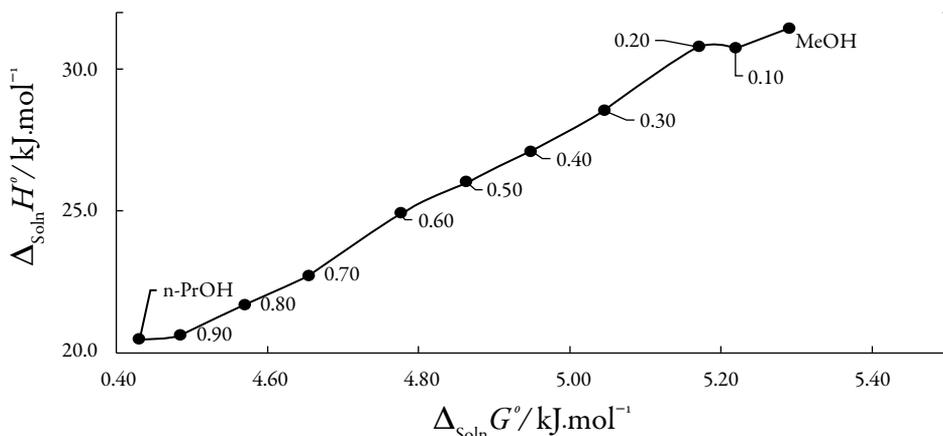


Figure 4. $\Delta_{\text{soln}}H^\circ$ vs. $\Delta_{\text{soln}}G^\circ$ enthalpy-entropy compensation plot for solubility of EtP in {*n*-PrOH (1) + MeOH (2)} cosolvent mixtures at 297.15 K.

Computational validation

The x values of EtP in the {*n*-PrOH (1) + MeOH (2)} solvent mixtures were fitted/correlated using two combined computational models namely van't Hoff and Yalkowsky-Roseman. Thus, from four data can determine a high quantity of solubility values, between temperatures and compositions extremes. The van't Hoff model (VH) solubilities in various solvent mixtures including neat solvents were determined with the help of Eq. 7 [26, 27]:

$$\ln x_{3,i} = A + \frac{B}{T} \quad (7)$$

Here, the terms A and B are the coefficients of model.

The logarithmic solubilities of Yalkowsky-Roseman (YR) model for a solute in the different solvent mixtures including neat solvents were determined with the help of Eq. 8 [28-33]:

$$\ln x_{3,1+2} = w_1 \ln x_{3,1} + w_2 \ln x_{3,2} \quad (8)$$

Here, $x_{3,1}$ and $x_{3,2}$ are the mole fraction solubility of the solute in the mono-solvents 1 and 2; w_1 and w_2 denote the mass fractions of pure-solvents 1 and 2 in the mixture free of solute.

Combining the two models would have Eq. 9:

$$\ln x_{3,1+2} = w_1 \left(A_1 + \frac{B_1}{T} \right) + w_2 \left(A_2 + \frac{B_2}{T} \right) \quad (9)$$

This combination is interesting, because the VH model predicts solubility by varying the temperature but with a constant cosolvent composition, and the YR model, allows to calculate the solubility in a range of cosolvent composition but in an isothermal manner. The combination develops a model, which allows varying both the cosolvent composition and the temperature. The mean relative deviation (MRD) is used as an error criterion [34]:

$$MRD = \frac{100}{N} \sum \left(\left| \frac{x_3^{\text{exp}} - x_3^{\text{cal}}}{x_3^{\text{exp}}} \right| \right) \quad (10)$$

Where, N is the number of data in each set, and x_3^{exp} and x_3^{cal} are experimental and calculated solubility values.

The resulted equation for solubility prediction of EtP at different temperatures and composition (cosolvent mixtures), is as follow:

$$\ln x_{3,1+2} = w_1 \left(6.5 \pm 0.3 - \frac{2461 + 105}{T} \right) + w_2 \left(10.6 \pm 0.5 - \frac{3785 \pm 174}{T} \right) \quad (11)$$

Table 4. Calculated molar solubility of EtP in {*n*-PrOH (1) + MeOH (2)} mixtures at different temperatures.

w_1^a	283.15 K	RD ^b	298.15 K	RD ^b	313.15 K	RD ^b
0.00	0.061	3.01	0.120	6.05	0.221	3.33
0.10	0.065	4.60	0.125	5.76	0.224	3.16
0.20	0.069	9.39	0.129	5.47	0.227	3.00
0.30	0.073	4.23	0.133	5.18	0.230	2.83
0.40	0.077	2.65	0.138	4.89	0.233	2.67
0.50	0.082	2.51	0.143	4.60	0.236	2.50
0.60	0.087	2.35	0.148	4.31	0.239	2.34
0.70	0.092	2.17	0.153	4.01	0.242	2.18
0.80	0.097	2.12	0.158	3.72	0.245	2.01
0.90	0.103	2.10	0.164	3.43	0.248	1.85
1.00	0.109	1.52	0.169	3.13	0.251	1.68
%MRD	3.48					

^a w_1 is the mass fraction of *n*-PrOH in the cosolvent mixture free of solute.

^bRelative deviation $RD = \left| \frac{x_3^{\text{exp}} - x_3^{\text{cal}}}{x_3^{\text{exp}}} \right|$

List of extracted data sets, their related x values calculated by Eq. 11, and produced MRD values are tabulated in table 4. For total 33 data points the overall MRD value is 3.48%. The prediction error is within an acceptable range, where 30% error is accepted for correlating the solubility data in the pharmaceutical area [34-36].

The main advantage of the proposed model is that it does not require any experimental solubility data in mixed solvents.

Just four experimental solubility data points in mono-solvents and desired temperature. It almost provides good results, which might show its applicability in solubility prediction (figure 5). These characteristics make it a suitable model for solubility prediction of EtP in $\{n\text{-PrOH (1)} + \text{MeOH (2)}\}$ mixture from 283.15 K up to 313.15 K and any solvent mixture.

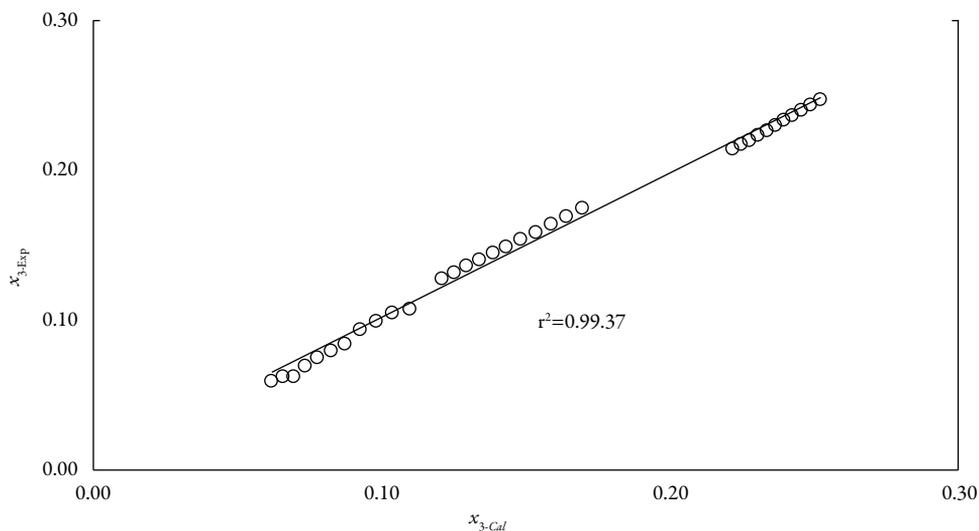


Figure 5. Experimental solubility data versus predicted solubility data for 33 studied solubility data points of EtP in $\{n\text{-PrOH (1)} + \text{MeOH (2)}\}$ mixtures.

CONCLUSIONS

The solubility of EtP in the investigated mixture solvents increased with the temperature increasing, these results indicate that the dissolution process is endothermic; therefore, the obtained thermodynamic functions are helpful to understand the dissolution process of EtP in the different organic solvents. Improving solubility prediction methods or making them easy to use is highly demanded in the pharmaceutical industries. In this work, we have showed the utility of the combined model van't Hoff and

Yalkowsky-Roseman might be helpful in solubility prediction of EtP with acceptable error in {*n*-PrOH (1) + MeOH (2)} mixtures.

ACKNOWLEDGEMENTS

We thank the National Directorate of Research and National Committee for Research Development of the Universidad Cooperativa de Colombia, for the financial support of the project *Estudio termodinámico de la solubilidad de algunas sulfonamidas en mezclas disolventes ciclohexano + etanol a diferentes temperaturas*, code: INV1863. Further, we thank the Universidad Cooperativa de Colombia, Sede Neiva for facilitating the laboratories and equipment used.

DISCLOSURE STATEMENT

No potential conflict of interest was reported by the authors.

REFERENCES

1. H.P. Kohli, S. Gupta, M. Chakraborty, Extraction of ethylparaben by emulsion liquid membrane: Statistical analysis of operating parameters, *Colloids Surf. A.*, **539**, 371-381 (2018).
2. D. Błędzka, J. Gromadzińska, W. Wąsowicz, Parabens from environmental studies to human health, *Environ. Int.*, **67**, 27-42 (2014).
3. Y.P. Chin, S. Mohamad, M.R.B. Abas, Removal of parabens from aqueous solution using β -cyclodextrin cross-linked polymer, *Int. J. Mol. Sci.*, **11**, 3459-3471 (2010).
4. Z.J. Cárdenas, D.M. Jiménez, D.R. Delgado, O.A. Almanza, A. Jouyban, F. Martínez, W.E. Acree Jr, Solubility and preferential solvation of some *n*-alkyl-parabens in methanol + water mixtures at 298.15 K, *J. Chem. Thermodyn.*, **108**, 26-37 (2017).
5. A.C. Gaviria-Castillo, J.D. Artunduaga-Tole, J.D. Rodríguez-Rubiano, J.A. Zuñiga-Andrade, D.R. Delgado, A. Jouyban, F. Martínez, Solution thermodynamics and preferential solvation of triclocarban in {1, 4-dioxane (1)+ water (2)} mixtures at 298.15 K, *Phys. Chem. Liq.*, **57**, 55-66 (2019).

6. D.R. Delgado, E.M. Mogollon-Waltero, C.P. Ortiz, M.Á. Peña, O.A. Almanza, F. Martinez, A. Jouyban, Enthalpy-entropy compensation analysis of the triclocarban dissolution process in some {1, 4-dioxane (1)+ water (2)} mixtures, *J. Mol. Liq.*, **271**, 522-529 (2018).
7. M. Barzegar-Jalali, E. Rahimpour, F. Martinez, A. Jouyban, Generally trained models to predict drug solubility in methanol + water mixtures, *J. Mol. Liq.*, **264**, 631-644 (2018).
8. M.A. Ruidiaz, D.R. Delgado, C.P. Mora, A. Yurquina, F. Martínez, Estimation of the indomethacin solubility in ethanol+ water mixtures by the extended Hildebrand solubility approach, *Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm.*, **39**(1), 79-95 (2010).
9. R.G. Sotomayor, A.R. Holguín, D.M. Cristancho, D.R. Delgado, F. Martínez, Extended Hildebrand Solubility Approach applied to piroxicam in ethanol+ water mixtures, *J. Mol. Liq.*, **180**, 34-38 (2013).
10. D.R. Delgado, E.F. Vargas, F. Martínez, Thermodynamic study of the solubility of procaine HCl in some ethanol+ water cosolvent mixtures, *J. Chem. Eng. Data*, **55**, 2900-2904 (2010).
11. D.M. Jiménez, Z.J. Cardenas, D.R. Delgado, M.Á. Peña, F. Martínez, Solubility temperature dependence and preferential solvation of sulfadiazine in 1, 4-dioxane+ water cosolvent mixtures, *Fluid Phase Equilib.*, **397**, 26-36 (2015).
12. D.R. Delgado, F. Martínez, Solubility and preferential solvation of sulfadiazine in methanol+ water mixtures at several temperatures, *Fluid Phase Equilib.*, **379**, 128-138 (2015).
13. D.R. Delgado, M.A. Peña, F. Martínez, Preferential solvation of some sulfonamides in propylene glycol + water solvent mixtures according to the IKBI and QLQC methods, *J. Solution Chem.*, **43**, 360-374 (2014).
14. D.R. Delgado, M.Á. Peña, F. Martínez, Preferential solvation of acetaminophen in ethanol+ water solvent mixtures according to the inverse Kirkwood-Buff integrals method, *Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm.*, **42**, 298-314 (2013).
15. A. Jouyban, *Handbook of Solubility Data for Pharmaceuticals*, CRC Press, Boca Raton, FL (2010).
16. S.A. Kenneth, J.W. Mauger, H. Petersen, Jr, A.N. Paruta, Solubility profiles and thermodynamics of parabens in aliphatic alcohols, *J. Pharm. Sci.*, **66**, 42-48 (1977).

17. R.R. Krug, W.G. Hunter, R.A. Grieger, Enthalpy-entropy compensation. 1. Some fundamental statistical problems associated with the analysis of van't Hoff and Arrhenius data, *J. Phys. Chem.*, **80**, 2335-2341 (1976).
18. R.R. Krug, W.G. Hunter, R.A. Grieger, Enthalpy-entropy compensation. 2. Separation of the chemical from the statistical effect, *J. Phys. Chem.*, **80**, 2341-2351 (1976).
19. D.R. Delgado, O.A. Almanza, F. Martínez, M.A. Peña, A. Jouyban, W.E. Acree Jr., Solution thermodynamics and preferential solvation of sulfamethazine in (methanol+ water) mixtures, *J. Chem. Thermodyn.*, **97**, 264-276 (2016).
20. E.A. Cantillo, D.R. Delgado, F. Martinez, Solution thermodynamics of indomethacin in ethanol+ propylene glycol mixtures, *J. Mol. Liq.*, **181**, 62-67 (2013).
21. D.M. Jiménez, Z.J. Cárdenas, D.R. Delgado, A. Jouyban, F. Martínez, Solubility and solution thermodynamics of meloxicam in 1, 4-dioxane and water mixtures, *Ind. Eng. Chem. Res.*, **53**(42), 16550-16558 (2014).
22. D.R. Delgado, M.A. Ruidiaz, S.M. Gómez, M. Gantiva, F. Martínez, Thermodynamic study of the solubility of sodium naproxen in some ethanol+ water mixtures, *Quím. Nova*, **33**(9), 1923-1927 (2010).
23. G.L. Perlovich, S.V. Kurkov, A.N. Kinchin, A. Bauer-Brandl, Thermodynamics of solutions III: Comparison of the solvation of (+)-naproxen with other NSAIDs, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **57**, 411-420 (2004).
24. P. Bustamante, S. Romero, M.A. Peña, M. Escalera, A. Reillo, Nonlinear enthalpy-entropy compensation for the solubility of drugs in solvent mixtures: Paracetamol, acetanilide and nalidixic acid in dioxane-water, *J. Pharm. Sci.*, **87**, 1590-1596 (1998).
25. D.R. Delgado, A. Jouyban, F. Martínez, Solubility and preferential solvation of meloxicam in methanol+ water mixtures at 298.15 K, *J. Mol. Liq.*, **197**, 368-373 (2014).
26. A. Fathi-Azarbayjani, M. Abbasi, J. Vaez-Gharamaleki, A. Jouyban, Measurement and correlation of deferiprone solubility: Investigation of solubility parameter and application of van't Hoff equation and Jouyban-Acree model, *J. Mol. Liq.*, **215**, 339-344 (2016).
27. E. Mohammadian, E. Rahimpour, F. Martinez, A. Jouyban, Budesonide solubility in polyethylene glycol 400 + water at different temperatures: Experimental measurement and mathematical modelling, *J. Mol. Liq.*, **274**, 418-425 (2019).

28. M.A. Ruidiaz, D.R. Delgado, F. Martínez, Performance of the Jouyban-Acree and Yalkowsky-Roseman models for estimating the solubility of indomethacin in ethanol + water mixtures, *Rev. Acad. Colomb. Cienc. Exact. Fis. Nat.*, **35**, 329-336 (2011).
29. S.H. Yalkowsky, T.J. Roseman, Solubilization of drugs by cosolvents. In *Techniques of Solubilization of Drugs*, edited by S.H. Yalkowsky, Marcel Dekker, Inc., New York, 1981, pp. 91-134.
30. S.H. Yalkowsky, S.C. Valvani, Solubility and partitioning I: Solubility of non-electrolytes in water, *J. Pharm. Sci.*, **69**, 912-922 (1980).
31. E.A. Ahumada, D.R. Delgado, F. Martínez, Solubility of acetaminophen in polyethylene glycol400+ water mixtures according to the extended Hildebrand solubility approach, *Rev. Colomb. Quím.* **41**(3), 433-477 (2012).
32. M.A. Ruidiaz, D.R. Delgado, F. Martínez, Correlating the solubility of indomethacin in 1, 4-dioxane+ water mixtures by means of the Jouyban-Acree model, *Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm.*, **39** (2), 211-226 (2010).
33. S.H. Yalkowsky, *Solubility and Solubilization in Aqueous Media*, American Chemical Society and Oxford University Press, New York, 1999, pp. 180-235.
34. A. Beerbower, P.L. Wu, A. Martin, Expanded solubility parameter approach 1. Naphthalene and benzoic acid in individual solvents, *J. Pharm. Sci.*, **73**, 179-188 (1984).
35. M.A.A. Fakhree, D.R. Delgado, F. Martínez, A. Jouyban, The importance of dielectric constant for drug solubility prediction in binary solvent mixtures: electrolytes and zwitterions in water+ ethanol, *AAPS PharmSciTech.*, **11**(4), 1726-1729 (2010).
36. A. Reillo, M. Cordoba, B. Escalera, E. Selles, M. Cordoba Jr., Prediction of sulfamethiazole solubility in dioxane-water mixtures, *Pharmazie*, **50**, 472-475 (1995).

HOW TO CITE THIS ARTICLE

A.M. Romero-Nieto, N.E. Cerquera, D.R. Delgado, Measurement and correlation of solubility of ethylparaben in pure and binary solvents and thermodynamic properties of solution, *Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm.*, **48**(2), 332-347 (2019).

Caracterización de las conductas de consumo de medicamentos en estudiantes universitarios de Costa Rica

Daniel Sebastián Ríos Mateus*, Karolina Monge Arce, Sofía Chavarría Arrieta, Ramsés Alfaro Mora**

Escuela de Farmacia, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Latina de Costa Rica, 100 metros norte y 25 este de Muñoz y Nanne, San Pedro de Montes de Oca, Costa Rica.

Correo electrónico: *rmsebastian06@gmail.com, **ramses.alfaro@ulatina.net

Recibido para evaluación: 7 de septiembre de 2018

Aceptado para publicación: 17 de junio de 2019

RESUMEN

Se realizó un estudio transversal, descriptivo, unicéntrico y de tipo encuesta para determinar las características del consumo de medicamentos en estudiantes universitarios. Fueron interrogados 305 estudiantes de un centro Universitario de San Pedro en Montes de Oca, San José, Costa Rica. Según los datos obtenidos, los estudiantes invierten principalmente en la compra de medicamentos cuando se enferman o se sienten mal (84,7%) y como una segunda razón (16,3%) para mejorar su concentración y aumentar su energía.

El sexo influye en la actividad de compra de fármacos, debido a la mayor predisposición del consumo de medicamentos por parte de las mujeres que de los hombres, siendo el precio el principal factor que influye en su compra.

Palabras clave: Consumo de medicamentos, estudiantes, inversión, predisposición.

SUMMARY

Characterization of drug consumption behaviors in university students of Costa Rica

A cross-sectional, descriptive, unicentric and survey-type study was conducted in order to determine the characteristics of drug consumption in university students. 305 students, from the San Pedro University Center in Montes de Oca, San José, Costa Rica, were questioned. According to the data obtained, students invest mainly in the purchase of medicines when they get sick or feel bad (84.7%) and as a second reason (16.3%) to improve their concentration and increase energy.

Sex influences this activity, due to the greater predisposition of drug use by women than in men, being the price the main factor that influences their purchase.

Key words: Drug consumption, students, investment, predisposition.

INTRODUCCIÓN

El acceso a los medicamentos es uno de los seis elementos clave para el funcionamiento de los sistemas de salud. Estos pueden ser obtenidos por las personas de diferentes maneras: bajo el uso de receta médica en servicios públicos o privados, o también existe una práctica controversial, el autocuidado. Esta es la práctica o la acción que las personas realizan por sí mismas para tener y mantener la salud, lo que implica prácticas para evitar, protegerse o tratar las enfermedades. La automedicación se considera un componente del autocuidado [1].

Un sector importante de la población, busca estilos de vida más sanos por lo que se inclina por la medicina natural, la cual incluye productos herbarios frescos o secos e incluso, parcialmente procesados, ingeridos como infusiones vegetales, cápsulas o en soluciones para uso oral. Este tipo de medicamento, el cual se puede conseguir en tiendas macrobióticas, es culturalmente aceptado, menos costoso y más accesible por no requerir de una receta médica, como ocurre con los medicamentos alopáticos [2].

Según la OMS, “la automedicación implica el uso de medicamentos por parte del consumidor para tratar trastornos o síntomas autodiagnosticados, o el uso intermitente o continuado de medicamentos recetados por un médico para enfermedades o síntomas crónicos o recurrentes” [3]. Factores económicos, políticos y culturales han desencadenado un continuo aumento de la automedicación en todo el mundo y esta práctica se está convirtiendo en un importante problema de salud pública [4].

En algunos sectores se cree que la automedicación responsable puede ser económica, salvar vidas en casos de algunas patologías agudas y ahorrar el tiempo que se pasa esperando a ver a un médico [5]. Sin embargo, la automedicación inadecuada puede provocar graves riesgos para la salud, como reacciones adversas a los medicamentos, dependencia de los medicamentos y aumento de la resistencia de los patógenos [6].

Los adultos jóvenes están muy influenciados por los medios de comunicación e Internet, los cuales promueven el comportamiento de automedicación [7]. El aumento en la publicidad de productos farmacéuticos aumenta la preocupación por el autodiagnóstico incorrecto, la interacción de los medicamentos y el uso de medicamentos distintos a la indicación original [8]. El estudio de la automedicación en poblaciones con un alto acceso a la información como lo es la población universitaria permite ver la realidad de este fenómeno en el contexto de Costa Rica.

Este estudio tuvo como objetivo caracterizar las conductas del consumo de medicamentos en estudiantes universitarios de Costa Rica.

METODOLOGÍA

Se llevó a cabo un estudio transversal, descriptivo y unicéntrico en estudiantes universitarios de un centro educativo privado, ubicado en San Pedro de Montes de Oca, San José, Costa Rica, donde estudian jóvenes de diferentes partes del país y de distintas carreras. La muestra se seleccionó al azar. Los participantes fueron todos aquellos estudiantes que de forma voluntaria accedieron a realizar la encuesta y que se encontraban en el centro universitario en los horarios de 8:00 a.m.-12:00 m, 1:00 p.m.-5:00 p.m. y 6:00 p.m.-8:00 p.m.; la selección de encuestados se realizó en diferentes sitios del centro educativo.

El cálculo de la muestra se realizó utilizando una prevalencia estimada del 73% sobre el consumo de medicamentos por parte de estudiantes universitarios con un nivel de confianza del 95% y un margen de error de 5,00%, en una población de 8000 individuos, con lo que arrojó un cálculo de muestra de 303 individuos [9, 10, 11]. Se realizaron 315 encuestas asumiendo una pérdida del 4%.

Se utilizó un cuestionario anónimo con preguntas cerradas y de estimación, de tipo elección múltiple. Este estuvo conformado por 10 ítems en los que se buscó recolectar información referente a la facultad a la que pertenecía el (la) estudiante, así como el establecimiento donde el entrevistado prefiere realizar la compra de los medicamentos/productos, razones de la escogencia de dicho establecimiento, frecuencia de la compra, y gasto económico aproximado mensual en colones, que para efectos del estudio se convirtió posteriormente a dólares, a un tipo de cambio de 578 colones por dólar.

Posteriormente, se realizó el análisis estadístico descriptivo, utilizando el programa IBM SPSS Statistics versión 22.

RESULTADOS

Se realizaron 315 encuestas de las cuales se analizaron 305, ya que 10 de los encuestados no la diligenciaron en su totalidad. La media de edad de los sujetos incluidos en el estudio fue de 22 años con una desviación estándar de 3,84 años. En la tabla 1 se muestran los descriptores de la población estudiantil encuestada.

Tabla 1. Características de la población estudiantil.

Variable	Número de encuestados	Porcentaje
Sexo		
Femenino	176	57,71%
Masculino	129	42,29%
Total	305	100%
Facultad		
Ciencias de la Salud	175	57,4%
Ingeniería y Arquitectura	59	19,3%
Tecnología de la Información y Comunicación	29	9,5%
Ciencias Sociales	26	8,5%
Ciencias Empresariales y Hospitalidad	16	5,2%
Total	305	100%

De los 305 encuestados, 215 (70,5%) afirmaron consumir o haber consumido medicamentos y productos terapéuticos. 74 (52,48%) de los 129 hombres que se encuestaron consumen o consumieron alguna vez medicamentos, mientras que, 141 (80,11%) de las 176 mujeres encuestadas afirmaron consumir o haberlos consumido.

Se analizó el motivo de consumo de medicamentos y productos terapéuticos, los cuales se observan en la tabla 2, siendo la opción “solo en ocasiones en que se enferma y se siente mal” la que representa el mayor porcentaje de los casos (84,7%).

De los encuestados, 208 estudiantes (97,7% de casos) compran los productos en farmacias, 44 personas (20,7% de los casos) señalaron que además de adquirirlos en farmacias, también lo hacían en macrobióticas. No se obtuvo ningún dato en el que un estudiante acudiera exclusivamente a una macrobiótica. “Efectividad y seguridad del tratamiento” (54,5%) fue el principal motivo por el cual la población encuestada escogió el establecimiento para la compra de sus productos, seguido por “cercanía y fácil acceso al establecimiento” (51,2%), posteriormente por “el precio de los medicamentos” (24,6%) y, finalmente, “por recomendación” (12,8%).

La opción que representaba el menor rango de gasto económico mensual (\$1,73-\$8,67) fue la de mayor escogencia (41%) entre las personas que afirmaron consumir o haber consumido medicamentos, como se observa en la figura 1. Como dato adicional un 44,9% de las personas que consumen medicamentos consideran que su precio es razonable, un 18,4% considera que es caro, 3,9% que es muy caro y solo un 3% considera que el precio es barato.

Tabla 2. Motivo de consumo de medicamentos o productos terapéuticos.

Motivo de consumo	Número	Porcentaje
Solo en ocasiones en que se enferma y se siente mal	182	64,1%
Para aumentar la energía o mejorar la concentración	35	12,3%
Para aportar nutrientes a la dieta como complementos y suplementos vitamínicos	34	12
Padecimiento de una enfermedad crónica	33	11,6%
Total	284	100%

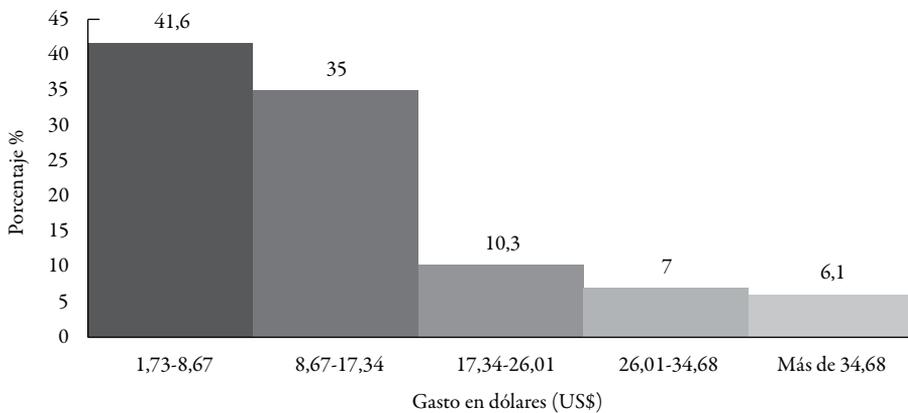


Figura 1. Gasto económico mensual por parte de la población universitaria.

DISCUSIÓN

Las personas no solo compran medicamentos para curar una determinada patología, también lo hacen porque creen que estos son necesarios para permanecer sanos [11]. De igual forma buscan incrementar sus capacidades cognitivas y así mejorar su rendimiento, por eso acuden a otros productos o suplementos. En Costa Rica se desconocen los motivos por los cuales los estudiantes universitarios compran medicamentos y productos terapéuticos, por ello, nuestro interés en estudiar sus razones de compra, así como el tipo de establecimiento donde lo hacen.

La media de edad de las personas encuestadas fue de 22 años, lo cual los ubica en la generación Y [12, 13]. Esta generación se clasifica como “consumidores verdes”. Según

Elkington y Hailes (Citados por Peñalosa Otero., *et al.* [14]), el consumidor verde es aquel que evita:

Productos que ponen en riesgo la salud del consumidor o de otro; causan daño significativo al medioambiente durante la manufactura, su uso o desperdicio; consumen una cantidad desproporcionada de energía; causan un desperdicio innecesario; usan materiales derivados de especies o ambientes amenazados; así como aquellos que implican un maltrato innecesario de animales o que de manera adversa afectan a otros países [14].

Según los resultados obtenidos, la población estudiantil encuestada no se comporta de esta manera, ya que según el concepto de “consumo verde” se esperaba que hubiera un consumo considerablemente mayor de productos provenientes de macrobióticas, y en este caso no es así.

Según el análisis de los resultados, comparando hombres y mujeres, se notó una diferencia considerable en el consumo de medicamentos. Un 80,11% de las mujeres afirmaron haber consumido medicamentos, contra un 52,48% reportado por los hombres. Esta situación también es reportada por otros autores [15, 16]. Según estudios epidemiológicos, generalmente, las mujeres presentan sintomatologías más amplias en comparación con los hombres. También se les recetan el doble de medicamentos psicotrópicos que los hombres, debido a una mayor frecuencia de enfermedades psíquicas sin que existan males orgánicos específicos [17].

También se encontró que la mayor parte de los estudiantes del centro universitario acuden a la compra de medicamentos cuando se enferman o se sienten mal. El segundo motivo de compra fue que los estudiantes buscan mejorar su concentración y aumentar su energía, lo cual es esperado, debido a las exigencias de un centro universitario.

La población estudiantil, casi en su totalidad, compra sus medicamentos y productos en farmacias, y el motivo principal por el que escogen dicho establecimiento es por la efectividad y seguridad del tratamiento que compran. Esto nos indica que puede haber cierta desconfianza por adquirir productos en macrobióticas, lo cual puede deberse a la falta de regulación, creencia de la posible presencia de adulterantes y falta de calidad, entre otras razones.

El precio de los medicamentos es un factor importante que influye en su compra. En los países en desarrollo, el gasto en medicamentos puede alcanzar el 30-40% del gasto sanitario. Gran parte de ese gasto corresponde a compras individuales de medicamentos para la automedicación, y rara vez por prescripción médica [11]. Al realizar un análisis de los datos obtenidos se observa que cerca de la mitad de los estudiantes que

consumen medicamentos y productos terapéuticos gastan el mínimo monto mensual para su adquisición (\$1,73-\$8,67), mientras que sólo un 6,1% afirma gastar más de \$34,68. Esto podría implicar que los estudiantes buscan opciones económicas o no suelen padecer de enfermedades que demanden la compra de medicamentos costosos.

También es probable que los estudiantes busquen productos OTC ya que, según un análisis publicado en 2005, se observó que el precio promedio al detalle, de un medicamento OTC en Estados Unidos era de 7 dólares, por el contrario, el precio promedio de un medicamento con receta y de marca era de 96 dólares, y el precio de un medicamento con receta tipo genérico era de 28 dólares. Entonces, cuando los consumidores optan por un medicamento OTC ahorran tanto en el medicamento, como en el valor del pago de la consulta médica [18].

CONCLUSIONES

Este estudio posibilitó conocer las razones por las cuales los estudiantes de este centro universitario de San Pedro en Montes de Oca, San José, Costa Rica compran medicamentos o cualquier tipo de producto terapéutico. La principal razón de compra fue para curar una enfermedad o sensación de malestar. De otro lado, la investigación permitió establecer que el sexo influye en su compra, según los datos aportados por el grupo de estudio, las mujeres afirmaron consumir o haber consumido medicamentos y productos terapéuticos en una proporción considerablemente mayor a los hombres.

También se concluyó que los estudiantes prefieren adquirir los medicamentos y productos en farmacias que en macrobióticas. Finalmente, se encontró que el consumo de fármacos por los universitarios es principalmente de productos de bajo costo.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

REFERENCIAS

1. WHO in collaboration with the International Pharmaceutical Federation (FIP), *The role of the pharmacist in self-care and self-medication*, URL: <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/whozip32e/whozip32e.pdf?> Consultado en septiembre, 2018.

2. P.H. Rivera, Ingesta de productos naturales o macrobióticos: una llamada de atención a la salud pública, *Revista Enfermería Actual en Costa Rica*, **33**, 2 (2017).
3. WHO, *Guideline for the regular assessment of medicinal products for use in self-medication*, 2000, URL: <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s2218e/s2218e.pdf>? Consultado en septiembre, 2018.
4. A.I. de Loyola-Filho, M.F. Lima-Costa, E. Uchua, Bambui project qualitative approach to self-medication, *Cadernos de Saúde Pública*, **6**, 1661-1669 (2004).
5. K.S. Kiyingi, J.A. Lauwo, Drugs in the home: Danger and waste, *World Health Forum*, **14**, 381-384 (1993).
6. J.J López, R. Dennis, S.M. Moscoso, A study of self-medication in a neighborhood in Bogotá, *Revista Salud Pública (Bogotá)*, **11**, 432-442 (2009).
7. Z. Klemenc-Ketis, Z. Hladnik, J. Kersnik, A cross sectional study of sex differences in self-medication practices among university students in Slovenia, *Collegium Antropologicum*, **2**, 329-334 (2011).
8. L.J. Burak, A. Damico, College students' use of widely advertised medications, *Journal of the American College of Health*, **3**, 118-121 (2000).
9. A.J. García-Milian, *Caracterización epidemiológica del consumo de medicamentos por la población adulta de Cuba. 2007- 2010*, Tesis de Grado, Escuela Nacional de Salud Pública, Cuba, 2011, p. 37.
10. G.I. Martínez-Domínguez, L.M. Martínez-Sánchez, M.A. Rodríguez-Gázquez, Características del consumo de medicamentos de venta libre en una población de adultos de la ciudad de Medellín (Colombia), *Salud Uninorte*, **3**, 360-367 (2013).
11. A. Hardon, C. Hodkin, D. Fresle, *How to investigate the use of medicines by consumers*, World Health Organization, Geneva, 2004.
12. R.S. González, La incorporación de la generación Y al mercado laboral. El caso de una entidad financiera de la ciudad de Resistencia, *Palermo Business Review*, **5**, 67-93 (2011).
13. T. Perron, J. Clark, K. Liberi, J. Moran, R. Zanetti, Non-medical use of prescription drugs in the millennial generation: A public health concern, *British Journal of School Nursing*, **12**, 431-435 (2017).

14. M.E. Peñalosa-Otero, D.M. López-Celis, La generación de los millennials frente al consumo socialmente responsable, *Cuadernos Latinoamericanos de Administración*, **12**(23), 73-81 (2016).
15. D. Wong-Rieger, Should Canada allow direct-to-consumer advertising of prescription drugs? *Canadian Family Physician*, **55**(2), 130-133 (2009).
16. M.B. Artz, L. Harnack, S.J. Duval, C. Armstrong, D.K. Arnett, R.V. Luepker, Use of nonprescription medications for perceived cardiovascular health, *American Journal of Preventive Medicine*, **30**(1), 78-81 (2006).
17. Boletín de la Academia Nacional de Medicina de México, El hombre y la mujer enferman en forma diferente, *Revista de la Facultad de Medicina* (México), **57**(2), 53-56 (2014).
18. M.A. Morales S., J.P. Morales, *Medicamentos sin receta. Guía para el Autocuidado Familiar Responsable*. URL: https://www.researchgate.net/publication/285337797_Medicamentos_Sin_Receta_OTC_Automedicacion_Responsable, consultado en septiembre 2018.

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

D.S. Ríos-Mateus, K. Monge-Arce, S. Chavarría-Arrieta, R. Alfaro-Mora, Caracterización de las conductas de consumo de medicamentos en estudiantes universitarios de Costa Rica, *Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm.*, **48**(2), 348-356 (2019).

La farmacia de los medicamentos genéricos

Mónica Aranda¹, María Ana Rosasco²

¹Instituto de Ciencias Sociales y Disciplinas Proyectuales (INSOD), Universidad Argentina de la Empresa (Fundación UADE), Sánchez de Bustamante 1220-Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Correo electrónico: maranda@uade.edu.ar.

²Cátedra de Calidad de Medicamentos, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Agüero-Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Correo electrónico: maarosasco@gmail.com.

Recibido para evaluación: 20 de septiembre de 2018

Aceptado para publicación: 17 de junio de 2019

RESUMEN

Los medicamentos genéricos son una alternativa para mejorar el acceso a las medicinas que la población necesita y, además, hacen más sostenibles los programas de salud públicos y privados. Se ha seleccionado información y evidencia científica sobre este tipo de medicamentos de tal manera que los lectores –médicos, financiadores, organismos públicos y privados– puedan conformar su propia opinión y ayudar a tomar las decisiones más efectivas y eficientes. La relación existente entre los precios de estos productos y la protección de la propiedad intelectual a través de las patentes de los medicamentos es un centro de conflictos entre la industria farmacéutica y los sistemas de salud. En los Estados Unidos, la ley Hatch-Waxman ha cumplido una función muy importante al estimular el desarrollo de medicamentos genéricos. En un mismo intento, la Unión Europea (UE) ha desarrollado, a través de la Agencia Europea del Medicamento (EMA), una homogeneización en materia de autorización de medicamentos y exclusividad de los datos.

Palabras clave: Medicamentos genéricos, bioequivalencia, intercambiabilidad, patentes.

SUMMARY

The pharmacy of generic drugs

Generic medicines give the chance to improve access to medicaments that the population needs, and the possibility of making public and private health programs more sustainable. Information and scientific evidence on this type of medicines has been selected in such a way that the readers - doctors, financiers, public and private organizations - can shape their own opinion and help take the most effective and efficient

decisions. The relationship between the prices of these products and the protection of intellectual property through patents for medicines is a center of conflicts between the Pharmaceutical Industry and health systems. In the United States, the Hatch-Waxman Act has played a very important role in stimulating the development of generic drugs. By his side, the European Union (EU) has developed, through the European Medicines Agency (EMA), a homogenization in terms of authorization of medicines and exclusivity of data.

Key words: Generics drugs, equivalence, bioequivalence, interchangeability, patents.

INTRODUCCIÓN

El acceso a los medicamentos es un elemento esencial para el goce del grado máximo de salud; la *Declaración universal de bioética y derechos humanos* comprende esto como un derecho fundamental de todo ser humano, aclarando que “los progresos de la ciencia y la tecnología deberían fomentar el acceso a una atención médica de calidad y a los medicamentos esenciales [...] ya que la salud es esencial para la vida misma y debe considerarse un bien social y humano” [1]. Esta justificación debería ser suficiente para aceptar y estimular a los Estados a implementar políticas para asegurar el acceso a los medicamentos que se enmarca en un campo más amplio abarcando la promoción de salud, prevención y rehabilitación [2].

Haciendo un análisis retrospectivo, nos encontramos con el *Acuerdo sobre los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio* (ADPIC) como uno de los anexos (1C) del *Acuerdo de Marrakech* de la Organización Mundial del Comercio (OMC), firmado en Marruecos, el 15 de abril de 1994. Lo concerniente a las patentes se encuentra en la parte II (*Normas relativas a la existencia, alcance y ejercicio de los derechos de propiedad intelectual*). En ella no se hace distinción entre los medicamentos o cualquier otro producto ya que “las patentes podrán obtenerse por todas las invenciones, sean de productos o de procedimientos, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, entrañen una actividad inventiva y sean susceptibles de aplicación industrial”. Se establecen los derechos de exclusividad al titular de las patentes y se fija la duración de la protección en 20 años [3].

De otro lado, en respuesta a las necesidades de salud pública ya enunciadas, años más tarde surge la Declaración ministerial de Doha sobre el ADPIC y la salud pública, que es considerada por algunos autores como un avance sustancial en materia de acceso a los medicamentos. Esta declaración privilegia los intereses de la salud pública sobre los de propiedad industrial, al separar los productos farmacéuticos de los demás

productos comerciales: “Reconocemos que la protección de la propiedad intelectual es importante para el desarrollo de nuevos medicamentos. Reconocemos asimismo las preocupaciones con respecto a sus efectos sobre los precios”.

A la vez que insiste sobre la importancia de la flexibilidad de las normativas sobre las patentes destacando que “El acuerdo sobre los ADPIC no impide ni deberá impedir que los miembros adopten medidas para proteger la salud pública y, en particular, de promover el acceso a los medicamentos para todos” [4].

Actualmente, se sigue trabajando en quitar limitaciones a la producción, distribución y consumo de los medicamentos, considerando que son bienes que afectan la salud y pueden tener un importante impacto negativo, aunque se ha de preservar un delicado equilibrio con el alto ritmo de innovación propio del mercado de medicamentos.

METODOLOGÍA

Se ha realizado una revisión bibliográfica de artículos científicos y protocolos de uso habitual en medicamentos genéricos. Además, se consultaron los informes de la EMA y la FDA. Finalmente, se tuvo en cuenta un estudio comparado, las normas particulares que recogen las distintas legislaciones respecto a las normas de bioequivalencia y bioseguridad.

Hacia una definición de medicamentos genéricos

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), un medicamento genérico es aquel vendido bajo la denominación del principio activo que incorpora, siendo bioequivalente a la marca original. Para la OMS dos especialidades medicinales son bioequivalentes cuando siendo equivalentes o alternativas farmacéuticas sus biodisponibilidades después de la administración de la misma dosis molar son semejantes en tal grado que pueda esperarse que sus efectos sean esencialmente los mismos.

Los medicamentos genéricos tienen múltiples definiciones y dimensiones legales, farmacológicas, clínicas y económicas. En 1996 la OMS proponía la noción de “medicamentos de múltiples fuentes”, también se mencionan como “medicamento competidor”, “medicamento similar”, “producto farmacéutico multiorigen”, “medicamento intercambiable”. Hoy en día podríamos concluir que un medicamento genérico es aquel fármaco que no es producido por el laboratorio innovador que desarrolló el principio activo, es decir, el laboratorio que lo produjo por primera vez y lo patentó [5]. Así, un medicamento genérico puede ser elaborado una vez vencida la patente del medicamento de marca siempre que reúna todas las condiciones de calidad y bioequivalencia (OMS-OPS).

Por su parte, la Unión Europea (UE) ha establecido que un producto farmacéutico genérico es un producto medicinal que tiene la misma composición cualitativa y cuantitativa en sustancia activa, la misma forma farmacéutica que el medicamento de referencia y cuya bioequivalencia haya sido demostrada por estudios de biodisponibilidad adecuados. En esta definición se asume que, en un mismo sujeto, un curso temporal de concentraciones plasmáticas similares resultará en concentraciones esencialmente iguales en el lugar de acción y, por tanto, con un efecto básicamente igual [6].

En Argentina, el Decreto 150/92 la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) define el medicamento genérico como aquel principio activo o droga farmacéutica o, cuando corresponda, de una asociación o combinación de principios activos a dosis fijas, adoptada por la autoridad sanitaria nacional o, en su defecto, la denominación común internacional de un principio activo recomendada por la Organización Mundial de la Salud.

En resumen, el término y el concepto de medicamento genérico se utilizan de diversas maneras, pero está claro que su existencia sigue a la caducidad de una patente, y en ninguna definición se incluyen términos económicos de modo explícito.

El mercado de los genéricos

Los medicamentos genéricos están jugando un papel de primera magnitud, tanto cuantitativa como cualitativamente en la evolución del mercado farmacéutico. Este ha sido un tema controvertido por las variantes que han introducido este mercado y por los importantes intereses que se mueven alrededor del mismo. Es de gran relevancia la posición de los profesionales médicos, tanto en los aspectos científico-técnicos, como por su papel de interlocutores e intermediarios privilegiados entre el paciente y las administraciones sanitarias.

No se trata de desalentar la innovación, pero es muy importante entender que no toda la protección a la innovación debe llevarse a cabo desde el precio del medicamento ni la defensa de la innovación no puede basarse en sembrar dudas sobre la calidad, eficacia y seguridad de los medicamentos genéricos en su conjunto, que siguiendo las normativas de cada país no tendría por qué darse.

Las recomendaciones internacionales en políticas farmacéuticas establecen la necesidad de promover la competencia en la oferta de medicamentos como una importante estrategia para mejorar el acceso a los mismos. En la medida en que ingresen nuevos oferentes al mercado, la competencia por precios se fortalecerá y tenderán a converger en un *commodity value*. Esto significa que los precios de estos productos se homogeneizarían a nivel

internacional con valores muy próximos a su costo de producción y distribución en el mercado, con la consecuente reducción de precios [7].

Sin embargo, la investigación biomédica —y en particular la que tiene que ver con nuevos fármacos— requiere de una gran inversión a lo largo de bastante tiempo y, consecuentemente, necesita de una protección suficiente que le permita amortizar la inversión realizada. De ahí, las políticas de patentes y de protección de datos que garantizan, durante un tiempo, la exclusividad en la explotación comercial.

Pero esta política debe acompañarse obligatoriamente de otra tendiente a reducir notablemente el precio de los medicamentos una vez que han vencido sus patentes y sus períodos de protección. Se puede asegurar que sin esta segunda política es absolutamente imposible mantener la primera; y es en esta política donde juega un papel primordial el medicamento genérico que es mucho más barato por la simple razón de que no tiene que amortizar las inversiones en investigación, parte más importante de los costes de un medicamento, que deben soportar no sólo los costos de los proyectos exitosos, sino también de los fracasos.

Los recursos de que disponemos son indudablemente escasos y nadie entendería que teniendo la posibilidad de acceder a un determinado tratamiento con un coste reducido, se optara por una alternativa más costosa siendo igual de efectiva, sobre todo si consideramos que ese exceso de recursos utilizado puede redundar en la imposibilidad de llevar a cabo otros tratamientos o dar cobertura a otras patologías o pacientes.

Por su parte, el CEO de Merck aseguraba que

El precio de los medicamentos no se fija según los costos de investigación. Al contrario, se fija según su valor para prevenir y curar las enfermedades. Merck puede gastar quinientos o mil millones de dólares en el desarrollo de un medicamento, pero son el médico, el paciente y los que pagan por nuestras medicinas los que fijan su verdadero valor [8].

Así, se desea establecer un control en la formación del precio de venta al público de los medicamentos, limitando los márgenes de comercialización (techo para las ganancias de farmacias y droguerías). Lo que implica controlar los márgenes de farmacia de los distintos actores que intervienen en la cadena de producción y comercialización [9].

En la tabla 1 puede observarse el nivel de aceptación de un cambio de medicación de marca a genérico frente una mejora en el precio. La muestra poblacional corresponde a Barcelona, España.

Tabla 1. Porcentaje de pacientes que aceptaron el cambio a genérico en función del tipo de fármaco.

	Número de pacientes	Porcentaje de aceptación
Analgésicos/AINE ^a	137	100,0
Antineoplásicos	57	100,0
Digestivo	580	99,3
Cardiovascular	2406	99,1
SNC ^a	767	97,7
Otros ^b	673	99,0

Fuente: versión propia con base la Ref. [10]. ^a AINE: antiinflamatorio no esteroideo; SNC: sistema nervioso central. ^b Flutamida, tamoxifeno, acetilcisteína, alopurinol, gemfibrozilo, ticlopidina, timolol, aciclovir, ciprofloxacino y norfloxacino.

Regulaciones de mercado

La tesis clásica de la mano invisible de Adam Smith ha dejado paso a la necesidad de regular los mercados, especialmente en una industria tan sensible como la farmacéutica, donde no se dan los supuestos de la competencia perfecta. Se observa una creciente tensión en la normativa internacional que regula el derecho de propiedad intelectual impulsado en el ADPIC, de la Organización Mundial del Comercio (OMC), y el derecho a la salud contemplado en el pacto internacional de derechos económicos, sociales y culturales (PIDESC) de la Organización de las Naciones Unidas [11].

En Estados Unidos, la enmienda conocida como *Hatch-Waxman Act* (Drug Price Competition and Patent Restoration Act) que estimula el desarrollo de productos genéricos estableció en 1984 un sistema de aprobación abreviado para introducir “nuevas versiones comerciales” de un medicamento ya aprobado.

La ley de *Hatch-Waxman* fue concebida para inyectar competencia al mercado de medicamentos de venta bajo receta, tratando de mantener los derechos de propiedad intelectual de los inventores/descubridores del producto farmacéutico. Desde su promulgación, se ha demostrado que los precios de los productos genéricos disminuyen en relación directa al número de genéricos que entran al mercado. Con anterioridad a la promulgación de esta ley, los productores de genéricos debían llevar a cabo exactamente los mismos estudios de seguridad y eficacia que los inventores originales para registrar y comercializar el producto.

Esto implicaba un factor inhibitorio, para las compañías de productos genéricos, pues los costos eran prohibitivos. La ley *Hatch-Waxman* permitió disminuir el costo del

desarrollo de los productos genéricos mediante una simplificación y abreviación del proceso, pero siempre requiriendo demostrar la equivalencia del genérico al producto de referencia, bajo rigurosas reglas basadas en principios científicos bien desarrollados. Además, estipuló que el proceso de manufactura del medicamento debía de adherirse a todas las regulaciones aprobadas por la FDA, y permitió a las compañías que producen genéricos, empezar sus actividades de desarrollo antes de que expire la patente del producto original [12].

Si bien la ley Hatch-Waxman tuvo un efecto importante en disminuir el costo de los medicamentos, a su vez generó una serie de respuestas de la industria farmacéutica para aminorar ese impacto, utilizando otros mecanismos para retrasar el ingreso de genéricos tales como: (a) patentar todo lo patentable en un producto al punto que cada medicamento de marca hoy en día tiene alrededor de diez patentes; (b) hacer acuerdos exclusivos con compañías que producen insumos, para limitar el acceso a estos insumos; (c) cambiar las fórmulas farmacéuticas y retirar del mercado la forma farmacéutica original; (d) lanzar su propio producto genérico al mercado, de acuerdo con una compañía de genéricos, para seguir controlando el mercado al menos los primeros 180 días de comercialización; (e) establecer acuerdos de no comercialización con la compañía de genéricos que recibió la aprobación; (f) tratar de obtener licencia del producto para venta sin receta médica (*Over the counter: OTC*) [13].

Los medicamentos genéricos en Europa y Estados Unidos

La difusión de los medicamentos genéricos en España ha sido posterior a su introducción en otros países del centro y norte de Europa (Alemania, Países Bajos y Escandinavia) con mayores cuotas de mercado de medicamentos genéricos, en donde esta implantación se produjo ya en la década de los 80, motivo por el que la penetración y cultura de utilización de estos medicamentos es muy superior a países como Francia, España, Portugal y Grecia, donde las medidas de promoción de la utilización de estos medicamentos se remontan a finales de la década de los 90 [14].

Los países pertenecientes a la Unión Europea (UE) han desarrollado, a través de la Agencia Europea del Medicamento, una homogeneización en materia de autorización de medicamentos y exclusividad de los datos. En la UE el registro de medicamentos de uso humano se rige por la Directiva 2004/27/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 31 de marzo de 2004, que modifica la Directiva 2001/83/CE, por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos de uso humano, y por el Reglamento (CE) 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo de 31 de marzo de 2004, por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y el control de los medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea del Medicamento.

Muchos países han adoptado exenciones jurídicas (o exenciones con fines de investigación) de infracción respecto de determinados actos relacionados con el desarrollo y la presentación de datos de ensayos ante organismos reguladores. Esas exenciones suelen recibir el nombre de disposiciones «Bolar», en alusión a la ley estadounidense por la que se derogaba un fallo judicial en el que se confirmaba que los Estados Unidos de América no contemplaban una exención con fines de investigación (Roche Products, Inc. contra Bolar Pharmaceutical Co., Inc., 733 F.2d 858, 1984).

Así, se introduce la «disposición Bolar» que habilita a las empresas farmacéuticas a realizar el desarrollo, las pruebas y la experimentación necesarios para conseguir el registro de un medicamento genérico antes de que finalice el período de protección de la patente del medicamento innovador, sin violar por ello la reglamentación relativa a la protección de la propiedad industrial y comercial. Esta disposición, que no estaba contemplada en la anterior redacción de la Directiva 2001/83/CE, permite que los medicamentos genéricos puedan estar a disposición de los pacientes inmediatamente después del vencimiento de la patente y del período de protección de datos del medicamento innovador, además de evitar que una gran parte de las pruebas requeridas se efectúen en terceros países en lugar de en la UE.

En Estados Unidos, antes de que se aprobase la ley Hatch-Waxman en 1984, los productores de genéricos tenían que repetir las pruebas de seguridad y eficacia que había hecho la compañía innovadora. La ley permitió que los productores de genéricos utilizaran e hicieran referencia a la investigación existente cuando presentaran una solicitud a la Food and Drug Administration (FDA) para producir un genérico y obligaba a la compañía innovadora a compartir la información sobre las investigaciones que se habían hecho, con los productores de genéricos antes de que expirase la patente para que la compañía de genéricos pudiera probar su propia producción.

La Oficina de Fármacos Genéricos del CDER (Office of Generic Drugs, OGD), perteneciente al Centro para la Evaluación e Investigación de Fármacos (CDER por sus siglas en inglés), es el organismo encargado de garantizar que los medicamentos genéricos sean seguros, eficaces y bioequivalentes con el producto de referencia.

Es importante aclarar que la FDA asume la equivalencia terapéutica cuando dos preparados son equivalentes farmacéuticos tienen el mismo efecto terapéutico, son bioequivalentes y han sido fabricados cumpliendo sus normas vigentes de buena práctica de fabricación. En agosto de 2000, el Centro para la Evaluación de Medicamentos e Investigación (CDER) de la FDA publicó un documento denominado *Dispensa de estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia in vivo para formas farmacéuticas orales sólidas de liberación inmediata*, aplicable en general para modificaciones de productos ya registrados [15]. Estas dispensas o excepciones se basan en la clasificación biofarmacéutica que

estratifica a los principios activos en cuatro categorías, de acuerdo con su solubilidad y absorción:

Clase 1: alta solubilidad y alta permeabilidad.

Clase 2: baja solubilidad y alta permeabilidad.

Clase 3: alta solubilidad y baja permeabilidad.

Clase 4: baja solubilidad y baja permeabilidad.

La demostración de bioequivalencia puede no ser necesaria para medicamentos que contienen principios activos en la clase 1 y algunos de clase 3.

Los estudios de bioequivalencia realizados para la aprobación de las drogas genéricas son similares a los requeridos en Europa y se basan en los mismos parámetros farmacocinéticos: concentración máxima (C_{max}), tiempo máximo (T_{max}) y área bajo la curva (*area under the curve*, AUC). Asimismo, se consideran bioequivalentes aquellos medicamentos en los que con un intervalo de confianza del 90% la razón entre las medias de los parámetros investigados está dentro del límite 80-125% para el parámetro principal AUC y para la C_{max} [16].

Los criterios de bioequivalencia bien aceptados, AUC y C_{max} son relativamente empíricos. Los estándares de disolución de medicamentos, por otro lado, se pueden establecer sobre una base mecanicista. Si dos productos farmacéuticos tienen el mismo perfil de disolución in vivo en todas las condiciones luminales tendrán la misma velocidad y grado de absorción, y serán bioequivalentes [17].

En América Latina se observan tres tendencias regulatorias, la primera que favorece la difusión de medicamentos competidores, la promoción extendida de uso de medicamentos genéricos, y no ponen límites a la sustitución de medicamentos innovadores por competidores; quienes, si ponen límites a esa competencia, y aquellos países que aún tienen un desarrollo incipiente.

En Argentina, Colombia y Brasil, la financiación de medicamentos otorga ventaja a los competidores o genéricos. En Ecuador, el sistema de salud no es de cobertura universal, sin embargo, la provisión de medicamentos competidores es obligatoria [18].

Aunque las normas de propiedad intelectual en el campo farmacéutico se aplican en los Estados Unidos y algunos países europeos desde hace más de 50 años, su vigencia en América Latina, el Caribe y la mayoría de los países en desarrollo comenzó en 1995, después de la creación de la Organización Mundial del Comercio (OMC) y la adopción del Acuerdo sobre los aspectos de los derechos de propiedad intelectual relacionado con el comercio [18].

La aplicación de las leyes de mercado a los fármacos

El mercado de medicamentos genéricos se caracteriza por una alta dispersión de precios. No hay ningún otro bien de consumo en el mercado mundial con tanta diferencia de precios entre diversos productos que responden a las mismas especificaciones técnicas. Asimismo, presenta inelasticidad de los precios; la demanda de medicamentos no varía proporcionalmente con las variaciones de precio.

En una situación de libre mercado y en presencia de una industria farmacéutica altamente concentrada, esta inelasticidad deja al consumidor en una situación de gran vulnerabilidad ante los aumentos de precio, siendo regresiva la financiación. Los pobres gastan en medicamentos relativamente más que los ricos, porque tienen mayores necesidades que los ricos y disponen de menos condiciones para conseguirlos. En los países en vías de desarrollo, una porción mayor de la financiación de los medicamentos depende de los ingresos de los hogares, es decir, el gasto en medicamentos en los países desarrollados se financia predominantemente con recursos públicos, mientras que en los países en desarrollo se financia mayormente con recursos privados [7].

Evolución del mercado de genéricos

Existen algunos datos sobre la evolución de medicamentos genéricos que difiere de país en país, aunque la tendencia a nivel mundial es creciente.

Por ejemplo, en el mercado español hasta 2014 las marcas venían evolucionando negativamente y los genéricos de modo positivo. En el año 2015 se observa un cambio en la tendencia, que se mantiene en el año 2016. Según datos del Ministerio de Salud, el consumo de los genéricos con receta representa un 48,8 % del consumo total, y un 20 % en valores facturados [19]. Encontrándose próxima a la media de consumo de genéricos entre los países de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico (OCDE), según las estadísticas publicadas por ese organismo.

La Asociación Española de Medicamentos Genéricos (AESEG) señala que las cuotas de medicamentos genéricos (tanto en volumen como en valor) están alejadas de los países de referencia europeos, Alemania y Reino Unido, con un volumen de genéricos cercanos al 80% del total de mercado farmacéutico y con un valor de alrededor del 35% de todo el gasto farmacéutico. La misma fuente señala que el ahorro anual generado por los medicamentos genéricos en el Reino Unido asciende a los seis mil millones de euros.

Respecto a los datos correspondientes a 2012, el consumo medio de genéricos en los 23 países analizados de la organización se situaría en el 45% de las unidades consumidas, y se correspondería con el 23% del valor económico total del mercado farmacéutico.

El país de la OCDE que más genéricos consume es Estados Unidos, el 84% de lo dispensado en la oficina de farmacia pertenece a esta categoría, aunque sólo correspondería al 28% de la factura farmacéutica. Seguido por Chile, con el 81% de las unidades. En este país, sin embargo, el valor económico de los medicamentos genéricos se elevaría hasta el 59% del total, el más alto entre las naciones. Reino Unido y Alemania también estarían entre los primeros puestos, con niveles de consumo superiores a las tres cuartas partes de su mercado total. De los cinco principales mercados farmacéuticos europeos, España se sitúa justo en el medio, pues Francia (27%) e Italia (18%) registran cifras menores de uso.

De otro lado, encuestas llevadas a cabo entre 2007 y 2012 indicaron que en los países de ingresos bajos y medianos determinados medicamentos genéricos sólo estaban disponibles en el 56% de los puntos públicos de distribución de medicamentos. Los precios que los pacientes debían pagar en el sector privado por los medicamentos genéricos más baratos eran, en promedio, 5 veces superiores a los precios de referencia internacionales, y en algunos países llegaban a ser unas 14 veces más altas. En consecuencia, incluso los tratamientos basados en los genéricos de menor precio resultan aún inaccesibles para muchos hogares con ingresos bajos. El problema se agrava cuando varios miembros de una misma familia enferman al mismo tiempo [20].

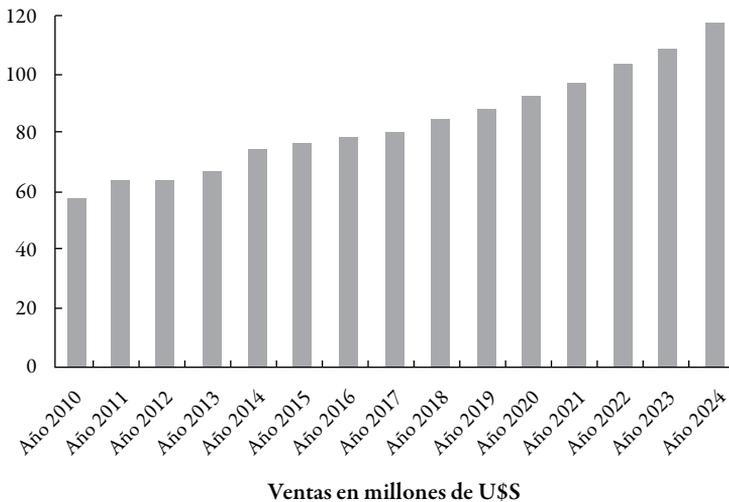


Figura 1. Evolución anual del valor de las ventas de medicamentos genéricos con receta a nivel global de 2010 a 2024 (en millones de dólares).

Fuente: Ref. [21].

Ley de medicamentos genéricos en Argentina

El 28 de agosto de 2002 se sancionó en Argentina la Ley 25.649 de especialidades medicinales y promoción de la utilización de medicamentos por su nombre genérico, que indica que toda receta o prescripción médica deberá efectuarse en forma obligatoria expresando el nombre genérico del medicamento. Sin embargo, en el segundo párrafo de la ley se puntualiza como criterio adicional que la receta podrá indicar, además del nombre genérico, el nombre o marca comercial. Este agregado dejó abierta la puerta para que, luego de un período de buenos resultados (hasta el año 2006), comenzara el incumplimiento de la ley.

Por su parte, el organismo regulador de medicamentos (ANMAT) sostiene que no todos los medicamentos requieren pruebas de bioequivalencia para poner en práctica la sustitución genérica. Para ello cuentan con un programa de Bioequivalencia que clasifica los medicamentos que requieren esta prueba sobre la base de la importancia de los efectos que pueden ocasionar en concentraciones fuera de la llamada “ventana terapéutica”; a esto lo denominan “riesgo sanitario”. Este criterio se basa en las categorías de las drogas clasificadas en el sistema de clasificación biofarmacéutica (SCB).

Los principios activos bioexceptuados son los de clase I: alta solubilidad y permeabilidad y algunos de clase III: alta solubilidad y baja permeabilidad. Estos principios activos incluidos dentro de la categoría de riesgo intermedio y bajo están listados en los documentos de la OMS [22]. La Organización Panamericana de Salud promueve los procesos de armonización en las américas a través de la Red Panamericana para la Armonización y Regulación Farmacéutica (REDPARF) que agrupa diferentes instancias de armonización en la región (Grupo Andino, Caricom, Mercosur, Nafta, Sistema de Integración Centroamericana) así como agencias reguladoras, académicos y consumidores. Dentro de esta red se creó el Grupo de Trabajo de Bioequivalencia y Biodisponibilidad en noviembre de 1999 [23].

En contraste con los países europeos, en Latinoamérica los medicamentos genéricos han logrado una baja incorporación dentro de los mercados [24].

DISCUSIÓN

Es una realidad que el precio es una de las principales barreras de acceso a los medicamentos. El gasto en todas las actividades de I+D, incluyendo tanto el de los proyectos que terminan con un producto más o menos exitoso en el mercado, como el de los proyectos fallidos en cualquier fase del proceso de I+D, deben ser recuperados a través de las ventas de los productos que tienen éxito comercial.

Frente a esta realidad se encuentran los sistemas de salud y los organismos internacionales que propenden por el acceso equitativo y a tiempo de los medicamentos por parte de la población mundial, de un modo especial la de los países en vías de desarrollo que padecen de un modo especial las asimetrías del mercado farmacéutico.

Se establece así necesidad de revisar una vez más la ley de protección de patentes, de modo que sin desalentar el desarrollo de I+D, permita un mejor acceso de los medicamentos, en muchos casos estamos ante enfermedades graves que pueden volverse mortales por falta de tratamiento adecuado a tiempo. Sin dejar de mirar de los países desarrollados, es necesaria una consideración más humanitaria hacia el continente africano y América Latina, donde la disponibilidad de productos farmacéuticos genéricos y baratos es la única fuente de acceso a una medicina asequible por parte de millones de personas.

El precio es una de las principales barreras de acceso a los medicamentos, como ya se ha mencionado, y hacen peligrar la sostenibilidad de los sistemas de salud. Por ello es necesario diseñar formas de intervención pública que puedan modificarlos para hacerlos asequibles, manteniendo un nivel adecuado de innovación. Una solución satisfactoria a largo plazo requeriría una acción coordinada de los compradores a nivel internacional, así a la oferta global que suponen las empresas multinacionales se contraponen una demanda global de países organizados o coordinados [25], y, por otro lado, un cambio sustancial en el actual sistema de patentes.

AGRADECIMIENTOS

El presente trabajo de investigación ha podido realizarse gracias al apoyo económico de la Universidad Argentina de la Empresa.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

REFERENCIAS

1. Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos, UNESCO, 19/10/2005.

2. S.D. Bergel, El derecho de acceso a los medicamentos: su reconocimiento y las barreras puestas a su ejercicio, En: M. Casado, F. Luna (editores), "Cuestiones de Bioética en y desde Latinoamérica", 1ª ed., Civitas Thompson Reuters, Navarra, 2012, p. 333-348.
3. Organización Mundial del Comercio, "Acuerdo sobre los aspectos de los derechos de propiedad intelectual relacionados con el comercio", Marrakech, 1994.
4. Organización Mundial del Comercio, "Declaración relativa al acuerdo sobre los aspectos de los derechos de propiedad intelectual relacionados con el comercio y la salud pública", Doha, 2001.
5. S.L. Spinelli, Acceso a los medicamentos: las patentes y los medicamentos genéricos. Las consecuencias de considerar al medicamento como un bien de mercado y no social, *Rev. Bioética Der.*, **34**, 81-89 (2015).
6. O. Laosa, P. Guerra, J.L. López-Duran, B. Mosquera, J. Frías, Estudios de bioequivalencia: la necesidad de establecer la fiabilidad de los medicamentos genéricos, *Rev. Perú Med. Exp. Salud Pública*, **26**(4), 553-562 (2009).
7. F. Tobar, Economía de los medicamentos genéricos en América Latina, *Rev. Panam. Salud Pública*, **23**(1), 59-67 (2008).
8. M. Angell, *La verdad acerca de la industria farmacéutica*, Norma, Bogotá, 2006.
9. G. Hamilton, F. Tobar, Experiencias internacionales en la regulación del precio de los medicamentos, En: E. Lifschitz (Ed.), *Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias en Argentina: por qué, para qué y cómo*, Fundación Sanatorio Güemes, Buenos Aires, 2018.
10. J.A. Vallès, M. Barreiro, G. Cereza, J.J. Ferro, M.J. Martínez, E. Cucuruli, E. Barceló, Aceptación de los fármacos genéricos en equipos de atención primaria: efecto de una intervención educativa y de los precios de referencia, *Gac. Sanit.*, **16**(6), 505-510 (2002).
11. R. Allard-Soto, Medicamentos esenciales y Acuerdo sobre los ADPIC: colisión entre el derecho a la salud y el derecho de propiedad intelectual, *Salud Colectiva* (Buenos Aires), **11**(1), 9-21 (2015).
12. E.G. Stahl, Política de medicamentos en Estados Unidos de América, *Rev. Peru Med. Exp. Salud Publica*, **26**(4), 537-543 (2009).
13. R.G. Frank, The ongoing regulation of generic drugs, *N. Engl. J. Med.*, **357**(20), 1993-1996 (2007).

14. M.T. Cuesta-Terán, Medicamentos genéricos: una visión global, *IT del Sistema Nacional de Salud*, **34**(2), (2010).
15. ANMAT, *Boletín Profesional, Número especial dedicado a Biodisponibilidad y Bioequivalencia*, Vol X (Nros. 3-4 unificados), 33-64.
16. A. Argumosa-Gutiérrez, J.L. Herranz-Fernández, Normativa sobre los fármacos genéricos en Europa y Estados Unidos, *Neurol. Supl.*, **4**(1), 11-16 (2008).
17. G.L. Amidon, H. Lennernas, V.P. Shah, J.R. Crison, A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: The correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability, *Pharm. Res.*, **12**, 413-420 (1995).
18. C.P. Vacca-González, J.F. Fitzgerald, J.A.Z. Bermúdez, Definición de medicamento genérico ¿Un fin o un medio? Análisis de la regulación en 14 países de la región de las Américas, *Rev. Panam. Salud Pública*, **20**(5), 314-323 (2006).
19. E. Granda, El mercado farmacéutico: evolución y previsiones, *Farmacia Profesional*, **31**(5), 1-5 (2017).
20. Organización Mundial de la Salud (OMS). Estadísticas Sanitarias Mundiales, 2014.
21. <https://es.statista.com/>
22. ANMAT, disposición 758/2009 “Criterios de bioexención de estudios de bioequivalencia para medicamentos sólidos orales de liberación inmediata”.
23. Acción Internacional para la Salud, Mesa de Expertos, “Genéricos y Bioequivalencia. Balances y Perspectivas en América Latina”, Lima, Perú, 2004.
24. Organización Panamericana de la Salud, *Guía de Implementación de estrategias de medicamentos genéricos en países de América Latina y el Caribe como mecanismo para mejorar el acceso a medicamentos*, Washington DC, junio 2011.
25. J. Rovira-Forns, Precios de los medicamentos: cómo se establecen y cuáles son sus sistemas de control, *Salud Colectiva* (Buenos Aires), **11**(1), 35-48 (2015).

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

M. Aranda, M.A. Rosasco, La farmacia de los medicamentos genéricos, *Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm.*, **48**(2), 357-371 (2019).

Encefalopatía por cefepima en paciente renal: una reacción adversa a medicamento

Leidy Constanza Álvarez Escalante, Hernán Isaías Vargas Plazas*

Clínica Medilaser, Cra. 7 N.º 11-65, Neiva, Colombia.

*Correo electrónico: leidykon@gmail.com

Recibido para evaluación: 2 de febrero de 2018

Aceptado para publicación: 17 de junio de 2019

RESUMEN

La reacción adversa a medicamentos es un problema importante para la salud de pacientes en manejo hospitalario, encontrado de manera regular durante la práctica médica y cuya asociación no identificamos de forma oportuna, pero que aumentan la morbimortalidad y la estancia hospitalaria; en este artículo presentamos el caso clínico de un paciente con encefalopatía severa asociada al uso de cefepima, el deterioro clínico evidenciado durante su proceso de hospitalización y el razonamiento a través del cual se identificó una reacción adversa tipo A como causa de encefalopatía.

Palabras clave: Neurotoxicidad, efectos adversos asociados a medicamentos, cefalosporinas, cefepima.

SUMMARY

Cefepime encephalopathy in a kidney patient: an adverse reaction to the drug

The adverse reaction to medications represents a major problem for the health of patients in hospital management, which we encounter on a regular basis during medical practice and whose association we do not identify in a timely manner, but increase morbidity and mortality and hospital stay; In this article we present the clinical case of a patient with severe encephalopathy associated with the use of cefepime, the clinical deterioration evidenced during the hospitalization process and the reasoning through which an adverse type A reaction was identified as a cause of encephalopathy.

Key words: Neurotoxicity, side effects of drugs, cephalosporins, cefepima.

INTRODUCCIÓN

Según la Organización Mundial de la Salud, la reacción adversa a medicamentos se define como cualquier respuesta a un fármaco que es nociva, no intencionada y que se produce a dosis habituales para la profilaxis, diagnóstico o tratamiento. Estas pueden clasificarse como no alérgicas, relacionadas directamente con las propiedades del fármaco o tipo A (no mediadas inmunológicamente) o de etiología inmunológica, tipo B [1].

A nivel mundial las reacciones adversas a medicamentos aumentan la morbimortalidad [2]; en Europa se estima que el 5% de todas las hospitalizaciones son secundarias a una reacción farmacológica y cerca del 5% de los pacientes hospitalizados presentan algún tipo de respuesta a medicamentos durante su estancia hospitalaria, cerca de 197.000 muertes anuales en la unión europea atribuidas al uso de medicamentos [2].

De otro lado, el número de reportes de posibles reacciones adversas a medicamentos para el 2016 en la Unión Europea fue de 1.238.178 eventos; 1% más alto a lo descrito para el año 2015 [3]. En EUA para el 2014 se registraron 770.000 eventos adversos reportados por la FDA, para el primer trimestre del 2015 se reportaron 257.000 casos [4].

En Colombia durante el primer bimestre del 2016 se gestionaron 4016 reportes de problemas relacionados con el uso de medicamentos, los cuales contenían 5850 reacciones adversas a fármacos, el 18,8% clasificados como eventos serios (de los cuales 55% se asociaron a relación de causalidad posible), el 81,2% clasificados como no serios; con un subregistro de eventos serios que asciende hasta el 40% [5]. Para el quinto bimestre del 2016 se reportaron 14.964 problemas relacionados con el uso de medicamentos, de los cuales 13.982 corresponden a reacciones adversas a fármacos, el 35,9% eventos serios (de los cuales 86% tenía relación de causalidad posible), y el 64% clasificados como no serios [6].

METODOLOGÍA

Se realiza la búsqueda en las bibliotecas de literatura médica MedLine, Pubmed, SciELO utilizando las palabras clave Neurotoxicity Syndromes [All Fields] AND (“Cephalosporins” [MeSH Terms] OR (“Cephalosporins” [All Fields] AND “Side Effects of Drugs” [All Fields]) OR “Side Effects of Drugs” [MeSH Terms]) y “Cefepima” [All Fields] OR “Neurotoxicity Syndromes” [MeSH Terms] OR “Cefepima” [All Fields]. Además, se realizó la búsqueda en institutos especializados en vigilancia

farmacológica, sociedades de farmacovigilancia con las restricciones definidas como adulto que corresponde a edad igual o mayor de 18 años, publicada en inglés o español.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente femenina de 81 años quien ingresa al servicio de urgencias remitida de consulta externa por nefrología para iniciar terapia de remplazo renal. Antecedente de hipertensión arterial y diabetes mellitus desde hace 36 años, enfermedad renal crónica secundaria, sometida a colecistectomía e histerectomía abdominal por prolapso uterino, historia ginecológica con 12 embarazos y 10 partos. Al ingreso presentó enfermedad renal crónica en estadio 5 con TFGc 9-10 ml/min. Desde 15 días previos con anorexia, oliguria, edema de miembros inferiores que progresa hasta anasarca, neurológicamente alerta, orientada, pensamiento lógico y coherente, signos vitales con tensión arterial de 150/80 mm/Hg, frecuencia cardiaca de 80 lpm, saturación de oxígeno de 96%, FIO₂ 0,21, glucometría 141 mg/dl.

Esta paciente procedente de área rural, se considera terapia remplazo renal tipo diálisis peritoneal; implante de catéter abdominal realizado por cirugía general. Al tercer día, y posterior al implante del catéter peritoneal de diálisis se inician lavados y curaciones del mismo, al octavo día inician recambios peritoneales con solución dextrosada al 1,5% con 1000 cc de solución, drenaje de 200 cc de líquido turbio sanguino purulento, se considera catéter disfuncional con efecto de válvula, adicional a ello se registra $T^{\circ} > 38,3$ °C, dolor abdominal predominio en hipogastrio con sensibilidad a la palpación, anorexia e hiporexia. El estudio citoquímico de líquido peritoneal fue compatible con peritonitis (ver tabla 3), se inicia cubrimiento antibiótico con vancomicina 500 mg cada 12 horas y Piperacilina Tazobactam 2,25 gramos cada 6 horas. Aislamiento de *Acinobacter baumannii* en cultivo del líquido peritoneal que confirma el diagnóstico, se ajusta soporte antibiótico e inicia cefepima 1 gramo cada 12 horas por vía intravenosa e intraperitoneal.

Al cuarto día del cambio de antibiótico, la paciente refiere somnolencia, desorientación, con náuseas frecuentes e hiporexia marcada. Al quinto día presentó un mayor decaimiento, sin aceptar alimentos o medicamentos, no se moviliza, ni habla; los parclínicos reportan hipocalemia severa (K: 2,1 meq/l) para lo cual, se inicia reposición. Al sexto día persiste la somnolencia afásica, pobre interacción con el examinador; corrección parcial de la hipocalemia (K: 2,9 meq/l), en la tomografía cerebral simple se observa una leve disminución en el volumen del parénquima cerebral secundario a cambios atróficos, focos malásicos subcorticales y periventriculares, la región ganglio basal y talámica presenta coeficiente de atenuación normal, sin lesiones ocupantes de espacio (ver figura 1).

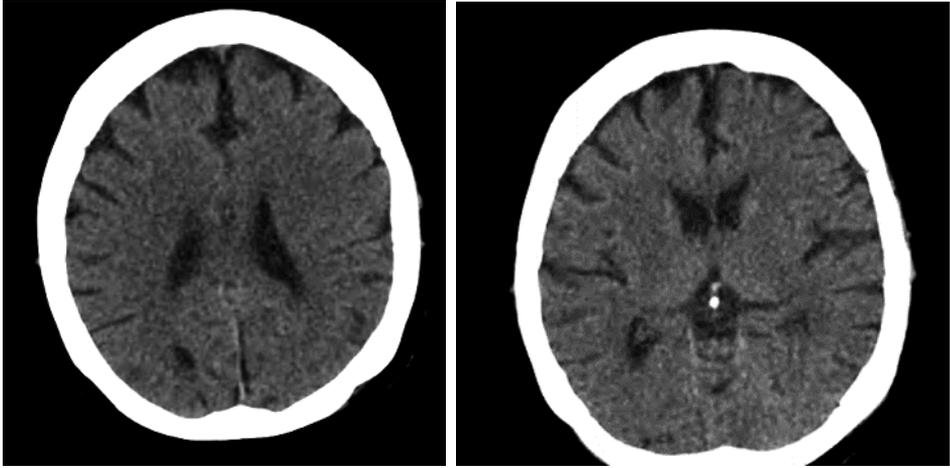


Figura 1. Tomografía axial computerizada de cerebro, sin evidencia de lesiones isquémicas o hemorrágicas.

Al séptimo día continuó sin cambios clínicos, postrada en cama, somnolienta, sin recibir medicamentos ni comida y sin interacción con sus familiares. El cuadro clínico se interpreta como *delirium* hipoactivo sin documentarse una causa estructural.

Al octavo día se torna inquieta durante la noche, golpea la pared con sus manos, durante el día está somnolienta. Al noveno día del tratamiento con cefepima continuó en malas condiciones generales, estado de estupor, con movimientos mioclónicos de cintura escapular bilateral. Al décimo día, sin interacción con el examinador, agitación motora, movimientos bruscos similares a balismo. Se considera mal pronóstico funcional y vital a corto plazo, se limita el esfuerzo terapéutico, se retira el antibiótico y la terapia de remplazo renal.

Durante los dos primeros días de retiro de terapia, ella permaneció sin cambios neurológicos, al 3^{er} día un familiar refiere verla en mejores condiciones, más alerta, apenas recibe medicamentos y escasos alimentos por vía oral, persiste con los movimientos bruscos. Dada la progresión a la mejoría se considera reiniciar diálisis peritoneal tipo APD (automated peritoneal dialysis) por nefrología. 4^o día, en mejores condiciones generales interactuando y respondiendo adecuadamente al interrogatorio, tolerando parcialmente la vía oral. El 5^o día continuó alerta, episodios desorientación y agitación intermitente durante el día. Al 6^o día alerta, con lenguaje lógico y coherente, moviliza extremidades inferiores, no presenta movimientos involuntarios en miembros superiores. Al día 13^o posterior a retiro de soporte antibiótico, paciente con recuperación completa, se encuentra alerta, orientada, lógica y coherente, con preservación del apetito (ver figura 2), egresó de la institución en buenas condiciones generales con plan ambulatorio de diálisis peritoneal.

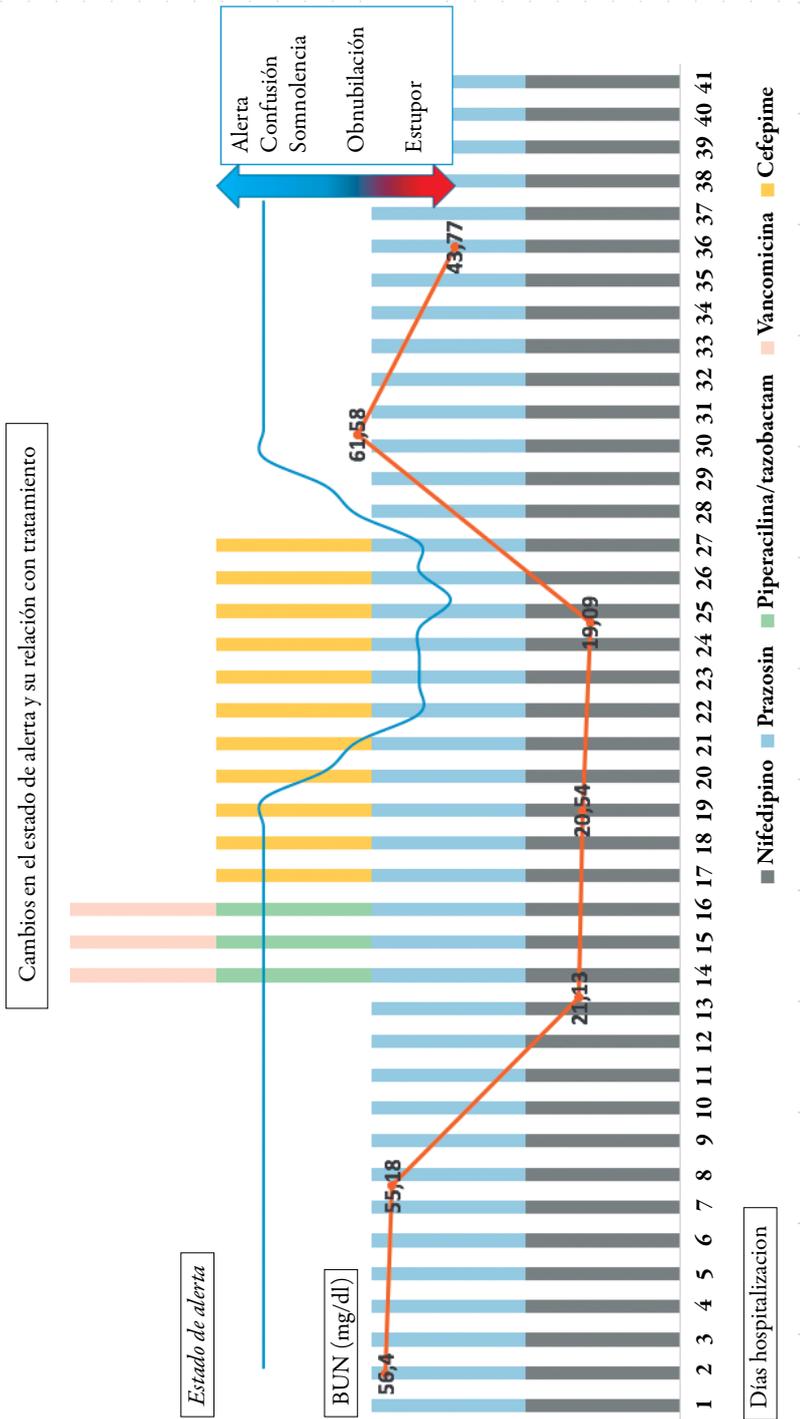


Figura 2. Relación entre el estado de alerta, estancia hospitalaria y tratamiento médico. Los cambios en el estado de alerta se relacionan con el inicio y suspensión del cefepime. Se descarta uremia como causa de los síntomas neurológicos. BUN: mg/dl).

DISCUSIÓN

Las reacciones adversas a medicamentos representan un problema importante para la salud en pacientes de manejo hospitalario y ambulatorio. Se clasifican de forma general como predecibles (tipo A) o no predecibles (tipo B) dependiendo de su origen, las reacciones predecibles son dosis dependiente, relacionadas con el mecanismo de acción del medicamento y se presentan en individuos previamente sanos, de otro lado, las reacciones tipo B no están asociadas a la dosis y se presenta en personas susceptibles, independiente de su mecanismo de acción; estas últimas incluyen intolerancia, reacción idiosincrática, alergia y pseudoalergia [7]. Los betalactámicos son una de las causas más frecuentes de reacción adversa asociada a medicamentos de origen inmediata y no inmediata [8]. Un estudio en pacientes de manejo hospitalario evidencio 25% de reacciones adversas asociada a uso de antibióticos, de las cuales el 24% se clasificaron como tipo A, siendo los betalactámicos el responsable del 54% de los casos [9]. Una cohorte retrospectiva, con 232.616 pacientes documento 15,6% de reacciones adversas asociadas a betalactámicos, de los cuales, el 1,5% fue atribuido a cefalosporinas [10]. Las cefalosporinas están asociadas a reacciones de tipo alérgicas [8, 10, 11], sin embargo, reacciones tipo A son reportadas de forma regular [12-15]. En nuestro caso se documentó neurotoxicidad asociada al uso de cefepima en paciente con enfermedad renal crónica avanzada, con una dosis no ajustada a función renal. Dentro de los diagnósticos diferenciales considerados por el equipo de trabajo se incluyó el *delirium* no orgánico, encefalopatía séptica, enfermedad cerebrovascular y síndrome urémico.

Delirium

El *delirium* es un problema frecuente en el ámbito hospitalario, que compromete a pacientes críticamente enfermos [16], según la V edición del *Manual diagnóstico y estadístico de enfermedades mentales* (DSM-V), este se define como alteración en la atención y la conciencia, que se desarrolla en cortos periodos de tiempo (horas a pocos días) con fluctuaciones en la severidad durante el curso del día. Puede incluir compromiso cognitivo (desorientación, déficit de memoria, compromiso del lenguaje, capacidad visuoespacial o percepción) que no es explicado por otro trastorno neurocognitivo pre-existente, establecido o en desarrollo [17]. Existen factores de riesgo asociados que pueden facilitar el *delirium*; edad y el género (frecuente en hombres (70%), edad media de 68,9 años) son los principales factores descritos, sin embargo, existen otros como: niveles séricos de creatinina, bun, albumina, sodio; historia previa de *delirium*, isquemia cerebral, hipertensión, ventilación mecánica, infección y uso de medicamentos antipsicóticos [18], que a su vez se asocia a un mayor riesgo de complicaciones durante la hospitalización [16].

En nuestro caso encontramos una paciente con factores de riesgo para desarrollar *delirium* (edad, compromiso de la función renal, peritonitis asociada a uso de catéter, polifarmacia y uso de derivados opioides (ver tabla 1), con cuadro clínico de instauración progresiva, compromiso del lenguaje (afasia), sin alucinaciones y con deterioro del estado de alerta, que no responde al manejo médico convencional de *delirium*.

Tabla 1. Medicamentos administrados.

Medicamento	Dosis	Días administrados
<i>Nifedipino</i>	30 mg BID VO	37
<i>Prazosin</i>	2 mg TID VO	37
<i>Losartan</i>	50 mg BID VO	24
<i>Vancomicina</i>	500 mg BID IV	3
<i>Pip-tazo</i>	2,25 g QID IV	3
<i>Cefepima</i>	1 g BID IV-IP	10
<i>Tramadol</i>	50 mg BID SC	1
<i>Tramadol</i>	25 mg BID SC	2
<i>Hidromorfona</i>	0,4 mg TID IV	3
<i>Haloperidol</i>	0,5 mg BID VO	6
<i>Quetiapina</i>	12 mg OD VO	3

OD: una vez al día, BID: dos veces al día, TID: tres veces al día, QID: cuatro veces al día, mg: miligramo, g: gramo, VO: vía oral, IV: intravenoso, SC: subcutáneo, IP: intraperitoneal.

Dentro de los mecanismos asociados al aumento de actividad excitatoria epileptiforme cerebral por uso de antibióticos betalactámicos se describen la inhibición de unión del ácido gamma amino butírico (GABA) al receptor GABA A, un canal de cloro asociado a ligando que transmite señales inhibitorias. El cefepima reduce el efecto inhibitor de GABA al limitar el influjo de cloro, con ello desencadena activación cortical y del sistema nervioso central [19].

Está demostrado que la penicilina reduce el tiempo de apertura de los canales iónicos del receptor GABA A; efecto dependiente de concentración. Otra posible explicación no asociado a GABA es un efecto mecánico de la penicilina, la cual ocluye el canal de cloruro y mantiene el receptor en una conformación abierta, sin conducción iónica [19].

Síndrome urémico

Los cambios neurológicos asociados a la uremia incluyen somnolencia, temblor, disfunción cognitiva y encefalopatía [20], síntomas asociados a la retención de productos nitrogenados de desecho. Se han descrito dos presentaciones clínicas de compromiso de SNC, incluyen cambios neuropsicológicos y del estado mental que inicialmente compromete el ánimo, causa irritabilidad, trastorno del lenguaje, disminución del estado de conciencia hasta coma metabólico. En segundo lugar, se describe trastorno motor: temblor, hiperreflexia, hemiparesia, fasciculaciones, mioclonías y convulsiones generalizadas [21].

En nuestro caso se evidencia descenso progresivo de nitrogenados con el inicio de diálisis peritoneal, siendo su nivel más bajo durante la mayor expresión de síntomas neurológicos, como se ve en la figura 2. De igual forma una vez suspendida la terapia de remplazo renal se presentó un ascenso del nitrógeno urémico y creatinina sérica, que coincide con mejoría en el estado de alerta del paciente. Dado este comportamiento de los azoados y la sintomatología neurológica, no se encontró una asociación de causalidad (ver tabla 2).

Tabla 2. Datos de laboratorio.

Día hospitalización	Leucocitos (cel/mm ³)	Hb (g/dl)	Plaquetas (cel/mm ³)	Creatinina (g/dl)	BUN (g/dl)	Na mmol/l	K (mmol/l)	Ca (mmol/l)	Albumina (g/dl)
1	8610	10,8	260.000	4,15	56,4			8,6	
10	7620	9,4	247.000	4,91	55,18		4,4		
21	5690	8,6	378.000	2,81	21,13		2,4		
23	6420	10,1	449.000	3,73	20,5	137	2,1	8,4	
27	13.210	11,9	345.000	3,73	19	142	3,1		2,8
31	12.450	10,4	216.000	7,76	61,58	150	3,2		
35							4,4		
37	7660	9,9	145.000	7,51	30,1	141	4,5	8,1	

Hb: hemoglobina, Na: sodio, K: potasio, Ca: calcio, Cel/mm³: células por milímetro cúbico.

Encefalopatía por sepsis

La respuesta del sistema nervioso central ante la sepsis es de origen multifactorial, y clínicamente se manifiesta por alteración del estado de conciencia (*delirium*, coma) o síndrome convulsivo, como consecuencia de disfunción neuronal por compromiso del

microambiente neuronal y la barrera hematoencefálica. Fisiopatológicamente se asocia a neurotoxicidad, isquemia y neuroinflamación [22, 23].

En la literatura médica actual no se cuenta con criterios diagnósticos para esta patología, podríamos considerarlo un diagnóstico de asociación, el cual resuelve al dar tratamiento al foco infeccioso y descartar otras posibles causas que expliquen los síntomas. En nuestro caso clínico, se evidenció deterioro neurológico a pesar de control de foco infeccioso (peritonitis asociada a catéter peritoneal) como se muestra en la tabla 3, existe mejoría del perfil cito químico peritoneal, y normalización de recuento total de leucocitos séricos.

Tabla 3. Estudio de líquido peritoneal.

Día de hospitalización	Citoquímico leucocitos cel/ mm ³ (N%)	Cultivo líquido peritoneal
Día 15	8510 (70)	Acinobacter Baumannii. R/ampicilina, cefalotina, cefuroxima. S/ampicilina sulbactam, cefepima, ceftazidima, ciprofloxacino, gentamicina, norfloxacino.
Día 18	370 (25)	
Día 20	1100 (82)	
Día 23	3 (0)	

Cel/mm³: células por milímetro cubito, N%: porcentaje de neutrófilos, R: resistente, S: sensible.

Enfermedad cerebrovascular

En pacientes con enfermedad renal crónica el riesgo de evento cerebrovascular es alto, y aumenta a medida que la tasa de filtración glomerular desciende, es así que las personas en terapia de remplazo renal tienen 3 veces más posibilidades de desarrollar evento cerebrovascular isquémico y 6 veces más riesgo de presentar evento hemorrágico comparado con la población general [20, 24, 25]. Las manifestaciones clínicas se relacionan con la localización y tamaño de la lesión, incluyen focalización motora, déficit sensorial, afasia, disartria, vértigo entre otras; su instauración es súbita, con deterioro progresivo en el transcurso de horas (>24 horas) asociado a evidencia objetiva (patología, imágenes) de lesión isquémica focal que sigue un territorio vascular o colección de sangre dentro del parénquima cerebral o sistema ventricular de origen no traumático [26]; en nuestro caso no se encontraron lesiones a nivel de SNC de origen isquémico o hemorrágico que explicaran los síntomas (ver figura 1).

CONCLUSIÓN

Una vez descartadas otras causas posibles de encefalopatía en paciente con enfermedad renal crónica, se concluyó que el diagnóstico más probable era una encefalopatía por cefalosporinas, secundario una reacción adversa a medicamento no alérgica, predecible o tipo A, desencadenada por no ajustar dosis de cefepima a función renal [27]. Teniendo en cuenta la recomendación de la Organización Mundial de la Salud, y siguiendo los lineamientos del comité de farmacoterapia para reacciones adversas a medicamentos se aplicó el algoritmo de Naranjo para evaluar la causalidad entre el cuadro neurológico de nuestro paciente y el uso de cefepima, así se obtuvo un puntaje de 7, por lo cual se considera un evento probable (ver tabla 4).

Tabla 4. Evaluación de causalidad para RAM a la cefepima.

Algoritmo de Naranjo para evaluar la causalidad de una RAM			
Pregunta	Sí	No	No se sabe
¿Existen informes previos concluyentes acerca de esta reacción?	+1	0	0
El acontecimiento adverso ¿Apareció después de que se administrara el fármaco sospechoso?	+2	-1	0
La reacción adversa ¿Mejóro al interrumpirse el tratamiento o cuando se administró un antagonista específico?	+1	0	0
¿Reapareció la reacción adversa cuando se volvió a administrar el fármaco?	+2	-1	0
¿Hay otras causas (distintas de la administración del fármaco) que puedan por sí mismas haber ocasionado la reacción?	-1	+2	0
¿Se ha detectado el fármaco en sangre (o en otros humores) en una concentración cuya toxicidad es conocida?	+1	0	0
¿Aumentó la gravedad de la reacción al aumentarse la dosis o disminuyó al reducirla?	+1	0	0
¿Había sufrido el paciente una reacción similar al mismo fármaco o a fármacos análogos en alguna exposición previa?	+1	0	0
¿Se confirmó el acontecimiento adverso mediante pruebas objetivas?	+1	0	0
Puntuación total	7		

Las categorías correspondientes a la puntuación total son las siguientes: La RAM es: segura: 9; probable: 5-8; posible: 1-4; improbable: 0.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Luis Ernesto Barragán, internista-nefrólogo de la institución Clínica Medilaser, por su compromiso con la academia y su excelente análisis clínico que permitió establecer el diagnóstico etiológico.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores no declaran conflicto de interés.

REFERENCIAS

1. K. Holloway, T. Green, *Comités de farmacoterapia: guía práctica*, Organización Mundial de la Salud, Ginebra, 2003, p. 155.
2. Commission of the European Communities, *Regulation of the european parliament and of the council amending, as regards pharmacovigilance of medicinal products for human use, Regulation (EC) No 726/2004 laying down Community procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency*, URL: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/pharmacos/pharmpack_12_2008/pharmacovigilance-ia-vol1_en.pdf
3. European Medicines Agency, *2016 Annual Report on EudraVigilance for the European Parliament, the Council and the Commission*, London, 2017, p. 1-33.
4. U.S. Department of Health and Human Services, *Food and Drug Administration, FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) Public Dashboard*, URL: <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/ucm070093.htm>
5. Invima, Informe programa nacional de farmacovigilancia enero-febrero 2016, *Farma Seguridad*, **5**(1), 9-13 (2016).
6. Invima, Informe programa nacional de farmacovigilancia septiembre-octubre 2016, *Farma Seguridad*, **5**(5), 7-12 (2016).
7. R. Solensky, D.A. Khan, L. Bernstein *et al.*, Drug allergy: An updated practice parameter, *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, **105**(4), 259-273 (2010).

8. R. Mirakian, S.C. Leech, M.T. Krishna *et al.*, Management of allergy to penicillins and other beta-lactams, *Clin. Exp. Allergy*, **45**(2), 300-327 (2015).
9. J.A. Trubiano, K.A. Cairns, J.A. Evans *et al.*, The prevalence and impact of antimicrobial allergies and adverse drug reactions at an Australian tertiary centre, *BMC Infect. Dis.*, **15**, 572 (2015).
10. N.S. Shah, J.P. Ridgway, N. Pettit, J. Fahrenbach, A. Robicsek, Documenting penicillin allergy: The impact of inconsistency, *PLoS One*, **11**(3), e0150514 (2016).
11. A. Romano, F. Gaeta, R.L. Valluzzi *et al.*, IgE-mediated hypersensitivity to cephalosporins: Cross-reactivity and tolerability of alternative cephalosporins, *J. Allergy Clin. Immunol.*, **136**(3), 685-691 (2015).
12. C.J. Lin, S.P. Chen, S.J. Wang, J.L. Fuh, Cefepime-related encephalopathy in peritoneal dialysis patients, *J. Chinese Med. Assoc.*, **74**(2), 87-90 (2011).
13. S. Lam, I.H. Gomolin, Cefepime neurotoxicity: case report, pharmacokinetic considerations, and literature review, *Pharmacotherapy*, **26**, 1169-1174 (2006).
14. J.E. Fugate, E.A. Kalimullah, S.E. Hocker, S.L. Clark, E.F. Wijdicks, A.A. Rabinstein, Cefepime neurotoxicity in the intensive care unit: a cause of severe, underappreciated encephalopathy, *Crit. Care*, **17**(6), R264 (2013).
15. S. Abanades, J. Nolla, A. Rodríguez-Campello, C. Pedro, A. Valls, M. Farré, Reversible coma secondary to cefepime neurotoxicity, *Ann. Pharmacother.*, **38**(4), 606-608 (2004).
16. Z. Zhang, L. Pan, H. Ni, Impact of delirium on clinical outcome in critically ill patients: A meta-analysis, *Gen. Hosp. Psychiatry*, **35**(2), 105-111 (2013).
17. European Delirium Association and American Delirium Society, The DSM-5 criteria, level of arousal and delirium diagnosis: inclusiveness is safer, *BMC Med.*, **12**, 141 (2014).
18. H. Kim, S. Chung, Y.H. Joo, J.S. Lee, The major risk factors for delirium in a clinical setting, *Neuropsychiatr. Dis. Treat.*, **12**, 1787-1793 (2016).
19. K.M. Chow, A.C. Hui, C.C. Szeto, Neurotoxicity induced by beta-lactam antibiotics: From bench to bedside, *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, **24**(10), 649-653 (2005).
20. K. Vellanki, V.K. Bansal, Neurologic complications of chronic kidney disease, *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.*, **15**(8), 1-9 (2015).

21. M.W. Baumgaertel, M. Kraemer, P. Berlit, Chap. 24. Neurologic complications of acute and chronic renal disease. En *Handbook of Clinical Neurology*, Elsevier B.V., 2014, , p. 383-393.
22. A. Mazeraud, Q. Pascal, F. Verdonk, N. Heming, F. Chrétien, T. Sharshar, Neuroanatomy and physiology of brain dysfunction in sepsis, *Clin. Chest. Med.*, **37**(2), 333-345 (2016).
23. N. Chaudhry, A.K. Duggal, Sepsis associated encephalopathy, *Adv. Med.*, (2014), **2014**, 762320.
24. T. Dad, D.E. Weiner, Stroke and chronic kidney disease: Epidemiology, pathogenesis, and management across kidney disease stages, *Semin. Nephrol.*, **35**(4), 311-322 (2015).
25. H.-H. Wang, S.-Y. Hung, J.-M. Sung, K.-Y. Hung, J.-D. Wang, Risk of stroke in long-term dialysis patients compared with the general population, *Am. J. Kidney Dis.*, **63**(4), 604-611 (2014).
26. R.L. Sacco, S.E. Kasner, J.P. Broderick *et al.*, An updated definition of stroke for the 21st century: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association, *Stroke*, **44**(7), 2064-2089 (2013).
27. S.K. Sethi, V. Krishnappa, N. Nangethu, P. Nemer, L.A. Frazee, R. Raina, Antibiotic dosing in sustained low-efficiency dialysis in critically ill patients, *Can. J. Kidney Health Dis.*, **5**, 205435811879222 (2018).

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

L.C. Álvarez-Escalante, H.I. Vargas-Plazas, Encefalopatía por cefepima en paciente renal: una reacción adversa a medicamento, *Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm.*, **48**(2), 372-384 (2019).

Adulterantes presentes en plantas medicinales de mercados municipales en Costa Rica

Monserrat Madrigal-de la Selva, Andrés Mata-Monge, Sergio González-Suarez, Ramsés Alfaro-Mora*

Escuela de Farmacia, Facultad de Ciencias de la Salud, 100 metros Norte y 25 Este de Muñoz y Nanne, San Pedro de Montes de Oca, Costa Rica.

*Correo electrónico: ramses.alfaro@ulatina.net

Recibido para evaluación: 14 de diciembre de 2018

Aceptado para publicación: 2 de julio de 2019

RESUMEN

La carencia de una regulación sobre las plantas medicinales y el escaso control de calidad dado en Costa Rica ponen en riesgo la salud de la población. El objetivo del presente trabajo fue determinar la presencia de adulterantes en manzanilla (*Matricaria chamomilla*) y juanilama (*Lippia alba*) de venta a granel en mercados de San José, Heredia y Cartago, Costa Rica. Se recolectaron muestras de manzanilla y juanilama en diferentes puntos de venta dentro de los mercados de Cartago, Heredia y San José. Las muestras se analizaron en fresco y a través de los criterios establecidos por la OMS, para el control de calidad de productos herbarios, se estableció la cuantificación de materiales ajenos al producto comercializado como: insectos, mezclas de minerales del suelo, plástico, vidrio y moho. Los resultados fueron analizados con Excel 2010 y el programa estadístico IBM SPSS 22. En mercados de Heredia y San José se venden productos que no corresponden a la especie terapéutica ofrecida. La manzanilla es vendida principalmente en condiciones frescas, mientras que la juanilama varía su condición dependiendo del mercado. Hubo presencia de adulterantes, como insectos, tierra, plásticos y mohos, en las plantas de manzanilla y juanilama de venta en las provincias de Cartago, Heredia y San José.

Palabras clave: *Matricaria chamomilla*, *Lippia alba*, adulteración de alimentos, control de calidad, regulaciones del mercado.

SUMMARY

Presence of adulterants in medicinal plants of municipal markets in Costa Rica

The lack of regulation and quality control in Costa Rica on the medicinal plants has risks in public health. The aim of these work was to determinate presence of contaminants in chamomile (*Matricaria chamomilla*) and juanilama (*Lippia alba*) commercialized in the municipal markets in San José, Heredia and Cartago, Costa Rica. They were collected samples of chamomile and juanilama in different sale points within the Cartago, Heredia and San José markets. The samples were analyzed fresh and through the criteria established by WHO; for the quality control of herbal products, the quantification of materials foreign to the traded product was established: insects, mixtures of soil minerals, plastic, glass and mold. The results were analyzed with the statistical program SPSS 22. In some markets of Heredia and San José products do not correspond to the therapeutic species offered, and they were sold. Chamomile is sold mainly in fresh conditions, while the juanilama varies its condition depending on the market. There was presence of adulterants, such as insects, soil, plastics and molds, in plants chamomile and juanilama sold in the provinces of Cartago, Heredia and San José.

Key words: *Matricaria chamomilla*, *Lippia alba*, adulteration of food, Quality control, market regulations.

INTRODUCCIÓN

Las plantas medicinales son todas aquellas que en uno o más de sus órganos contienen sustancias que funcionan como principios activos, y que pueden ser utilizadas con fines terapéuticos [1]. Se conoce que, en la actualidad, las dos terceras partes de la población de los países con economías periféricas recurren a la medicina tradicional, como un sistema complementario a la medicina alopática o científica [2].

En países como Estados Unidos y Japón cerca de un 60% de la población hacen uso de las plantas medicinales y en el caso específico de Japón se sabe que existe mayor demanda de estos productos que de medicamentos sintéticos [3]. En Costa Rica un 85% de sus habitantes emplean preparaciones herbarias, se reporta que entre el 2011 y el 2016, el consumo de plantas medicinales en la población costarricense tuvo un incremento del 3%, y se indicó que la población joven fue la que más recurrió a hierbas medicinales para tratar enfermedades o bien como suplementos alimenticios [4].

El amplio consumo de este tipo de medicina tradicional se atribuye a su bajo costo y fácil acceso, que en muchas ocasiones es la única fuente para la atención sanitaria de los pacientes de menores recursos [5]. Son pocos los países que siguen la normativa propuesta por la OMS [2], donde se detalla la forma de cultivo de las plantas medicinales desde un punto de vista científico-técnico, para producir y comercializar adecuadamente las plantas medicinales, y evitar la venta de aquellas plantas que no poseen condiciones adecuadas de almacenamiento ni de producción [6].

Se considera adulterante todo material extraño como: las partes de productos herbales u otros materiales que se encuentren por encima de los límites permitidos, dentro de un producto comercializado, así como la presencia de microorganismos partes de ellos fuera de la descripción propia del material herbaria concerniente y, finalmente, las mezclas de minerales no pertenecientes al producto vegetal tales como tierra, polvo, arena y piedras [5]. El objetivo del presente trabajo fue determinar la presencia de adulterantes en manzanilla (*Matricaria chamomilla*) y juanilama (*Lippia alba*) de venta a granel en los mercados de San José, Heredia y Cartago, Costa Rica.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una investigación de tipo observacional de corte transversal descriptiva, que buscó determinar la presencia de adulterantes en dos tipos de plantas medicinales de venta en mercados municipales localizados en las provincias de Cartago, San José, y Heredia, en Costa Rica. El estudio se realizó entre el 1 de octubre y el 30 de noviembre de 2017. Se seleccionó la manzanilla (*Matricaria chamomilla*) y juanilama (*Lippia alba*) para llevar a cabo los análisis. Para poder establecer los parámetros de referencia, se utilizaron los métodos de control de calidad para materiales a base de hierbas [5] y las “directrices de la OMS sobre buenas prácticas agrícolas y de recolección (BPAR) de plantas medicinales” [2].

Se realizó un muestreo por conglomerados de los mercados de las provincias mencionadas y se procesaron 66 muestras. La recolección del material vegetal se realizó colocándolo en una bolsa plástica de doble cierre tamaño extra grande y con medida de 33,02 cm x 39,68 cm, para asegurar que todas se mantuvieron almacenadas de la misma forma y no se dañarían a lo largo del transporte al laboratorio. Se realizó un muestreo por triplicado de cada uno de los puestos de venta.

Para la determinación de la condición de venta del producto (fresco, intermedio o seco) solo se utilizó aquellas muestras que correspondieron a la identidad del producto evaluado. La identidad de las plantas se autenticó mediante un examen taxonómico, morfológico y macroscópico, en el cual se comparó la muestra contra referencias y con

base en claves taxonómicas y descripciones botánicas [7]. Luego, con un estereoscopio se observaron las partes botánicas de las muestras que se presentaron enteras.

Después parte de las muestras se colocaron en un vidrio reloj y se observaron bajo aumento mediano (10x) y mayor (100x). Finalmente, se procedió a triturar las muestras que se encontraban enteras, para llevarlas al microscopio, donde se observaron con aumento menor (10x), aumento mediano (100x) y aumento mayor (400x). Además, se reportó el estado en el que se recolectó la muestra y cómo se vende al público (fresca, intermedia o seca).

Usando el criterio de la OMS que establece que una muestra vegetal no puede exceder más del 1% de adulteración se cuantificó la presencia de adulterantes como: partes de productos herbales u otros materiales que se encuentren por encima de los límites permitidos, dentro de un producto comercializado, así como la presencia de microorganismos partes de ellos fuera de la descripción propia del material herbaria concerniente y finalmente las mezclas de minerales no pertenecientes al producto vegetal tales como tierra, polvo, arena y piedras. El porcentaje de adulteración se calculó mediante la razón del peso de material adulterado entre la razón del peso total de la muestra exactamente pesada multiplicado por cien [5].

$$\% \text{ de adulteración} = \frac{\text{peso del material extraño / adulterado}}{\text{peso total de la muestra}} \times 100$$

Las plantas se evaluaron por medio de una plantilla elaborada en MS Word 2010, para analizar los criterios de calidad del material herbario obtenido de cada uno de los puestos en los mercados estudiados. El análisis estadístico de tipo descriptivo se llevó a cabo mediante el uso de MS Excel 2010 e IBM SPSS versión 22. Para el análisis de resultados se han calculado la distribución de porcentajes de todas las variables consideradas en el estudio.

RESULTADOS

La identidad de las plantas ofrecidas en los mercados municipales de San José, Heredia y Cartago se expone en la figura 1. De las 66 muestras analizadas de manzanilla y juanilama, 56 correspondieron a la especie terapéutica solicitada en el puesto de venta, excepto en casos donde la condición bajo la que se vendía la planta impedía la determinación botánica.

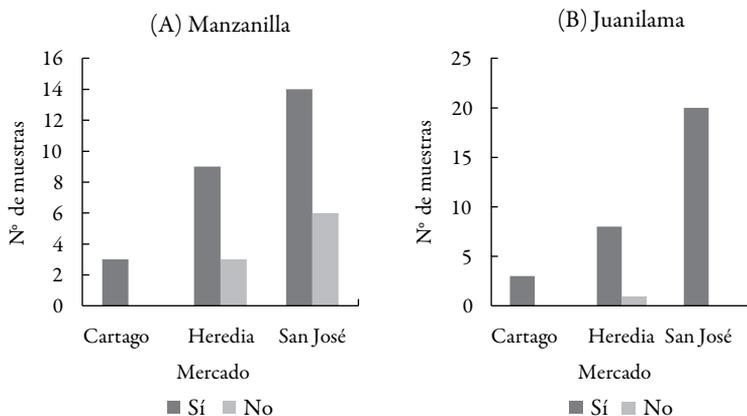


Figura 1. Identificación de la especie terapéutica según lo indicado en el punto de venta. (A) Identidad de manzanilla (*Matricaria chamomilla*). (B) Identidad de juanilama (*Lippia alba*). En mercados municipales de San José, Heredia y Cartago, Costa Rica. 2017.

Del total de muestras evaluadas 72,7% se encontraban frescas, mientras que el restante 27,3% se encontraban secas o en un estado intermedio. El mercado que ofrecía la manzanilla (figura 2A) y la juanilama (figura 2B) en mejor condición fue el de Cartago.

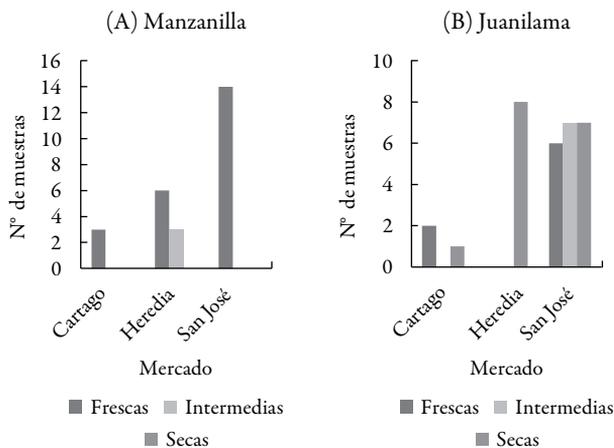


Figura 2. Condición de las muestras obtenidas según el mercado municipal de San José, Heredia y Cartago, donde se adquirió. (A) manzanilla (*Matricaria chamomilla*) (B) juanilama (*Lippia alba*). Costa Rica. 2017.

Los adulterantes que tenían mayor presencia en las muestras de manzanilla fueron insectos, restos de tierra y arena, así como de plásticos, mientras que en juanilama se encontró insectos, moho, tierra y gran cantidad de tierra y arena (ver tabla 1).

Tabla 1. Presencia de adulterantes en las muestras analizadas de manzanilla (*Matricaria chamomilla*) y juanilama (*Lippia alba*) en los principales mercados municipales de Cartago, Heredia y San José, Costa Rica. 2017.

Especie	Mercado	N.º de muestras	Insectos (%)	Polvo, arena, tierra (%)	Plástico, vidrios u otros (%)	Moho (%)	Piedras (%)
Manzanilla	Heredia	12	58,3	25,0	41,7	16,7	16,7
	San José	20	45,0	25,0	50,0	40,0	15,0
	Cartago	3	66,7	0,0	0,0	0,0	0,0
Juanilama	Heredia	8	75,0	62,5	12,5	62,5	0,0
	San José	20	35,0	15,0	35,0	65,0	0,0
	Cartago	3	0,0	0,0	66,7	0,0	0,0

Las plantas que sobrepasaron el valor mayor al 1% del criterio de la OMS (2003) se presentan en la tabla 2.

Tabla 2. Porcentaje de muestras de manzanilla (*Matricaria chamomilla*) y juanilama (*Lippia alba*) con presencia de adulterantes en más del 1% según la OMS. Costa Rica. 2017.

Especie	Mercado	N.º de muestras	Adulteración mayor al 1%
Matricaria	Heredia	12	25,0
	San José	20	58,3
	Cartago	3	33,3
Juanilama	Heredia	8	75,0
	San José	20	55,0
	Cartago	3	66,7

Algunos de los contaminantes encontrados en las plantas de manzanilla y juanilama fueron: escarabajos de grano cerrado, ácaros vivos, pulgones, cucarachas, partes de plantas que no correspondían a las especies terapéuticas (ver figura 3A), gran cantidad de tierra mezclada con el producto herbal (ver figura 3B) y telas de araña (ver figura 3C).

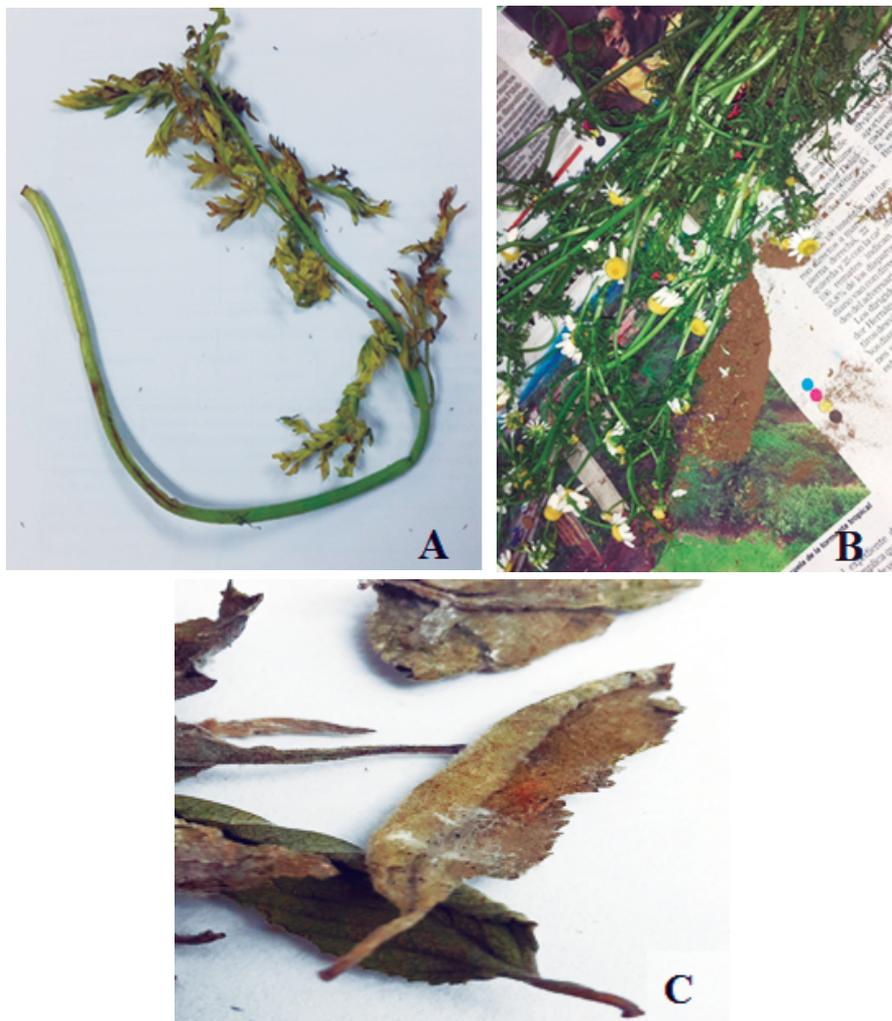


Figura 3. Imágenes de adulterantes encontrados en las muestras de manzanilla (*Matricaria chamomilla*) y juanilama (*Lippia alba*), de venta en mercados municipales. (A) Planta ajena a la especie terapéutica comercializada. (B) Restos de tierra en muestras de manzanilla. (C) Telas de araña en hojas de juanilama. Costa Rica. 2017.

DISCUSIÓN

Al realizar el análisis de la identidad de la manzanilla (*Matricaria chamomilla*) que se vende en los mercados de Heredia y San José, así como de la juanilama (*Lippia alba*) de venta en Heredia, nos percatamos de que una proporción considerable de

estas plantas no se pueden identificar, poniendo en riesgo la salud de quien consume estos productos.

En cuanto a la condición de las muestras de manzanilla (ver figura 2), en su mayoría se comercializaban frescas, debido a esto las muestras presentaron mucha humedad, lo cual crea un ambiente favorable para el crecimiento de ciertos microorganismos como hongos y bacterias [8]. La venta de manzanilla fresca no es lo más adecuado, debido a que esta especie cuenta con un mayor rendimiento en la extracción del aceite esencial cuando se utilizan las flores secas [9].

La juanilama, en su gran mayoría, se comercializan secas, excepto en Cartago, donde las muestras obtenidas se ofrecieron frescas; esto es importante, debido a que se ha demostrado que la muestra seca tiene un mayor rendimiento del aceite esencial y hay un mayor efecto benéfico, por tanto, se debe vender en una condición seca [10].

Los insectos fueron los principales adulterantes encontrados en las diferentes muestras. Su presencia se relaciona con la humedad de las muestras frescas. A pesar de esto en el caso de la provincia de Cartago no hubo adulteración con insectos en las plantas de juanilama (ver tabla 1). Los insectos hallados en la mayoría de las plantas de manzanilla fueron pulgones de la familia Aphididae, los cuales según Castro-Restrepo *et al.* [11] corresponden a los insectos más infectantes de la planta de manzanilla.

Se observó que parte de los especímenes evaluados no poseían arena, polvo, ni tierra (ver tabla 1). Sin embargo, hubo casos de presencia de tierra en las plantas de manzanilla, sobre todo cuando la muestra se ofrecía fresca. No se presentó de la misma forma en las muestras de juanilama, pues la presencia de tierra en las muestras secas fue más evidente (ver tabla 1). El consumo de tierra puede traer consecuencias a la salud, por el riesgo que existe de infección por parásitos como, por ejemplo, caridiasis (*Ascaris lumbricoides*), tricocefalosis (*Trichuris trichiura*), uncinariasis (*Ancylostoma duo-denale* y *Necator americanus*), lo que puede desarrollar una obstrucción intestinal por una infestación masiva en el caso de *Ascaris lumbricoides* [12]. Además, la tierra puede tener presencia de organofosforados, que podrían poner en peligro la vida del paciente por intoxicación [13].

Las muestras de plantas de juanilama de las provincias de Heredia y de San José fueron las que presentaron mayor porcentaje de ejemplares con moho (ver tabla 1), esto evidencia que las condiciones de almacenamiento y manejo de las plantas no fueron las adecuadas, pues favorecieron la aparición de hongos. Se tiene conocimiento de que los microorganismos ven favorecido su crecimiento en lugares húmedos [14]. Respecto a la manzanilla, se presentó mayor presencia de muestras con moho en la zona de San José.

La existencia de piedras en las dos especies analizadas fue muy baja, lo cual indica que este tipo de adulterante no se encuentra comúnmente en las plantas medicinales adquiridas en los mercados evaluados y no presenta gran relevancia. La juanilama fue la planta que sobrepasó en mayor medida el valor del criterio mayor al 1% de la OMS, en comparación con las muestras de manzanilla (ver tabla 2). Esto indica que las plantas de juanilama presentaron mayor cantidad de material extraño de tejido dañado, como hojas carcomidas por insectos, hojas con mohos y material herbario ajeno a la especie analizada. En las muestras de manzanilla, aunque presentaron menos material adulterado, siempre fue posible ver la presencia de piedras, plástico, ligas y plantas de distintas especies no pertenecientes a la muestra examinada.

CONCLUSIONES

Existe una cantidad importante de muestras que no corresponden a la identidad botánica de las plantas examinadas, lo cual puede poner en riesgo la salud de las personas que las consumen. El mayor adulterante que se encontró en las plantas de manzanilla y juanilama correspondió a insectos, seguido de contaminación con mohos, tierra y arena. Un alto porcentaje de las muestras que se estudiaron presenta un importante nivel de adulteración, lo cual no las vuelve aptas para el consumo y puede poner en riesgo la salud de las personas.

Los mercados de San José, Heredia y Cartago venden plantas medicinales de muy baja calidad y se incumple con los estándares mínimos establecidos por la OMS. Los resultados del estudio, muestran que según la ley costarricense no se cumple con lo establecido en el artículo 32 de la Ley 7472 de la Promoción de la competencia y defensa efectiva del consumidor en Costa Rica, inciso a y c, donde explica que los consumidores tienen derecho a:

La protección contra los riesgos que puedan afectar su salud, su seguridad y el medio ambiente y el acceso a una información, veraz y oportuna, sobre los diferentes bienes y servicios, con especificación correcta de cantidad, características, composición, calidad y precio [15].

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores no declaran conflictos de intereses.

REFERENCIAS

1. OMS, *Medicina tradicional: definiciones*, URL: <http://www.who.int/topics/traditionalmedicine/definitions/es/>, consultado en junio 15 de 2017.
2. OMS, *Directrices de la OMS sobre buenas prácticas y de recolección de plantas medicinales*, URL: <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s5527s.pdf>, consultado en junio 15 de 2017.
3. M. Pérez-Machín, L.M. Sueiro, A. de la Cruz, M.-Boffill, F. Morón, O. Méndez, y J. Cárdenas, Uso tradicional de plantas medicinales con acción diurética, *Rev. Biol. Trop.*, **59**(4), 1859-1867 (2011).
4. M.S. García-González, D. Sáenz-Campos, L. Rojas-Mora, Z. Tinoco-Mora, y J. Bonilla, *Exploración del uso de plantas medicinales en zona urbana de Costa Rica*, Biblioteca Nacional de Salud y Seguridad Social, Costa Rica, URL: <http://www.binasss.sa.cr/revistas/farmacos/v152/art7.htm>, consultado en julio 10 de 2017.
5. WHO, *Quality control method for herbal materials*, URL: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/h1791e/h1791e.pdf>, consultado en junio 15 de 2017.
6. A. Cáceres, *Plantas de uso medicinal en Guatemala*, Ed. Universitaria, Universidad de San Carlos de Guatemala, 1996. Vol. 1. p. 492.
7. K.M. Walker, W.L. Applequist, Adulteration of selected unprocessed botanicals in the U.S. retail herbal trade, *Econ. Bot.*, **66**(4), 321-327 (2012).
8. L.D. Villatoro, *Calidad microbiológica de plantas medicinales distribuidas en distintos puntos de venta de la ciudad capital de Guatemala*, Tesis de grado, Universidad de San Carlos de Guatemala, 2007, pp. 40-42.
9. G.R. Alvarado-Pineda, *Determinación del rendimiento del aceite esencial de las flores de manzanilla (Matricaria recutita L.) en función de la altura sobre el nivel del mar en que está cultivada, aplicando un método de extracción por arrastre de vapor nivel laboratorio*, Tesis de grado, Universidad de San Carlos, Guatemala, 2007, pp. 18-19.
10. M. Blanco, *Rendimiento de biomasa y aceite esencial de quimiotipos de Lippia alba (Mill.) N. E. Brown en respuesta a las prácticas agronómicas, y sus propiedades farmacológicas*, Tesis de grado, Universidad Nacional de la Plata, Argentina, 2014, pp. 9-12.

11. D. Castro-Restrepo, J.J. Díaz-García, R. Serna-Betancur, M.D. Martínez-Tobón, P.A. Urrea, K. Muñoz-Durango, E.J. Osorio-Durango, *Cultivo y producción de plantas aromáticas y medicinales*, 2^{ed}, Editorial Universidad Católica del Oriente, Medellín, 2013, pp. 47-67.
12. J.L. Morales, F. Arpon, C. Bravo, Obstrucción intestinal por *Ascaris lumbricoides*, *Rev. Chil. Cir.*, **61**, 13-14 (2009).
13. D.G. Fernández, L.C. Mancipe, D.C. Fernández, Intoxicación por organofosforados, *Rev. Fac. Med.* **18**(1), 84-92 (2010).
14. E. Ramos-Vásquez, D. Zuñiga-Dávila, Efecto de la humedad, temperatura y pH del suelo en la actividad microbiana a nivel de laboratorio, *Ecol. Apl.*, **1**(1-2), 123-130 (2008).
15. Procuraduría General de la Republica, 1995, Ley 7274, Promoción de la competencia y defensa efectiva del consumidor, *La Gaceta*, Costa Rica.

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

M. Madrigal-De la Selva, A. Mata-Monge, S. González-Suarez, R. Alfaro-Mora, Adulterantes presentes en plantas medicinales de mercados municipales en Costa Rica, *Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm.*, **48**(2), 385-395 (2019).

Analysis of the reports sent to an institutional patient safety program

Yira Constanza Cortázar¹, José Gilberto Orozco^{2*}, José Julián López¹.

¹RAM Group: Red para el Uso Adecuado de Medicamentos, Department of Pharmacy, Universidad Nacional de Colombia, Sede Bogotá, Cra. 30 N.° 45-03, Bogotá D. C., Colombia.

²Faculty of Medicine, Universidad Nacional de Colombia, Sede Bogotá, Cra. 30 N.° 45-03, Bogotá D. C., Colombia.

*E-mail: jgorozcod@unal.edu.co

Received: January 17, 2019

Accepted: July 2, 2019

SUMMARY

Introduction: pharmacovigilance and patient safety programs have in common the monitoring of drugs, but despite sharing epidemiological method, language and legislation, there does not seem to be a clear relationship between them. **Objectives:** characterize and analyze the reports sent to the institutional patient safety program. **Materials and methods:** observational descriptive cross-sectional study of the reports database from an institutional patient safety program during 2016. Medication errors were classified according to the document WHO 2009. Adverse Drug Reactions (ADR) were classified according to Uppsala Monitoring Center. **Results:** from the patient safety program it was detected that the omission of drugs or doses was the most frequent error (42.8%) followed by ADRs (20.9%). Harmful incidents were the most frequent (61.2%) followed by no harm incidents (38.8%). From the pharmacovigilance program 41 ADR and 15 therapeutic failures were identified, in which Phlebitis was the most frequently reported (23, 7%) followed by hypersensitivity reactions (18.4%) and excessive neuromuscular blockade (13.1%). **Conclusions:** a very important amount of incidents is not considered by any of the two programs, losing a valuable risk management opportunity. The program did not identify a clear distinction between harmful incident and ADR.

Key words: Pharmacovigilance, patient safety, adverse drug reactions, medication errors.

RESUMEN

Análisis de los reportes enviados a un programa institucional de seguridad de pacientes

Introducción: los programas de farmacovigilancia y seguridad de pacientes tienen en común la vigilancia de los medicamentos, pero a pesar de compartir método epidemiológico, lenguaje y legislación, no parece existir una clara articulación entre ellos. **Objetivos:** caracterizar y analizar los reportes enviados al programa institucional de seguridad de pacientes. **Materiales y métodos:** estudio observacional descriptivo de corte transversal de la base de datos de reportes de un programa de seguridad de pacientes durante el 2016. Los errores de medicación se clasificaron según el documento OMS del 2009. Las reacciones adversas (RAM) se clasificaron de acuerdo con el Uppsala Monitoring Center. **Resultados:** desde el programa de seguridad de paciente se detectó que la omisión de medicamentos o dosis fue el error más frecuente (42,8%) seguido por las RAM (20,9%). Los incidentes con daños fueron los más frecuentes (61,2%) seguidos por los incidentes sin daño (38,8%). Desde el programa de farmacovigilancia se identificaron 41 RAM y 15 fallos terapéuticos siendo la flebitis las más frecuentemente reportadas (23,7%) seguidas de las reacciones de hipersensibilidad (18,4%) y el bloqueo neuromuscular excesivo (13,1%). **Conclusiones:** una proporción importante de incidentes no es tomada en cuenta por ninguno de los dos programas, perdiéndose una valiosa oportunidad de gestión del riesgo. En el programa no se identificó una clara distinción entre incidente con daño y RAM.

Palabras clave: Farmacovigilancia, seguridad del paciente, reacciones adversas relacionados con medicamentos, errores de medicación.

INTRODUCTION

Although by 1848 an attempt to make reports of suspicion of adverse drug reactions (ADR) had already been made due to the death of a young woman by the administration of chloroform during surgery in England [1], it was only until 1960s that the first pharmacovigilance (PV) systems were originated as a result of the phocomelia outbreak caused by the administration of thalidomide [2]. After this episode, a series of articles have been published evidencing the harm caused by drugs: Talley's study published in 1974 identified that 2.9% of admissions to the health service were for this reason and that 6.2% of the patients died [3].

Subsequently, Manasse published in 1989 a couple of articles where he states that, in 1987, drugs mortality affected 12 thousand Americans and morbidity reached to 15 thousand hospitalizations. He also coined the expression *Drug Misadventuring* to describe negative drug experiences that he considered a problem of public policy derived from the excessive use of drugs and error-prone preparation and distribution systems [4, 5]. Lazarou *et al.*, in 1998, identified that the incidence of serious and fatal ADR in hospitals in United States was extremely high [6].

According to the current definition of the World Health Organization (WHO), the PV is concerned with the identification, evaluation and prevention of adverse events and drug related problems, as a result of the use of these [7]. By 2012 the national pharmacovigilance program in Colombia considered that PV should study the problems related to the use and effects of the use of drugs in society with the aim of preventing and solving them [8, 9]. Today, regulatory agencies work to balance free access to drugs with safety concerns, in line with their mission to protect the public health advancement [10].

Not only ADR are part of the daily concerns of health professionals, there is also an interest in others risks of health care, such as nosocomial infections, complications of the clinical course and medication errors. From 1955 the sanitary and economic consequences of these risks were evident, which Moser a year later called “diseases of the progress of medicine”. After these dates, there have been several studies where it is estimated that between 4% and 17% of adverse events occur in hospitals, of which approximately half were considered avoidable [11].

The document *To err is human* identified that about 98,000 people die in a year due to errors in health care that occur in hospitals. After this document, the WHO in 2004 pointed out to the governments of the world the need to establish programs that guarantee safe actions in the care of the patient in the hospital setting and suggested a global strategy to fulfill this purpose [12, 13]. Colombia has not been unaware of this situation and through the Ministry of Social Protection urges institutions to implement and continuously validate a Patient Safety Program (PSP) that guarantees the best conditions for the care of the Colombian people in terms of health and for which it has issued specific regulations [14, 15].

It can be thought that the pharmacovigilance programs (PVP) were part of the origin of the patient safety programs (PSP) in which the interest of investigating not only the risks associated with the drugs but with all the health care is deepened. PSPs in their philosophy extend the focus of safety in patient care and include in their objectives the inspection of activities related to health care, such as skin integrity, prevention of falls, control of medical devices, monitoring of blood derivatives, among others.

These programs incorporate in their concept the inherent risk of health care service and part of their analysis includes the evaluation of the causes of the errors or failures in the system that will allow to establish corrective actions in future risk situations for the patient. It is observed in the aforementioned a notable difference with the PVP in which the approach is directed towards the identification of ADR, its notification and quantification, without making much emphasis that at least half of them are the consequence of errors or failures in any point of the drug chain and that by definition are preventable [16].

Despite these two programs led by the WHO, the negative consequences for the patients' health are still far from being controlled or minimized due, among other reasons, to the current biomedical model that aims to solve the health issues with medical interventions, among which drugs are an essential part, and a neoliberal economy that turned health into a business model [17, 18].

One of the common points of PVP and PSP are drugs. Despite the use of common words (ADR, medication error, etc.), the same epidemiological method (risk approach) and recognition by health authorities, there does not seem to be a clear relationship between them and it has even been identified that there is an important variability in the PVP, which limits the comparability between different information systems and it hampers efforts to add data among cohorts [19].

This study characterized the reports, identified the differences in the way of classifying them and the scope of each program, with which it was possible to identify improvement opportunities in an institutional PSP.

METHODOLOGY

An observational descriptive cross-sectional study with retrospective information collection was carried out where all the reports of the institutional application of the PSP were included during 2015 and there were excluded duplicated, invalid reports (report does not correspond to reality or presents some inconsistency), tests (information is introduced to verify the integrity of the application), which are related to the hospital infrastructure, correspond to personal complaints or contain insufficient information. The reports were classified according to the categories established in the document *The Conceptual Framework for the International Classification for Patient Safety* (ICPS) by WHO 2009 [20]. For the classification of ADR, the tools suggested by the Uppsala Monitoring Center were used, such as the Naranjo algorithm (causality), the system/organ affected and the severity [21].

The institutional ethics committee approved the study in accordance with the Declaration of Helsinki and the resolution 008430 of 1993 according to the specified in article 11 of chapter I of the Ministry of Health of Colombia. The present study is a risk-free investigation, therefore, written informed consent is not required.

RESULTS AND DISCUSSION

According to the database used in the study, 1481 safety cases were reported in 2015. These cases group the work of the different committees and safety groups that are part of the PSP. After the preliminary analysis, 439 (29.6%) news were discarded (from here on out reports), because they fulfill some excluded criteria, leaving 1042 total valid reports of which 196 (18.8%) were identified and are related to drugs and make up the common core between the PSP and the PVP. Figure 1 shows the process and results of the initial evaluation. The results analyzed by the authors from the point of view of the two programs are shown below.

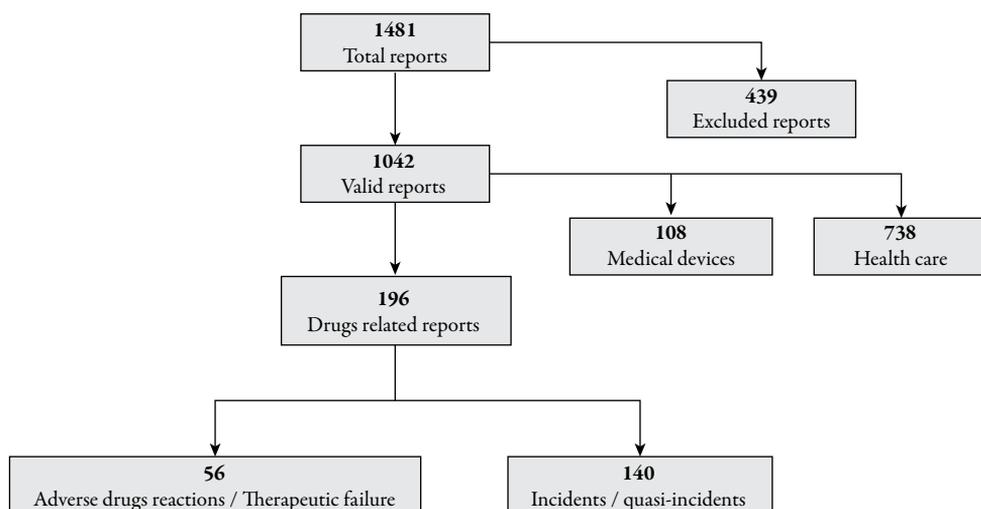


Figure 1. Flow diagram of the selection and classification of the reports.

PSP: Medication Errors

Table 1 shows the distribution of reports according to the classification of errors of the WHO where 42.8% (84/196) correspond to omission of drugs or doses, followed by 20.9% (41/196) related to ADR. Sixteen reports could not be classified in any category, so it was necessary to create 2 additional categories: “therapeutic failure” (15 reports) and “unclassifiable”, corresponding to a wrong adjustment event (1 report).

Table 1. Distribution of errors according to WHO.

Problem	N.º	%
Omission of drug or dose	84	42.86
Adverse drug reaction	41	20.92
Therapeutic failure	15	7.65
Wrong medicine	14	7.14
Inadequate storage conditions	13	6.63
Incorrect dose or frequency	10	5.1
Wrong information/instructions	8	4.08
Galenic form or wrong presentation	4	2.04
Wrong patient	3	1.53
Contraindication	2	1.02
Wrong way, wrong quantity	1	0.51
Not classifiable	1	0.51
	196	100

Notifiable events were formed by 61.2% (120/196) of harmful incidents which included ADR (41/120), therapeutic failures (15/120) and damage related to delay in surgery, additional examinations, rupture or drug damage or the performance of strict monitoring (64/120). The remaining 38.8% (76/196) of the reports were represented in no harm incidents.

PVP: Adverse drug reactions

There were identified 41 ADR and 15 therapeutic failures that correspond to a 5.4% (56/1040) of the total of the reports and to a 28.6% (56/196) of reports related to drugs. Their distribution is in Table 2 where it is observed that phlebitis is the most frequently reported with 36.6% (15/41), followed by hypersensitivity reactions with 19.5% (8/41) and excessive neuromuscular blockade with 12.1% (5/41).

During the study period, 9 900 patients were treated, which shows an incidence of ADR of 0.56%. According to the affected organ system, the skin and appendage occupy the first place with 42.8% (24/56) followed by the nervous system with 23.2% (13/56). According to the severity of ADR, most of them were moderate with 82.2% (46/56) and the remaining 17.8% (10/56) were serious.

Table 2. Distribution of adverse drug reaction (ADR).

ADR	Drug	Severity	N.º	%
Phlebitis	Polymyxin B, vancomicina, fenitoína, no drugs related.	Moderate	15	26.8
Therapeutic failure	Dexmedetomidine, midazolam, fentanyl, labetalol	Moderate	15	26.8
Hypersensitivity reaction	Cefazolin, dipyrrone, phenytoin, hyoscine, levetiracetam, morphine, piperacillin, rituximab	Moderate	8	14.3
Neuromuscular blockade	Rocuronium	Serious	5	8.9
Over-anticoagulation	Heparin, warfarin	Serious	4	7.1
Emesis	Noradrenaline, no drugs related	Moderate	3	5.3
Agitation, anxiety	Dexmedetomidine	Moderate	1	1.7
Hypertensive crisis	Oxygen	Serious	1	1.7
Extrapyramidalism	Haloperidol	Moderate	1	1.7
Hypoglycemia	Insulin glargine	Moderate	1	1.7
Hypotensión	Prazosin	Moderate	1	1.7
Reverse psoriasis	Certolizumab	Moderate	1	1.7

The results of the causality analysis with the Naranjo algorithm obtained a score of 7 in all cases, with the exception of rocuronium which was assigned an additional point (+8) due to the fact that the sugammadex was used to reverse the blockade, however, they all get into the PROBABLE category.

Regarding the ABC classification, 78.1% (32/41) belong to class A (phlebitis, neuromuscular blockade, overanticoagulation, etc.) and 21.9% (9/41) belong to class B (hypersensitivity reactions).

Drugs involved in the reports

The classification of drugs was carried out by anatomic group according to the Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classification System [22]. It was identified that the drugs most frequently involved in the reports correspond to the N group with 32.1% (18/56), followed by C group with 10.7% (6/56), and J and M group each with 8.9% (5/56). Other groups with low percentage were L and A group. It was necessary

to create “category X” (no reported drug), which corresponds to the report of an event where some problem is mentioned without a specific description of the international common denomination.

The present study identified that 1 out of 4 reports were rejected, this can be explained by some of the following reasons: incomplete socialization of the program, high health-care burden, high professionals and students turnover (university hospital), although it can also be interpreted as a sign of dissatisfaction with co-workers or workplace conditions. These invalid reports have a negative impact on the program because the classification of the reports is done manually by a trained person and the time of reading increased.

Another finding of the present investigation was a higher frequency of the incident reports related with care (70.8%), followed by those related to drug (18.8%), and, finally, those with medical devices (10.4%). Given that the interest of this work corresponds to drugs, it can be mention that the frequency of reports related to this supply is within the numbers identified in studies such as ENEAS with 37.4% [10], IBEAS with 8,23% [16] and SYREC with 24.6% [23]. In relation to Colombian studies, some studies covering several years, and more than 5 million people have been published [24-26], but it was not possible to contrast the results, since it is used another approach and a different classification to the one used by international studies.

The findings of reports on drugs omission, inadequate storage conditions and wrong medication can be the reflection of the lack of a drug distribution system, whose purpose, precisely, is to reduce these errors [27]. These results are consistent with a study conducted in the hospitalization service of a clinic in the city of Cali (Colombia) [28] and another study conducted by Machado *et al.* for 8 years in ambulatory pharmacies in different cities of Colombia [26]. However, it is necessary to emphasize that the comparison of these results with other studies is difficult because of the use of different types of classification and several settings of study (community, hospital, ambulatory, etc.). For example, a recent report in England identifies the potentially inappropriate prescription as an error, as well as administration, monitoring, and dispensing errors [29]. This difficulty was reflected in the present study, so it was necessary to create categories to classify the problems of drug adequacy and therapeutic failure.

According to the typology of the notifiable events, it is identified that more than half of the reports correspond to harmful incidents. It was necessary to clarify in this section that the harm described in the PSP not only include ADR and TF that has to do with the consequences on the biological integrity, but also includes another type of harm that affects other areas of the person or the health system (delay in surgery,

intensive monitoring, drug damage, etc.). The development and consolidation of the program possibly leads to the predominance of the near miss incidents report, since they are closer to prevention and constitute the first sign of incidents that may lead or not to harm. This high proportion of harmful incident reports can be related to the fact that people tend to report those events that produce harm, since those that do not bring consequences can be considered “normal” [30].

Regarding to harmful incidents, it is necessary to clarify that, from the PSP perspective, these damages are not always related to the affection to human biology (which in PV would be called ADR), but also include aspects such as delay in surgery, intensive monitoring, drug damage, etc. According to this consideration, it is noteworthy that a little less than half of these incidents correspond to ADR and, therefore, were included in the PVP activities, while the remaining percentage of incidents, which also caused harm, was not considered. In addition, those no harm incidents reports are not analyzed, mainly due to high workload, which means that an important opportunity to manage risk is lost. This is one of the most relevant findings of the present study, since it shows that the PV should also deal with errors or infractions in order to be corrected and prevented. Some authors have identified this need and make a call so that medication errors are considered in the PVP [31, 32]. Therefore, it is necessary to visualize these findings as an opportunity for improvement, first identifying that the scope of the two programs pose as a challenge the non-duplicity of efforts, and as an opportunity, not leaving problems unattended, specifically the near miss incidents and no harm incidents.

In the referenced studies it was not possible to identify the results in terms of no harm incidents or near miss incidents. Some of them describe the results in terms of ADR or ME without considering the infractions and other notifiable events mentioned at the beginning of the paragraph. It is not possible to make a direct comparison with other studies related to the subject because of the following reasons: equal or very similar terms to refer to different things (adverse event in PV vs adverse event in PS); different terms to refer to the same (adverse event or preventable ADR in PV vs medication error in PS); lack of knowledge by the PV programs that only study ADR of medication errors that do not reach patients (near miss incidents), and medication errors that do not produce obvious damage (no harm incidents) and, finally, some discrepancies in the harmonization of terms used in the Colombian norm vs WHO (incident related to patient safety according to WHO 2009 and incident according to Minprotection 2008 and 2009).

Regarding the PVP, it is considered that the proportion of ADR reported seems low if one considers that some studies indicate much higher numbers [11, 16]. These results

may also be related to underreporting, one of the main problems of passive pharmacovigilance [7]. A document prepared by Varallos *et al.* explains that this low report occurs for what has been called “the seven capital sins of underreporting” 1) consider that serious ADR are well documented, 2) fear of being involved in legal proceedings, 3) feeling guilty for having been responsible for the harm to the patient, 4) ambition of a group to publish serious cases, 5) lack of knowledge about how to make the notification, 6) insecurity about the report of ADR and, 7) indifference, lack of interest, time or other excuse to postpone the notification. The main causes of ADR underreporting found in the studies included in a systematic review were ignorance and insecurity, findings related to the low knowledge of professionals about drug safety analysis activities and for which, the authors propose that professional notifications can be promoted through educational interventions aimed to clarify the importance of the practice, in addition to the concepts and processes involved in these activities [30]. For the present study, this could also be the cause of the deficient registration in the institutional application and invalid reports.

The drugs related to the notification of ADR classified by therapeutic groups differ from the results found by: Machado *et al.* in Colombia for 7 years, De las Salas *et al.* in two pediatric hospitals for 6 months, Moscoso *et al.* in a second level hospital in Bogotá for 3 months, and the study conducted by Chaves in 31 second level institutions in the city of Bogotá for a year, where antibiotics are among the drugs that report the most ADR, although they agree that the skin is the most affected organ system [25, 33-35]. These studies also coincide in identifying the severity of ADR as moderate. Although some similarities are found, differences are also found in some of the results, this can be explained by the type of institution and the methodology used for identification (active vs. passive).

The results suggest that a greater commitment of the leaders of the programs is necessary to improve the quality of the reports, the underreporting, especially in relation to ADR. Regarding the no harm incidents or near miss incidents, it is considered that they are an opportunity for improvement to propose risk management strategies.

Although the two programs coexist in the institution and there are published studies related to patient safety and pharmacovigilance, no similar studies were found in the literature review for the present study that attempted to reflect on the relationship of the programs in specific hospitals. However, documents such as the one written by the WHO in 2014 and the EMA in 2015 allow to deduce that studying the real relationship of these programs is at the heart of the PV and PS programs [31, 36]. For almost 20 years, several authors have discussed the need for a change in the scope, approach or methods used to perform pharmacovigilance. It is possible that these findings are the

result of the movement on patient safety or a societal need to counteract the growing outbreak of drug-induced iatrogenia [32, 37-43].

There is a need to broaden the vision of health surveillance systems to include aspects such as drug-related problems, medication errors and adverse reactions. It has not yet been possible to integrate and incorporate these terms into a single program, perhaps for reasons that range from the purely philosophical, to a predominance of positivism, going through political and economic causes whose analysis goes beyond the scope of this research [44-46].

ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank the Universidad Nacional de Colombia.

CONFLICT OF INTERESTS

The authors state that they do not present any type of conflict of interests.

REFERENCES

1. P. Routledge, 150 years of pharmacovigilance, *Lancet*, **351**, 1200 (1998).
2. B.L. Strom, What is Pharmacoepidemiology? In: B.L. Strom, S. Hennessy (editors), *Pharmacoepidemiology*, 5th ed., John Wiley & Sons, Ltd., Chichester, UK, 2012.
3. R.B. Talley, M.F. Laventurier, Drug-induced illness, *JAMA*, **229**, 1043 (1974).
4. H. Manasse, Medication use in an imperfect world: Drug misadventuring as an issue of public policy, Part 1, *Am. J. Hosp. Pharm.*, **46**, 929 (1989).
5. H. Manasse, Medication use in an imperfect world: Drug misadventuring as an issue of public policy, Part 2, *Am. J. Hosp. Pharm.*, **46**, 1141 (1989).
6. J. Lazarou, B.H. Pomeranz, P.N. Corey, Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies, *JAMA*, **279**, 1200 (1998).
7. Organización Panamericana de la Salud, *Buenas prácticas de farmacovigilancia*, Washington, D. C., 2011.

8. N. Angulo, F. Jiménez, R. Valcárcel, C.P. Vaca, J.G. Orozco, J.J. López, Conceptos básicos en farmacovigilancia, *Boletín de Farmacovigilancia* (Suplemento), **3**, 1 (2006).
9. N. Angulo, F. Jiménez, R. Valcárcel, C.P. Vaca, J.G. Orozco, J.J. López, Conceptos básicos en farmacovigilancia 1. *Boletín de Farmacovigilancia*, **4**, 1 (2006).
10. A. Baciú, K. Stratton, *The future of drug safety: promoting and protecting the health of the public*, Committee on the Assessment of the US Drug Safety System, Washington D.C., 2006.
11. J.M. Aranaz, R.C. Aibar, B.J. Vitaller, *Estudio nacional sobre los efectos adversos ligados a la hospitalización*, ENEAS 2005, Ministerio de Sanidad y Consumo, Madrid, España, 2006. URL: https://www.msssi.gob.es/organizacion/sns/plan-CalidadSNS/pdf/excelencia/opsc_sp2.pdf
12. L.T. Kohn, J.M. Corrigan, M.S. Donaldson (editors), *To err is human: building a safer health system*, Institute of Medicine (US) Committee on Quality of Health Care in America, National Academies Press, Washington D.C., 2000.
13. Organización Mundial de la Salud, *Alianza mundial para la seguridad del paciente: la investigación en seguridad del paciente*, París, 2008, URL: http://www.who.int/patientsafety/information_centre/documents/ps_research_brochure_es.pdf.
14. Ministerio de Salud y Protección Social, *Seguridad del paciente y la atención segura*, Bogotá, 2014, URL: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/CA/Guia-buenas-practicas-seguridad-paciente.pdf>
15. Ministerio de Salud y Protección Social, *Sistema único de acreditación Bogotá (Colombia)*, 2014, URL: <https://www.minsalud.gov.co/salud/PServicios/Paginas/sistema-unico-acreditacion-sistemaobligatorio-garantia-calidad.aspx>
16. A.J. Aranaz, R.C. Aibar, R. Limón-Ramírez, A. Amarilla, F.R. Restrepo, O. Urroz *et al.*, Prevalence of adverse events in the hospitals of five Latin American countries: Results of the 'Iberoamerican study of adverse events' (IBEAS), *BMJ Qual. Saf.*, **20**, 1043 (2011).
17. J. Velasco- Rico, Neoliberalismo, salud pública y atención primaria: las contradicciones en el paradigma de salud para todos, *Colombia Med.*, **28**, 27 (1997).
18. E.L. Menéndez, Modelo médico hegemónico: reproducción técnica y cultural, *Natura Medicatrix*, **51**, 17 (1998).

19. C. Bailey, D. Peddie, M.E. Wickham, K. Badke, S.S. Small, Doyle, M.M. Waters *et al.*, Adverse drug event reporting systems: A systematic review, *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **82**, 17 (2016).
20. Organización Mundial de la Salud, *Marco conceptual de la clasificación internacional para la seguridad del paciente*, Ginebra, 2009. URL: http://www.who.int/patientsafety/implementation/icps/icps_full_report_es.pdf.
21. World Health Organization, *The WHO programme for international drug monitoring*, Uppsala, 2017. URL: http://www.who.int/medicines/regulation/medicines-safety/about/drug_monitoring_prog/en/
22. ATC/DDD Index 2014 Norwegian, WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, 2018, URL: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/
23. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad, *Incidentes y eventos adversos en medicina intensiva. Seguridad y riesgo en el enfermo crítico. SYREC 2007*, Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad, Madrid, 2010, URL: <https://www.seguridaddelpaciente.es/resources/documentos/syrec.pdf>
24. J.E. Machado-Alba, C. Giraldo-Giraldo, J.C. Moncada-Escobar, Farmacovigilancia activa en pacientes afiliados al sistema general de seguridad social en salud, *Rev. Salud Pública*, **12**, 580 (2010).
25. J.E. Machado-Alba, M.J. Londoño-Builes, L.F. Echeverri-Cataño, S.A. Ochoa-Orozco, Adverse drug reactions in Colombian patients, 2007-2013: Analysis of population databases, *Biomédica*, **36**, 59 (2016).
26. J.E. Machado-Alba, J.C. Moncada, P.A. Moreno-Gutiérrez, Medication errors in outpatient care in Colombia, 2005-2013, *Biomédica*, **36**, 251 (2016).
27. V. Napal, M. González, J.R. Ferrándiz, Dispensación con intervención previa del farmacéutico: dosis unitarias, In: *Farmacia hospitalaria*, Tomo I, Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, Madrid, 2002, pp. 389-414. URL: <https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/fhtomo1/cap2611.pdf>
28. J. Castro-Espinosa, Frecuencia y caracterización de los errores de medicación en un servicio de hospitalización de una clínica en Cali, Colombia, *Rev. Colomb. Cienc. Quim. Farm.*, **42**, 5 (2013).

29. R.A. Elliott, E. Camacho, F. Campbell, D. Jankovic, M.M. St James, E. Kaltenthaler *et al.*, *Prevalence and economic burden of medication errors in the NHS in England*, Manchester Centre for Health Economics, Division of Population Health, Health Services Research and Primary Care, School of Health Sciences, University of Manchester, 2018. URL: <http://www.eepru.org.uk/wp-content/uploads/2018/02/eepru-report-medication-error-feb-2018.pdf>
30. F.R. Varallo, S.O. Guimaraes, S.A. Abjaude, P.C. Mastroianni, Causes for the underreporting of adverse drug events by health professionals: A systematic review, *Rev. Esc. Enferm. USP*, **48**, 739 (2014).
31. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, *Good practice guide on recording, coding, reporting and assessment of medication errors*, European Medicines Agency, 2015. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2015/11/WC500196979.pdf
32. I.R. Edwards, A new Erice report considering the safety of medicines in the 21st century, *Drug Saf.*, **40**, 845 (2017).
33. S.M. Moscoso-Veloza, G.F. Ramírez-Cubillos, J.J. López-Gutiérrez, B.E. Gerena-Useche, Reacciones adversas a medicamentos en el Hospital de Suba de Bogotá, *Rev. Salud Pública*, **8**, 209 (2006).
34. M. Chaves, Caracterización de reacciones adversas a medicamentos en adultos mayores de 44 años en Bogotá, D.C., enero a diciembre, 2012, *Biomédica*, **35**, 34 (2015).
35. R. de las Salas, D. Díaz-Agudelo, F.J. Burgos-Flórez, C.P. Vaca, D.V. Serrano-Meriño, Adverse drug reactions in hospitalized Colombian children, *Colombia Méd.*, **47**, 142 (2016).
36. WHO, *Reporting and learning systems for medication errors: the role of pharmacovigilance centres*, World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2014.
37. J.G. Orozco, *De la farmacovigilancia al monitoreo crítico de los medicamentos. El proceso de registro de medicamentos en Colombia*, Tesis doctoral, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, 2012, pp. 50-80.
38. F.J. De-Abajo, El medicamento como solución y como problema para la salud pública. Una breve incursión a los objetivos de la farmacoepidemiología, *Rev. Esp. Salud Pública*, **75**, 281 (2001).

39. J.R. Laporte, Fifty years of pharmacovigilance. Medicines safety and public health, *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.*, **25**, 725 (2016).
40. O. Caster, R.I. Edwards, Reflections on attribution and decisions in pharmacovigilance, *Drug Saf.*, **33**, 805 (2010).
41. R.I. Edwards, Causality Assessment in Pharmacovigilance: Still a Challenge, *Drug Saf.*, **40**, 365 (2017).
42. J. Gervas, *El fracaso programado de la farmacovigilancia. A propósito del «escándalo Depakine»: Hay culpables y no son los médicos*, No Gracias: Organización Civil Internacional (España, Argentina, Uruguay) por la transparencia, la integridad y la equidad en las políticas de salud, la asistencia sanitaria y la investigación biomédica, Madrid, 2018. URL: <http://www.nogracias.eu/2018/03/19/fracaso-programado-la-farmacovigilancia-proposito-del-escandalo-depakine-culpables-no-los-medicos>
43. J. Price, Pharmacovigilance in crisis: Drug safety at a crossroads, *Clin. Ther.*, **S0149-2918**, 30088 (2018).
44. E. Morin, Epistemología de la complejidad, *Gazeta de Antropología*, **20**, 1 (2004).
45. A. Ugalde, N. Homedes, Las reformas neoliberales del sector de la salud: déficit gerencial y alienación del recurso humano en América Latina, *Rev. Panam. Salud Pública*, **17**, 202 (2005).
46. I. Illich, *Némesis médica: La expropiación de la salud*, Barral editores, España, 1975, p. 218.

HOW TO CITE THIS ARTICLE

Y.C. Cortázar, J.G. Orozco, J.J. López, Analysis of the reports sent to an institutional patient safety program, *Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm.*, **48**(2), 396-410 (2019).

Effect of *Lippia alba* essential oil administration on obesity and T2DM markers in Wistar rats

Maria Victoria Acevedo-Estupiñan^a, Elena Stashenko^b, Fernando Rodríguez-Sanabria^c

^aUniversidad Industrial de Santander, Medicine School, Basic Sciences Department, Research Group on Tropical Diseases (CINTROP). Programa Joven Investigador (Young Researcher program), Colciencias, 2013, Cra. 32 # 29-31, Bucaramanga, Santander, Colombia.

^bUniversidad Industrial de Santander, Basic Science School, Chemistry Department, Research Center for Agro-industrialization of Tropical Medicinal Aromatic Plant Species (CENIVAM), Cra. 27 calle 9, Bucaramanga, Santander, Colombia.

^cUniversidad Industrial de Santander, Medicine School, Basic Sciences Research Department, Group on Tropical Diseases (CINTROP) and Research Group of Human Genetics, Cra. 32 # 29-31, Bucaramanga, Santander, Colombia.

*E-mail: frodrig@uis.edu.co

Received: February 12, 2019

Accepted: July 2, 2019

SUMMARY

Introduction: *Lippia alba* (Mill) N.E. Brown (Verbenaceae) is an aromatic plant from Central America, South America, and the Caribbean, it is traditionally used by the Colombian population to treat various diseases such as diabetes and hypertension. The purpose of this research was to evaluate the metabolic effects of *Lippia alba* essential oil (EO) oral administration on obesity and diabetes markers in Wistar rats. **Methods:** control and Streptozotocin (STZ) diabetes induced rats were used to evaluate the EO metabolic effects. Glucose and triglycerides were measured using commercial colorimetric kits, the animals' weight was followed for 21 days treatment and TNF- α and adiponectin concentration was determined with ELISA technique. **Results:** The consumption of EO shows body weight gain regulation, lower glucose and cholesterol levels in normal rats and lower TNF- α in comparison with the Glibenclamide treated rats between the STZ diabetic groups. No toxic effects were founded. **Conclusions:** The EO exerts a beneficial metabolic effect in rats, therefore it is interesting to be evaluate a future in human beings with T2DM or overweight.

Key words: Cytokines, essential oil, *Lippia alba*, metabolism, obesity, type 2 diabetes mellitus.

RESUMEN

Efecto de la administración del aceite esencial de *Lippia alba* sobre la obesidad y los marcadores T2DM en ratas wistar

Introducción: *Lippia alba* (Mill) N.E. Brown (Verbenaceae) más conocida como pronto alivio, es una planta aromática de Centro, Sur América y el Caribe que se utiliza tradicionalmente en Colombia para el tratamiento de diversas enfermedades, como la diabetes e hipertensión. El objetivo del trabajo fue evaluar el efecto metabólico del aceite esencial de *Lippia alba* (Mill), administrado oralmente, sobre moléculas relacionadas con obesidad y diabetes en ratas Wistar. **Métodos:** se pesaron los animales diariamente. Después de 21 días de tratamiento con el AE se determinó en plasma la glucosa, triglicéridos con kits comerciales y las adipocitoquinas (adiponectina y factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) marcadores de resistencia a la acción de la insulina) por la técnica de ELISA. **Resultados:** el consumo de AE mostró una regulación en la ganancia de peso corporal y disminución en los niveles de glucosa y triglicéridos en los animales normales que recibieron el AE. Dentro de los grupos con diabetes inducida, el grupo tratado con AE mostró menores valores de TNF- α comparado con el grupo tratado con glibenclamida. **Conclusiones:** el AE ejerce un efecto benéfico en el metabolismo de los animales, por lo tanto, es interesante para ser evaluado en seres humanos con diabetes o sobrepeso.

Palabras clave: Metabolismo, aceite esencial, *Lippia alba*, adipocitoquinas, obesidad, DMT2.

INTRODUCTION

Throughout its existence, humans have faced hunger and diseases periods that have threatened with its extinction. Their survival has depended on the ability to store energy and use it in times of limited food availability as well as the ability to cope with infections and the damages caused by them.

This is how the metabolic and immune systems have ensured the basic requirements for survival and have evolved together, although independently. Several hormones, cytokines, transcription factors, and lipids participate in both systems and, in addition to using the same metabolic and immune mechanisms, they can regulate each other [1]. For instance, a normal inflammatory response needs active metabolic pathways to divert energy, which is the case of stored lipids that are mobilized in the fight against an infection during the acute phase response. The inflammatory response (obesity is considered a state of chronic inflammation) favors a catabolic state and suppresses anabolic pathways, such as the insulin signaling pathway [2].

Nowadays, excessive consumption of energy-rich foods has now become a serious public health problem in the world, which, along with wrong lifestyles, has led to the emergence of two diseases which are characteristic of the Western Hemisphere: obesity and type 2 diabetes. The biochemical consequences in an overweight organism are energy imbalance and metabolic stress that produce an inflammatory and oxidizing response [3].

Initially, the treatment of these two diseases is aimed at decreasing weight and glucose in the plasma by means of diet and aerobic exercise. However, lack of commitment to this treatment causes hypoglycemic agents and medications to be prescribed in order to help body weight regulation.

Hypoglycemic agents on the market, although effective in controlling plasma glucose, have undesirable and sometimes serious side effects for the individuals who take them; In addition, the medications used to maintain body weight are not safe enough for human health. Therefore, it is necessary to search for new pharmacological alternatives with fewer side effects that allow combatting the symptoms of these two diseases: inflammation and hyperglycemia by regulating the molecules involved [1].

Lippia alba Mill N.E. Brown (Family Verbenaceae) is an aromatic plant of the Center, South America, and the Caribbean. Traditionally, it has been used for the treatment of various diseases such as diabetes, hypertension, respiratory and digestive conditions [4-6]. From this plant, different essential oils are extracted. In the present study, *L. alba* chemotype carvone was used, which has been tested due to its antifungal, antibacterial, anxiolytic and antioxidant activity [7-10]. The latter property is very interesting, as several studies suggest that oxidative stress plays a central role in the pathogenesis of various metabolic diseases such as diabetes and obesity [11, 12].

The objective of this study was to evaluate the metabolic effect of *Lippia alba* Mill N.E. Brown chemotype carvone EO on molecules related to type 2 diabetes mellitus (T2DM) and obesity as TNF alfa and adiponectin cytokines using Wistar rats as test subjects.

METHODOLOGY

Animals

This study used Wistar rats ranging from 200 to 250 g, which came from Universidad Industrial de Santander's Health Faculty's Bioterium; The rats were kept in optimum housing conditions, light and dark cycles of 12 hours, water and food ad libitum, temperature $22 \pm 2^\circ\text{C}$ and humidity 50-60%. In all procedures, the ethical considerations of Directive 2010/63 of the European Union were taken into account [13]. The Ethics Committee of Universidad Industrial de Santander - ECINCI approved this work.

Toxicity analysis

To test the acute oral toxicity of the oil, the methodology proposed by the OECD was followed [14]. Twenty-four Wistar rats (12 females and 12 males) were divided into four groups of females and four groups of males. They were given 0, 10, 200 and 500 μL / kg body weight of *L. alba* EO using 0.5% Carboxymethylcellulose (CMC) as carrier. Behavior changes and disease symptoms such as excitement, fatigue, lethargy, itching, hair loss, diarrhea, backache, tremor and death for 1 hour after 6, 12 and 24 hours and every day for 14 days were observed.

Blood samples collected after 14 observation days were used to determine, by commercial colorimetric kits, AST and ALT transaminases, markers of liver damage.

Induction of diabetes using streptozotocin

The induction of diabetes was performed in three groups of Wistar rats of five animals each, fasted for eight hours. Subsequently, a single intraperitoneal injection of streptozotocin (STZ) (Sigma, USA) of 50 mg/kg in fresh 0.1 M citrate buffer (pH 4.5) was applied [15]. In addition, a 20% glucose solution was given during the following 24 hours which allowed them to cope with the initial hypoglycemic effects of STZ [16].

Essential oil of *Lippia alba* Mill N.E. Brown

The essential oil (EO) was obtained by microwave-assisted hydro-distillation (MWHHD) of *L. alba* (Carvone chemotype), grown at the Research Center for Agro-industrialization of Tropical Medicinal Aromatic Vegetable Species (CENIVAM), Bucaramanga, Colombia, with a yield of 0.6% (w/w). The identification of the plant and its deposit are in the National Herbarium with voucher N°. 512078. EO characterization (see table 1) was performed by gas chromatography coupled to mass spectrometry with the methodology published [8,9,17] at Universidad Industrial de Santander's -UIS Center of Chromatography and Mass Spectrometry -CromMass.

Table 1. Principal components of *L. alba* EO (carvone chemotype).

Compound	% in oil
Carvone	38.3
Limonene	35.8
Bicyclesesqui phellandrene	12
Piperitone	5.1
Piperitenone	4.4
β -Bourbonene trans- β -caryophyllene	1.3

Experimental design with working groups

Male Wistar rats were divided into five groups (see table 2), each with five animals. The 0.5% CMC compound was used as carrier. The highest non-toxic dose of EC was chosen. Diabetes in rats was induced with STZ as specified in the methodology. All doses were given daily for 21 days and were administrated orally by gastric tube.

Table 2. Working groups' experimental design.

Group	Induction of diabetes	Vehicle	Treatment	
		CMC %	Essential oil	Glibenclamide
Control (C)	No	0.5	----	----
Diabetic control (DC)	Yes	0.5	----	----
Diabetic treated with Glibenclamide (G)	Yes	0.5	----	10 mg/kg bw*
Diabetic treated with essential oil (EOD)	Yes	0.5	500 μ L EO/kg bw	----
Control treated with essential oil (EOC)	No	0.5	500 μ L EO/kg bw	----

*bw: Body weight

During the 21 days of treatment, the body weight of each animal was recorded. After day 21, the animals were fasted for 12 hours and sacrificed by decapitation; their blood was collected, and the serum was separated by centrifugation to perform the determinations using commercial cholesterol, triglyceride, AST, ALT and ALP colorimetric kits.

Essential oil effect on the intestinal glucose absorption glucose and concentration of triglycerides and serum glucose concentration

First, the absorption and metabolism of plasma glucose against an oral glucose load were evaluated using an AccuTrend[®] plus kit and glucose test strips from Roche Laboratories. To perform the glucose curve, before starting EO treatment, the first blood sample (basal value) was taken on fast without supplying the glucose load to the animal, the second sample was taken thirty minutes after having given the glucose load, and the third and fourth samples 60 and 120 min, respectively, after having given the glucose load to the animals. The glucose load applied was 2 g of glucose per kg of animal weight.

Second, evaluation of serum glucose and triglyceride concentrations of fasting animals after 21 days of treatment was performed using commercial colorimetric kits.

Evaluation of adipocytokines

The serum concentration of adiponectin and TNF- α of the animals under study after 21 days of oral treatment with the essential oil was determined by the ELISA technique following the protocol suggested in kits ab108784 and ab46070 abcam® Laboratories.

Statistical analysis

A one-way analysis of variance (ANOVA) was performed using the Tukey HSD test for normalized data and the non-parametric Kruskal-Wallis test, followed by Tukey HSD for non-normalized data ref. A value of $p < 0.05$ was considered statistically significant. Statistical packages SIGMASTAT® and STATISTICA 8.0® were used.

RESULTS

Toxicity analysis

Toxicity studies revealed that in the control group the doses evaluated (10, 200 and 500 mg/kg) were safe. Animals of either sex showed no signs of toxicity or change in their behavior, which was corroborated by liver function evaluation. The AST and ALT hepatotoxicity markers did not show any variations with regarding the control group at the doses evaluated for the *L. alba* EO.

Glucose absorption and metabolism, and diabetes induction with STZ

The oral glucose tolerance test performed on all work groups prior to initiating EO treatment did not show alterations in glucose uptake, figure 1, including the groups that were induced diabetes with STZ. At minute 30, all groups evaluated were able to absorb glucose (serum increases in glucose concentration) and were also able to regulate it at minutes 60 and 120 (serum decreases in glucose concentration). This decrease is caused by the presence of insulin. Therefore, it is evident that even the groups of animals that were induced by diabetes with STZ showed insulin remnants which resembles type 2 diabetes mellitus. This indicates that despite being treated with STZ, this drug's concentration is important in determining the model of diabetes to be developed [18-20].

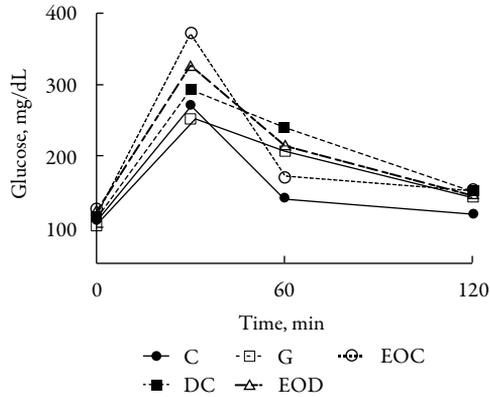


Figure 1. Oral glucose tolerance test before initiating EO treatment for all groups evaluated: (C) control, (DC) Diabetic, (G) Diabetic Glibenclamide 10 mg/kg, (EOD) diabetic EO and (EOC) EO control).

Metabolic effects caused by the ingestion of EO from *Lippia alba*

Effect on body weight.

The weight gained by the animals in the different groups showed significant differences since the animals submitted to the EO treatment gained less weight than the animals in the groups that did not receive it (figure 2).

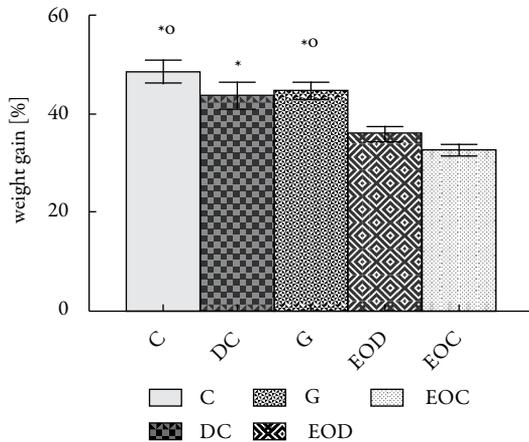


Figure 2. Percentage of increase in the body weight of the evaluated animals at the end of the 21 days of experimentation in each of the groups: (C) control, (DC) Diabetic, (G) Diabetic Glibenclamide 10 mg/kg, (EOC) EO control, P <0.05 with respect to EOC (*) and with respect to EOD (°).

Cumulative hepatotoxicity analysis

In figure 3, the results of analyses performed to determinate the levels of AST liver enzymes and ALT are presented.

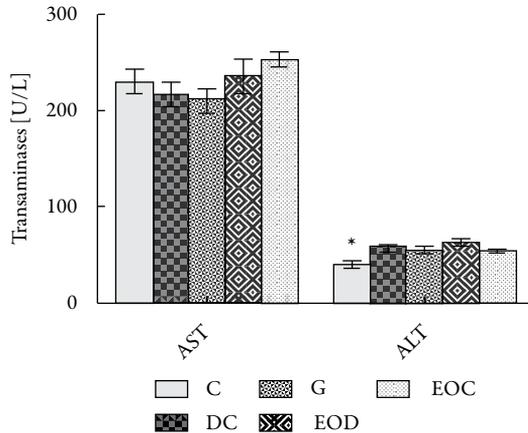


Figure 3. Activity of liver enzymes AST and ALT in serum after 21 days of treatment with EO. Groups: (C) control, (DC) Diabetic, (G) Diabetic Glibenclamide 10 mg / kg, (EOD) diabetic EO and (EOC) control EO. Data are presented as means ± SEM. P <0.05 with respect to EOC (*).

The evaluated aminotransferases do not show that EO has long term toxic consequences, only significant differences were found between groups C and EOC of the ALT enzyme. However, their difference does not reach between 3-15 times the value of the normal control, which could indicate the presence of hepatic injury. There are other factors that may alter this enzyme such as body mass index, food intake, exercise, among others [21]. These factors are congruent with the results found in this study with respect to body weight.

Serum glucose and triglyceride concentration.

In figure 4, a significant decrease was observed in the EOC group of glucose and triglycerides regarding group C. The decrease in glucose and triglycerides corresponds to 33 and 35%, respectively; Values that are lower than those presented by the group of animals treated with Glibenclamida® (group G). It is noteworthy that the animals that were induced by diabetes and that were treated with the EO, EOD group, did not show significant changes with by comparison to the control diabetic group, DC, in terms of triglycerides and glucose.

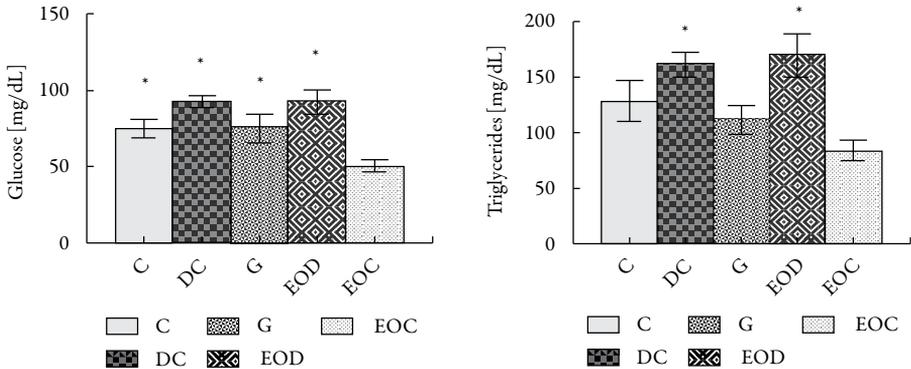


Figure 4. Effect of administration of *L. alba* EO at the end of 21 days of treatment in biochemical analyzes: (A) Glucose and (B) Triglycerides. Groups: (C) control, (DC) Diabetic, (DG) Diabetic Glibenclamide 10 mg/kg, (EOD) diabetic AE and (EOC) AE control. All results presented are expressed in [mg/dL]. * P < 0.05 with respect to the EOC group.

Effect on adipocytokines.

The essential oil's effect on evaluated adipocytokines, adiponectin and TNF- α , shows that adiponectin from the groups of animals that consumed EO (EOD and EOC) did not differ significantly from the control group (C), figure 5A.

As for TNF- α , the groups of animals treated with the essential oil (EOD and EOC) showed a decrease in the plasma concentration of this cytokine compared to that presented by its controls, figure 5B. Interestingly, the group of diabetic animals treated with glibenclamide (G), commercial hypoglycemic, showed a significant increase in TNF- α concentration compared to their control, the DC group and the animals treated with the essential oil.

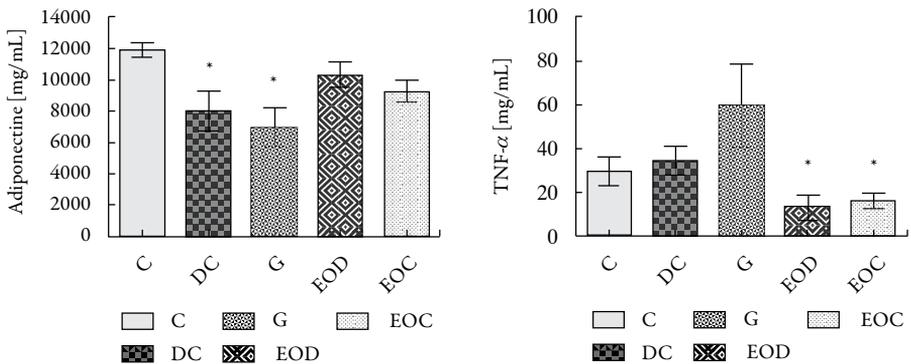


Figure 5. Concentration of (A) Adiponectin and (B) TNF- α , present in the serum of the different groups of animals evaluated after 21 days of treatment. Groups: (C) control, (DC) Diabetic, (G) Diabetic glibenclamide 10 mg/kg, (EOD) diabetic AE and (EOC) AE control. Values are presented as means \pm SEM. * P < 0.05.

DISCUSSION

The essential oil of *L. alba* Mill N.E. Brown, carvone chemotype, used in the present study, is non-toxic at the concentration used (500 $\mu\text{L}/\text{kg}$). There were no deaths, behavioral changes, or hepatotoxicity (did not occur with either single dose or repeated doses of EO). Therefore, its LD50 is much higher than 500 $\mu\text{L}/\text{kg}$ b.w. This is supported with Olivero-Verbel *et al.* [17], who evaluated the toxicity of the essential oil of *L. alba* Mill N.E. Brown, citral chemotype, administered intraperitoneally. The authors found that the toxic effects of this oil were shown with doses equal to or greater than 1000 mg/kg (b.w.).

About figure 1, it can be deduced that STZ does not alter the absorption of glucose at the intestinal level, this is supported by the increase of glucose 30 minutes after the glucose load supply to the animals. On the other hand, it should be emphasized that the dose of this drug in the study does not completely destroy the Langerhans β cells responsible for insulin production (the slope observed in figure 1 between minutes 30-120). Which brings the model used closer to what happens in T2DM.

An interesting effect shown by this EO is the regulatory effect of body weight (see figure 2). Asnaashari *et al.* [22]) report that the essential oil of *Citrus aurantifolia*, whose main component is D-limonene (28.27%), also prevents body weight gain, due to a decrease in appetite and energy. Therefore, Najafian [23] argues that body weight gain can be reduced by administering essential plant extracts or oils because they contain molecules that act as inhibitors of α -amylases. In fact, Najafian and Ebrahim-Habibi [24], who worked with citral, a compound found in several essential oils like *Backhousia citriodora*, *L. alba* (citral chemotype), among others, found that it promotes weight loss, decreases levels of glucose and has moderate activity in the inhibition of α -amylases. This could explain the reduction in serum glucose levels as well as body weight gain. In contrast with the results reported by Najafian, the present research found a normal glucose absorption, then the α -amylase inhibitions is not the pathway that explains the weight loss. The identification of the weight loss metabolic pathway reason is beyond of the research scope.

Animals in the EOC group decreased glucose and triglyceride levels by 33 and 35%, respectively, compared to the control group. It is noteworthy that in the animals that were induced diabetes with STZ, there are no significant changes in glucose and triglyceride concentrations compared to their controls which could indicate that the oil cannot reverse the metabolic effects caused by the STZ (see figure 4).

As for adipocytokines, it was found that EO caused a significant decrease in TNF- α between the groups treated with EO (EOC and EOD) congruent with the anti-inflammatory properties of EO. On the other hand, the results show that there are no significant changes in the concentration of adiponectin in the different treated groups (see figure 5A). The observed changes for this molecule could be since the groups treated with the oil were the ones that gained the least weight (adiponectin increases have been reported when there is weight loss [25-27] or could be due to genetic activation caused by Oil. New experiments should be planned to solve this dilemma. Increases in adiponectin and decreased TNF α are related in the literature with decreased resistance to insulin action [11, 27-29].

The increase in TNF α caused by the commercial hypoglycemic agent glibenclamide, which, together with the body weight achieved by these animals, would indicate that in subsequent studies this drug should not be used as an internal control (see figure 2 and figure 5 B).

CONCLUSIONS

In conclusion, the decrease in TNF- α and body weight presented by the animals treated with *L. alba*, carvone chemotype EO indicate that its components represent a therapeutic alternative in the treatment of disease as obesity and T2DM complementary to hypocaloric diet and aerobic exercise.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors are especially grateful for the collaboration of the director of the research group of Neurosciences -UIS, Ph.D. Carlos Conde, as well as the technician of the UIS Bioterium, Mr. Jesús Rodríguez. We are also grateful for the collaboration of Estelita Carolina Méndez, professor at UIS School of Chemistry, and for the support of the SINAT Research Group belonging to CINTROP (Juan Sebastián Arias Flores, Angélica María Martínez Delgado, Pedro José Iván Gómez Higuera, and Araceli Pini-lla Plata).

Funding was provided by Vice-Rectorcy of Research and Extension (VIE) of Universidad Industrial de Santander with the grant number 1394 and the Young Researchers 2013 Program of Colciencias.

DISCLOSURE STATEMENT

The authors declare no conflict of interest.

REFERENCES

1. G.S. Hotamisligil, Inflammation, metaflammation and immunometabolic disorders, *Nature*, **542**(7640), 177-185 (2017).
2. M.D. Lane, Q.Q. Tang, M.S. Jiang, Role of the CCAAT enhancer binding proteins (C/EBPs) in adipocyte differentiation, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **266**(3), 677-683 (1999).
3. K.E. Wellen, G.S. Hotamisligil, Inflammation, stress, and diabetes, *J. Clin. Invest.*, **115**(5), 1111-1119 (2005).
4. T. Hennebelle, S. Sahpaz, H. Joseph, F. Bailleul, Ethnopharmacology of *Lippia alba*, *J. Ethnopharmacol.*, **116**(2), 211-222 (2008).
5. L.F. Ospina, R. Pinzón-Serrano, Plantas usadas como antidiabéticas en la medicina popular colombiana, *Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm.*, **23**, 81-94 (1995).
6. M.E. Pascual, K. Slowing, E. Carretero, D. Sánchez-Mata, A. Villar, Lippia: traditional uses, chemistry and pharmacology: A review, *J. Ethnopharmacol.*, **76**(3), 201-214 (2001).
7. V.Y. Hatano, A.S. Torricelli, A.C. Giassi, L.A. Coslope, M.B. Viana, Anxiolytic effects of repeated treatment with an essential oil from *Lippia alba* and (R)-(-)-carvone in the elevated T-maze, *Braz. J. Med. Biol. Res.*, **45**(3), 238-243 (2012).
8. A.C. Mesa-Arango, J. Montiel-Ramos, B. Zapata, C. Durán, L. Betancur-Galvis, E. Stashenko, Citral and carvone chemotypes from the essential oils of Colombian *Lippia alba* (Mill.) N.E. Brown: Composition, cytotoxicity and antifungal activity, *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, **104**, 878-884 (2009).
9. E.E. Stashenko, 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.*, **27**(105), 579-598 (2003).
10. T.G. Vale, F.J.A. Matos, T.C.M. De Lima, G.S.B. Viana, Behavioral effects of essential oils from *Lippia alba* (Mill.) N.E. Brown chemotypes, *J. Ethnopharmacol.*, **167**, 127-133 (1999).
11. E. Acosta-García, Obesidad, tejido adiposo y resistencia a la insulina, *Acta Bioquím. Clín. Latinoam.*, **46**(2), 183-194 (2012).

12. K. Ohashi, R. Shibata, T. Murohara, N. Ouchi, Role of anti-inflammatory adipokines in obesity-related diseases, *Trends Endocrinol. Metab.*, **25**(7), 348-355 (2014).
13. Directiva 2010/63/UE del Parlamento Europeo y del Consejo de 22 de septiembre de 2010 relativa a la protección de los animales utilizados para fines científicos, Diario Oficial de la Unión Europea, L 276, pp. 33-79. URL: <https://www.boe.es/doue/2010/276/L00033-00079.pdf>
14. OECD, *Test No. 425: Acute Oral Toxicity: Up-and-Down Procedure*, OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4, OECD Publishing, Paris, 2008, pp. 1-27. URL: <https://doi.org/10.1787/9789264071049-en>
15. S. Hemalatha, A.K. Wahi, P.N. Singh, J.P.N. Chansouria, Hypoglycemic activity of *Withania coagulans* Dunal in streptozotocin induced diabetic rats, *J. Ethnopharmacol.*, **93**, 261-264 (2004).
16. S. Lenzen, The mechanisms of alloxan- and streptozotocin-induced diabetes, *Diabetologia*, **51**(2), 216-226 (2008).
17. J. Olivero-Verbel, A. Guerrero-Castilla, E. Stashenko, Toxicity of the essential oil of the cytral chemotype of *Lippia alba* (Mill.) N.E. Brown, *Acta Toxicol. Argent.*, **18**(1), 21-27 (2010).
18. K. Srinivasan, P. Ramarao, Animal models in type 2 diabetes research: An overview, *Indian J. Med. Res.*, **125**(3), 451-472 (2007).
19. M.J. Reed, K.A. Scribner, *In-vivo* and *in-vitro* models of type 2 diabetes in pharmaceutical drug discovery, *Diabetes Obes. Metab.*, **1**(2), 75-86 (1999).
20. A. Junod, A.E. Lambert, W. Stauffacher, A.E. Renold, Diabetogenic action of streptozotocin: relationship of dose to metabolic response, *J. Clin. Invest.*, **48**(11), 2129-2139 (1969).
21. M. García-Martín, A. Zurita-Molina, *Transaminasas: valoración y significación clínica*, Protocolos diagnóstico-terapéuticos de gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica, Asociación Española de Pediatría, Madrid, 2010, pp. 267-275. URL: <https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/transaminasas.pdf>
22. S. Asnaashari, A. Delazar, B. Habibi, R. Vasfi, L. Nahar, S. Hamedeyazdan *et al.*, Essential oil from *Citrus aurantifolia* prevents ketotifen-induced weight-gain in mice, *Phyther. Res.*, **24**(12), 1893-1897 (2010).

23. M. Najafian, A review of alpha-amylase inhibitors on weight loss and glycemic control in pathological state such as obesity and diabetes, *Comp. Clin. Path.*, **25**(6), 1253-1264 (2014).
24. M. Najafian, A. Ebrahim-Habibi, P. Yaghmaei, K. Parivar, B. Larijani, Citral as a potential antihyperlipidemic medicine in diabetes: A study on streptozotocin-induced diabetic rats, *Iran. J. Diabetes Lipid Disord.*, **10**(21), 1-8 (2011).
25. M. Gil-Campos, R.R. Cañete, A. Gil, Adiponectin, the missing link in insulin resistance and obesity, *Clin. Nutr.*, **23**(5), 963-974 (2004).
26. M. Guerre-Millo, Adiponectin: An update, *Diabetes Metab.*, **34**(1), 12-18 (2008).
27. E. Maury, S.M. Brichard, Adipokine dysregulation, adipose tissue inflammation and metabolic syndrome, *Mol. Cell. Endocrinol.*, **314**(1), 1-16 (2010).
28. I. Nieto-Vazquez, S. Fernández-Veledo, D.K. Krämer, R. Vila-Bedmar, L. Garcia-Guerra, M. Lorenzo, Insulin resistance associated to obesity: The link TNF-alpha, *Arch. Physiol. Biochem.*, **114**(3), 183-194 (2008).
29. S. Mirza, M. Hossain, C. Mathews, P. Martinez, P. Pino, J.L. Gay *et al.*, Type 2-diabetes is associated with elevated levels of TNF-alpha, IL-6 and adiponectin and low levels of leptin in a population of Mexican Americans: A cross-sectional study, *Cytokine*, **57**(1), 136-142 (2012).

HOW TO CITE THIS ARTICLE

M.V. Acevedo-Estupiñan, E. Stashenko, F. Rodríguez-Sanabria, Effect of *Lippia alba* essential oil administration on obesity and T2DM markers in Wistar rats, *Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm.*, **48**(2), 411-424 (2019).

Evaluación de la actividad antioxidante en extractos hidroalcohólicos de *Portulaca oleracea* L.

Mabel Rosalía Gruszycki *, Gabriela Malena Valenzuela, Margarita Báez, Pedro Daniel Leguiza, Ana Elena Gruszycki, Daniel Andrés Alba

Universidad Nacional del Chaco Austral, Comandante Fernández 755, Presidencia Roque Sáenz Peña, Chaco, Argentina.

*Correo electrónico: farmacol@uncaus.edu.ar

Recibido para evaluación: 29 de abril de 2019

Aceptado para publicación: 2 de julio de 2019

RESUMEN

El objetivo de este trabajo fue evaluar la actividad antioxidante en extractos hidroalcohólicos de las partes aéreas de *Portulaca oleracea* L. Se obtuvieron extractos utilizando como solventes metanol (MeOH) y etanol (EtOH). Los fenoles totales y los flavonoides se cuantificaron con el método de Folin-Ciocalteu y el de complejación de aluminio. Para determinar la actividad antioxidante de los extractos se utilizó la técnica de decoloración del radical libre DPPH* (2,2-difenil-1-picrilhidracilo) y mediante la metodología ABTS*+ (ácido 2,2'-azino-bis(3-etilbenzotiazolin)-6-sulfónico). El extracto metanólico presentó mayor capacidad antioxidante frente a los radicales DPPH* y ABTS*+, así como un mayor contenido de fenoles totales y flavonoides, en comparación con el extracto etanólico. Estos resultados demuestran que las partes aéreas de *P. oleracea* presentan actividad antioxidante.

Palabras clave: *Portulaca oleracea*, verdolaga, polifenoles, antioxidantes.

SUMMARY

Evaluation of the antioxidant activity in hydroalcoholic extracts of *Portulaca oleracea* L.

The aim of this study was to evaluate the antioxidant activity in hydroalcoholic extracts of the aerial parts of *Portulaca oleracea* L. Extracts were obtained using methanol and ethanol as solvents. Total phenols and flavonoids were quantified using the Folin-Ciocalteu method and the aluminum complexation reaction. The antioxidant activity of the extracts was screened using the DPPH* (2,2-diphenyl-1-picrylhydrazil)

radical scavenging method and the ABTS^{•+} (2,2'-azino-bis(3-ethylbenzothiazolin)-6-sulfonic acid) assay. The methanolic extract showed a greater antioxidant capacity against DPPH[•] and ABTS^{•+}, as well as a higher content of total phenols and flavonoid, in comparison to the ethanolic extract. These results suggest that the aerial parts of *P. oleracea* exhibit antioxidant activity.

Key words: *Portulaca oleracea*, purslane, polyphenols, antioxidants.

INTRODUCCIÓN

Portulaca oleracea L. perteneciente a la familia Portulacaceae, conocida popularmente en Argentina como verdolaga, es una planta herbácea anual, con distribución cosmopolita [1]. Diversos grupos étnicos la han utilizado por muchos siglos como alimento y en medicina contra varios padecimientos. En la medicina tradicional china se la ha utilizado por miles de años y es conocida popularmente como el “vegetal para una larga vida” [1]. La Organización Mundial de la Salud la catalogó como una de las plantas medicinales más usadas, con el vocablo de “panacea global” y ha sido clasificada como una de las ocho plantas más comunes del mundo [2].

Una revisión respecto del perfil fitoquímico y los efectos farmacológicos de *P. oleracea* destacó su importancia en la industria alimentaria, describiendo un amplio espectro de propiedades farmacológicas tales como neuroprotectoras, antimicrobianas, antidiabéticas, antioxidantes, antiinflamatorias, antiulcerogénicas y actividades anticancerígenas, asociadas con diversos constituyentes químicos, incluyendo flavonoides, alcaloides, polisacáridos, ácidos grasos, terpenoides, esteroides, proteínas, vitaminas y minerales. Sin embargo, en la misma se concluyó que se requieren más estudios mecanicistas antes de considerar a *P. oleracea* para su uso clínico [1].

Se ha informado que *P. oleracea* es la fuente vegetal más rica de ácidos grasos omega-3 y contiene altos niveles de vitaminas E, C y betacarotenos. La abundancia de estos nutrientes esenciales indica su potencial para convertirse en una nueva fuente de alimentos tanto para humanos como animales [2]. En estudios realizados con verdolaga por su efecto antioxidante se concluyó que es un producto natural prometedor, que podría ser útil para la prevención de enfermedades cardiovasculares, neurodegenerativas y otras enfermedades crónicas causadas por el estrés oxidativo [3].

Una revisión farmacológica referida a las actividades antiinflamatorias, antioxidantes, inmunomoduladoras y antitumorales mostró que *P. oleracea* ejerce sus efectos a través

de las propiedades antiinflamatorias, equilibrando el sistema inmunitario adaptativo e innato dependiendo de las situaciones [4].

En Latinoamérica existe literatura que refiere el uso popular, la forma de preparación y su utilidad terapéutica en diversos países de la región. En el *Vademécum de malezas medicinales de la Argentina, indígenas y exóticas* se la describe a *P. oleracea* L. como una planta anual, glabra, carnosa de tallos prostrados muy ramificados desde la base, formando matas de hasta 30 cm de altura, comúnmente rojizos; hojas glaucas, alternas o agrupadas en el ápice de las ramificaciones, enteras, gruesas y carnosas; flores pequeñas, sésiles, amarillas y el fruto es una cápsula globosa pluriseminada. Popularmente, la infusión de esta planta se toma para tratar enfermedades de la vejiga y del hígado, así como para calmar dolores renales [5].

Los tallos y hojas de la verdolaga son comestibles y tienen un sabor similar al de la espinaca. El extracto acuoso de esta planta no mostró citotoxicidad o genotoxicidad. Por esta razón, es considerado un vegetal seguro [6].

De otro lado, se ha informado que el contenido total de fenoles y flavonoides está asociado con la actividad antioxidante en varias plantas [2]. Así, el objetivo de este trabajo fue evaluar la actividad antioxidante en extractos hidroalcohólicos de las partes aéreas de *Portulaca oleracea* L.

METODOLOGÍA

Recolección y preparación de las muestras

Se recolectaron las partes aéreas de la planta en la zona rural del departamento O'Higgins, provincia del Chaco, entre los meses de enero a marzo de 2018. La localización por coordenadas para la especie estudiada fue 27°13'7.09"S 60°33'43.36"O. Un ejemplar fue herborizado y depositado bajo el código CTES0060229 en el Herbario del Instituto de Botánica del Nordeste, Universidad Nacional del Nordeste, Corrientes, Argentina. Las partes aéreas de las plantas fueron lavadas con agua potable, las porciones decoloradas y dañadas por insectos fueron descartadas (ver figura 1 *Portulaca oleracea* L.). Luego se procedió al secado a temperatura ambiente y a la sombra, se sometió a molienda con un molino de cuchillas (TecnoDalvo®) hasta polvo grueso y finalmente se almacenó en recipientes de vidrio al abrigo de la luz hasta su uso.

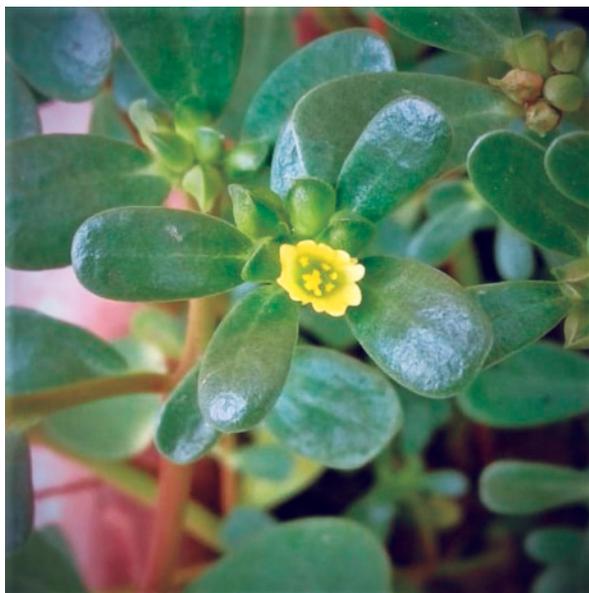


Figura 1. *Portulaca oleracea* L.

Preparación de extractos

Se pesaron 5 gramos de muestras en polvo, se colocaron en matraces cónicos y se añadió 100 ml de EtOH al 70% (v/v) o MeOH al 80% (v/v) respectivamente. La muestra se dejó durante 2 horas en un baño de agua con agitación a 100 rpm a una temperatura de $40 \pm 1^\circ\text{C}$. El filtrado se realizó a través de papel de filtro (Whatman número 1) y el residuo se volvió a extraer nuevamente con el solvente utilizado de acuerdo con el procedimiento mencionado anteriormente. Los filtrados se agruparon y el exceso del solvente utilizado se evaporó a presión reducida utilizando un evaporador rotatorio (Büchi Rotavapor R-114, Suiza). En ambos casos, los extractos concentrados se almacenaron a $-20 \pm 1^\circ\text{C}$ hasta su utilización. Los extractos se prepararon siguiendo el método descrito por Alam *et al.*, con ligeras modificaciones [2].

Tamizaje fitoquímico

La identificación preliminar de los compuestos fue desarrollada mediante los procedimientos establecidos para cada metabolito [7].

Cuantificación de fenoles totales.

El contenido de fenoles totales se determinó usando la técnica de Singleton *et al.* [8]. Este método se fundamenta en que los compuestos fenólicos reducen el reactivo de

Folin-Ciocalteu para formar un complejo azulado que absorbe a 765 nm. A 90 μ l de extracto de la muestra se agregaron 1,91 ml de agua desionizada y 0,2 ml del reactivo de Folin-Ciocalteu; después de 2 minutos se agregó 0,8 ml de carbonato de sodio 15,9 %, se incubó a 50° C durante 5 minutos y se midió la absorbancia a 765 nm en un espectrofotómetro UV-visible (UV-1800, Shimadzu®). Se realizó la curva de calibración con una solución alcohólica de ácido gálico (AG) (ver figura 2). Los resultados fueron expresados en mg equivalentes de ácido gálico por gramo de peso seco de la muestra (mg EAG/g ps muestra). Este procedimiento se efectuó con cada uno de los extractos por triplicado.

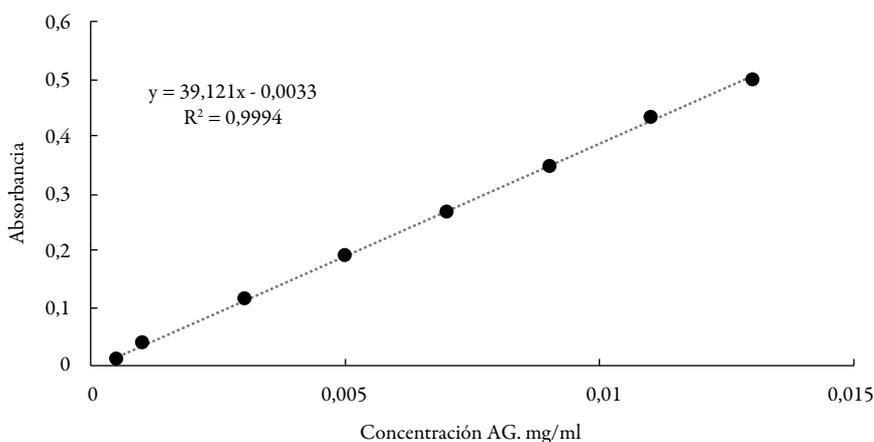


Figura 2. Curva de calibración ácido gálico.

Cuantificación de flavonoides

El contenido de flavonoides en los diferentes extractos fue determinado por el método de Popova *et al.* [9] con modificaciones. A una alícuota de 90 μ l de extracto se le adicionaron 1,91 ml de MeOH; 0,1 ml de solución etanólica de $AlCl_3$ 5 % y finalmente 2,9 ml de MeOH. Se dejó durante 10 minutos a temperatura ambiente y la absorbancia fue medida a 425 nm en un espectrofotómetro UV-visible (UV-1800, Shimadzu®). Se realizó la curva de calibración con una solución alcohólica de quercetina (Q) (ver figura 3). El contenido de flavonoides fue calculado como mg equivalentes de quercetina por gramo de peso seco de la muestra (mg EQ/g ps muestra). Este procedimiento se efectuó con cada uno de los extractos por triplicado.

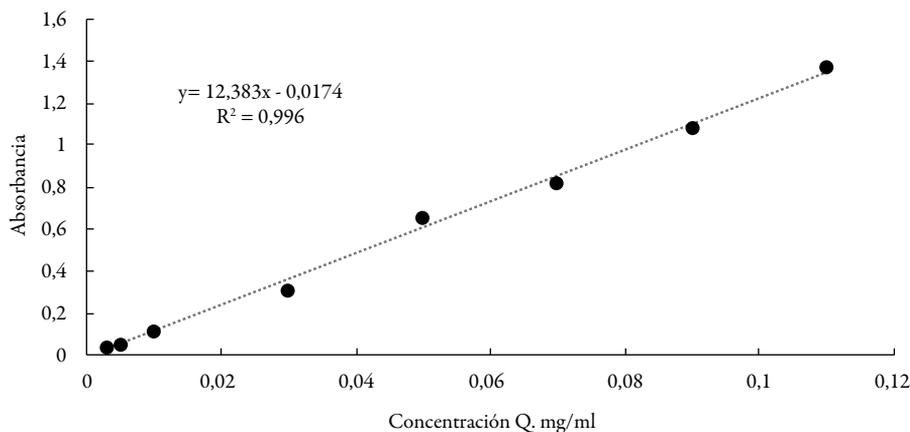


Figura 3. Curva de calibración quercetina.

Determinación de la actividad antioxidante

Se usó el método descrito por Brand-Williams, con algunas modificaciones [10]. Este método está basado en la reducción de una solución alcohólica de DPPH• en presencia de un antioxidante donador de hidrógeno. Se calculó la cantidad de antioxidantes necesarios en la muestra para reducir la concentración inicial de radical DPPH• en un 50 %. Este radical fue disuelto en MeOH o EtOH según el extracto a ensayar; se tomaron 1 ml de solución de DPPH• ajustada hasta tener una absorbancia de 0,9 y se agregaron alícuotas del extracto a diferentes concentraciones. Se agitó el contenido de los tubos y se dejó a temperatura ambiente durante 30 minutos en la oscuridad. Se midió la absorbancia a 515 nm y la disminución de las mismas fue registrada a intervalos de 0,5 minutos durante siete minutos. La actividad se midió en un espectrofotómetro UV-visible (UV-1800, Shimadzu®). Los resultados se expresaron como % de actividad de captación de radicales.

% de actividad de captación de radicales (% AAR) = $(1 - \text{muestra} / \text{control}) \times 100$

El valor de IC₅₀ que representa la cantidad de extracto que redujo el 50% del radical DPPH• se calculó a partir del porcentaje de captación versus la curva de concentración.

Medición de la capacidad antioxidante total. Método ABTS^{•+}

La preparación del radical ABTS^{•+} se realizó mediante la reacción de persulfato de potasio (2,45 mM) con ABTS^{•+} (7 mM); para esto, se colocaron 0,0033 g de persulfato de potasio y 0,0194 g del reactivo ABTS^{•+} en un frasco y se añadieron 5 ml de agua destilada. La mezcla se agitó perfectamente y el frasco se cubrió con papel aluminio dejándolo reposar 16 h en oscuridad y a temperatura ambiente [11, 12]. Posteriormente, se

diluyeron 150 μ l de radical ABTS^{•+} con 15 ml de MeOH 80 % o EtOH 70 % según corresponda, en un vaso de precipitado cubierto con papel aluminio, para obtener una absorbancia de $0,7 \pm 0,02$, a 734 nm en un espectrofotómetro UV-visible (UV-1800, Shimadzu®). A continuación, en una celda de cuarzo se colocaron 1000 μ l de la solución radical ABTS^{•+}, en la misma celda se añadieron alícuotas del extracto y se registró la absorbancia inicial. Concluida la reacción (7 minutos después) se llevó a cabo la medición de la absorbancia final.

ANÁLISIS DE DATOS

Se utilizó el procedimiento de análisis de varianza (ANOVA) mediante el programa estadístico Statgraphics Plus. Los resultados se expresaron como media/desviación estándar.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos en la determinación preliminar de la composición química de las distintas fracciones del extracto obtenido a partir de la droga seca y molida se representan en la tabla 1. La composición química de los extractos mostró la presencia de fenoles, taninos, lípidos, hidratos de carbono, esteroides y triterpenos, alcaloides, saponinas y glicósidos cianogenéticos, lo cual permitió conocer que la planta tiene compuestos de alto valor farmacológico [1, 13].

Tabla 1. Tamizaje fitoquímico.

Metabolitos	Resultado
Flavonoides (Shinoda)	Negativo
OH fenólicos (reacción FeCl ₃)	Positivo: tonalidad verde-grisácea
Taninos: reacción con gelatina	Positivo: turbidez hasta precipitado
Lípidos	Positivo: mancha marrón-naranja
Hidratos de carbono (fenol)	Positivo: coloración naranja
Esteroides y triterpenos (Liebermann-Burchard)	Positivo: coloración verde azulada (grupo esteroide)
Antraquinonas (Bornträger)	Negativo
Alcaloides (Dragendorff)	Positivo: precipitado pardo anaranjado
Leucoantocianinas (Rosenheim)	Negativo
Péptidos y proteínas (Biuret)	Negativo
Saponinas (poder afrógeno)	Positivo: espuma a los 0, 5 y 15 minutos
Glicósidos cianogenéticos (Guignard)	Positivo: color rojo en papel de filtro

Los valores de fenoles totales y flavonoides para los extractos hidroalcohólicos de *P. oleracea* se presentan en la tabla 2. Se ha informado que los contenidos de fenoles y flavonoides están asociados con la actividad antioxidante en varias plantas. Los compuestos fenólicos están ampliamente distribuidos en las plantas y han ganado mucha atención debido a sus actividades antioxidante y su capacidad para eliminar los radicales libres [2]. El MeOH es el solvente más adecuado para la extracción en compuestos polifenólicos del tejido vegetal, debido a su capacidad para inhibir la acción del polifenol oxidasa que causa la oxidación de los polifenoles y su facilidad de evaporación en comparación con el agua [14]. En el extracto metanólico se encontró el valor más alto de fenoles totales ($4,75 \pm 0,17$ mg de EAG/g peso seco), en relación al extracto etanólico ($3,60 \pm 0,06$ mg de EAG/g peso seco); estos valores son mayores a lo encontrado por Uddin *et al.* [6] y por Lim y Quah [14] para la variedad de verdolaga estudiada. El contenido de flavonoides fue para el extracto metanólico de $1,64 \pm 0,04$ mg EQ/g peso seco y $1,50 \pm 0,05$ mg EQ/g peso seco para el extracto etanólico. Alam *et al.* [2], estudiaron trece variedades de extractos metanólicos de *Portulaca oleracea L.*, encontraron para flavonoides variaciones entre $0,13 \pm 0,04$ a $1,44 \pm 0,08$ mg ER/g peso seco.

La actividad antioxidante se analizó utilizando la capacidad de captación de radicales libres DPPH• y ABTS^{•+} cuyos valores de IC₅₀ / % AAR) se muestran en las tablas 3 y 4.

Tabla 2. Fenoles totales y flavonoides.

Solvente	Fenoles totales (mg EAG/g peso seco)	Flavonoides (mg EQ/g peso seco)
MeOH 80 %	$4,75 \pm 0,17$	$1,64 \pm 0,04$
EtOH 70 %	$3,60 \pm 0,06$	$1,50 \pm 0,05$

Tabla 3. DPPH• (IC₅₀/% AAR).

<i>Portulaca oleracea L.</i>	Ensayo DPPH•	
Solvente	IC ₅₀ (mg/ml)	% AAR (5 mg/ml)
MeOH 80 %	$2,32 \pm 0,11$	80,83
EtOH 70 %	$3,56 \pm 0,17$	69,73

Tabla 4. ABTS^{•+} (IC₅₀ /% AAR).

<i>Portulaca oleracea L.</i>	Ensayo ABTS ^{•+}	
Solvente	IC ₅₀ (mg/ml)	% AAR (1,5 mg/ml)
MeOH 80 %	$0,49 \pm 0,09$	91,14
EtOH 70 %	$1,96 \pm 0,24$	42,81

La actividad de la capacidad de captación de radicales libres DPPH• del extracto metanólico fue mayor que la del extracto etanólico. Los valores de IC₅₀ para los dos extractos estudiados fueron de 2,32 ± 0,11 mg/ml y 3,56 ± 0,17 mg/ml respectivamente, indicando una actividad antioxidante más alta para el extracto metanólico. Este resultado es similar a los hallados por Alam *et al.* [2] en extractos metanólicos de *P. oleracea*, cuyo valor de IC₅₀ para la verdolaga común fue 2,52 ± 0,03 mg/ml.

En la determinación de actividad antirradicalaria se observó un porcentaje de inhibición del radical libre de 80,83% en el extracto metanólico (5 mg/ml). Sáez *et al.* [15] obtuvo un porcentaje de inhibición con DPPH• de 84% trabajando con EtOH al 80%, mientras que en nuestro estudio se observó un porcentaje menor (69,73%) usando EtOH al 70%.

Respecto de la actividad antioxidante por el método de ABTS^{•+} los valores de IC₅₀ hallados fueron significativamente más bajos para ambos extractos con respecto a la inhibición hallada con el radical DPPH•, aunque sigue manteniéndose la actividad antioxidante más alta en el extracto metanólico (0,49 ± 0,09 mg/ml) respecto del etanólico (1,96 ± 0,24 mg/ml). Estudios realizados por Gevrenova *et al.* [16] en extractos metanólicos al 80% de *P. oleracea* de origen búlgaro y griego revelaron una actividad de captación de radicales IC₅₀ de 1,98 y 2,00 mg/ml (DPPH•) y 0,88 y 0,92 mg/ml (ABTS^{•+}) respectivamente. Estos valores guardan similitud con los hallados en nuestro estudio respecto al radical DPPH•.

Los resultados demostraron que los extractos de partes aéreas de *P. oleracea* L. contienen metabolitos de interés terapéutico, y el extracto metanólico presentó una mayor capacidad antioxidante frente a los radicales DPPH• y ABTS^{•+}, con respecto al etanólico; lo cual podría estar directamente relacionado con su mayor contenido de fenoles totales y flavonoides. Estos hallazgos sugieren que *P. oleracea* posee propiedades antioxidantes que la convierten en una fuente promisorias para ser utilizada con propósitos medicinales.

AGRADECIMIENTOS

Los autores de este trabajo agradecen a la Secretaría de Investigación, Ciencia y Técnica de la Universidad Nacional del Chaco Austral.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de interés en la realización de este trabajo.

REFERENCIAS

1. Y.X. Zhou, H.L. Xin, K. Rahman, S.J. Wang, C. Peng, H. Zhang, *Portulaca oleracea* L.: A review of phytochemistry and pharmacological effects, *Biomed. Res. Int.*, **2015**, 925631 (2015).
2. M.A. Alam, A.S. Juraimi, M.Y. Rafii, A. Abdul-Hamid, F. Aslani, M.M. Hasan, M.A. Mohd-Zainudin, M.K. Uddin, Evaluation of antioxidant compounds, antioxidant activities, and mineral composition of 13 collected purslane (*Portulaca oleracea* L.) accessions, *Biomed. Res. Int.*, **2014**, 296063 (2014).
3. L.A. Sarmiento-Franco, O. Barrera-Ramos, W. Carrasco-Espinoza, J. Bautista-Ortega, J. *Portulaca oleracea*, Un recurso vegetal versátil en espera de ser aprovechado en el trópico, *Agroproductividad*, **9**, 61 (2014).
4. V.B. Rahimi, F. Ajam, H. Rakhshandeh, V.R. Askari, A pharmacological review on *Portulaca oleracea* L.: Focusing on anti-inflammatory, anti-oxidant, immunomodulatory and antitumor activities, *J. Pharmacopuncture*, **22**, 7 (2019).
5. A. Marzocca, *Vademécum de malezas medicinales de la Argentina: indígenas y exóticas*, Orientación Gráfica Editora S.R.L., Buenos Aires, 1997, p. 300.
6. M. Uddin, A.S. Juraimi, M. Ali, M.R. Ismail, Evaluation of antioxidant properties and mineral composition of purslane (*Portulaca oleracea* L.) at different growth stages, *Int. J. Mol. Sci.*, **13**, 10257 (2012).
7. R.V.D. Rondina, J.D. Coussio, Estudio fitoquímico de plantas medicinales argentinas, *Rev. Invest. Agrop. (Serie 2. Biología y Producción Vegetal)*, **6**, 351 (1969).
8. V.L. Singleton, R. Orthofer, R.M. Lamuela-Raventós, Analysis of total phenols and other oxidation substrates and antioxidants by means of Folin-Ciocalteu reagent, *Meth. Enzymol.*, **299**, 152 (1999).
9. M. Popova, V. Bankova, D. Butovska, V. Petkov, B. Nikolova-Damyanova, A.G. Sabatini, G.L. Marcazzan, S. Bogdanov, Validated methods for the quantification of biologically active constituents of poplar-type propolis, *Phytochem. Anal.*, **15**, 235 (2004).
10. W. Brand-Williams, M.E. Cuvelier, C. Berset, Use of a free radical method to evaluate antioxidant activity, *LWT Food Sci. Technol.*, **28**, 25 (1995).

11. R. Re, N. Pellegrini, A. Proteggente, A. Pannala, M. Yang, C. Rice-Evans, Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay, *Free Radic. Biol. Med.*, **26**, 1231 (1999).
12. E.M. Kuskoski, A.G. Asuero, M.C García-Parilla, A.M. Troncoso, R. Fett, Actividad antioxidante de pigmentos antocianicos, *J. Food Sci. Technol.*, **24**, 691 (2004).
13. L.E. Guzmán-Heras, V. García-Mir, O. Cuesta-Rubio, C.G. Jaramillo-Jaramillo, G.E.R. Japón, Composición química y actividad antiinflamatoria de extracto de partes aéreas de *Portulaca oleracea* (verdolaga), *Rev. Cubana Farm.*, **51** (2017). URL: <http://www.revfarmacia.sld.cu/index.php/far/article/view/185/78>.
14. Y.Y. Lim, E.P.L Quah, Antioxidant properties of different cultivars of *Portulaca oleracea*, *Food Chem.*, **103**, 734 (2007).
15. Y.O. Santiago-Sáenz, R. Monroy-Torres, R. Cariño-Cortés, A.D. Hernández-Fuentes, R. Jiménez-Alvarado, Caracterización fisicoquímica y propiedades antioxidantes de verdolaga (*Portulaca oleracea*) de alto consumo en el estado de Hidalgo, México, *Investigación y Desarrollo en Ciencia y Tecnología de Alimentos*, **3**, 210 (2018).
16. R. Gevrenova, D. Zheleva-Dimitrova, V. Balabanova, I. Lazarova, S. Ruseva, V. Lozanov, A phytochemical study and antioxidant potential of *Portulaca oleracea* L. (Purslane) grown wild in Bulgaria and Greece, *C. R. Acad. Bulg. Sci.*, **69**, 865 (2016).

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

M.R. Gruszycki, G.M. Valenzuela, M. Báez, P.D. Leguiza, A.E. Gruszycki, D.A. Alba, Evaluación de la actividad antioxidante en extractos hidroalcohólicos de *Portulaca oleracea* L., *Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm.*, **48**(2), 425-435 (2019).

Thermal analysis of some novel pyrimidine derivatives

Shipra Baluja*, Rahul Bhalodia, Ravi Gajera, Mehul Bhatt, Kapil Bhesaniya

Physical Chemistry Laboratory, Department of Chemistry, Saurashtra University, Rajkot-360005 (Gujarat), India.

*E-mail: shipra_baluja@rediffmail.com

Received: February 5, 2019

Accepted: July 3, 2019

SUMMARY

Some new pyrimidine derivatives have been synthesized and their decomposition characteristics have been studied by thermogravimetric and differential scanning calorimetric analysis. The thermal stability and some kinetics parameters of decomposition were evaluated from thermograms. It is observed that depending upon the structure, substitutions, thermal stability and decomposition kinetics varies in different compounds.

Key words: Thermal gravimetric analysis, differential scanning calorimetry, thermal stability, kinetic parameters.

RESUMEN

Análisis térmico de algunos nuevos derivados de pirimidina

Se sintetizaron algunos nuevos derivados de pirimidina y se estudiaron sus características de descomposición mediante análisis termogravimétrico y calorimétrico diferencial de barrido. La estabilidad térmica y algunos parámetros cinéticos de descomposición se evaluaron a partir de los respectivos termogramas. Se observa que, dependiendo de la estructura y las sustituciones, la estabilidad térmica y la cinética de descomposición varían entre los diferentes compuestos.

Palabras clave: análisis termogravimétrico, calorimetría diferencial de barrido, estabilidad térmica, parámetros cinéticos.

INTRODUCTION

Thermal analysis has been used to determine the physical and chemical properties of various types of materials [1-6]. Scientific and technological achievements together with demands based on industrial requirement have permitted the development of various types of materials that can withstand at much higher temperatures and more corrosive environments. It is widely used in various fields to study composition analysis, product reliability, stability, chemical reaction and dynamic properties [7-9]. The analysis is popular in various industries namely pharmaceutical [10, 11], forensic [12, 13], food [14, 15], ceramics [16, 17], polymer [18, 19], composites [20, 21] and semi-conductors [22] industries. Further, by thermal analysis, kinetic parameters of thermally simulated reactions can be evaluated which provides a deeper insight in to the mechanism of high energetic compounds [23-26].

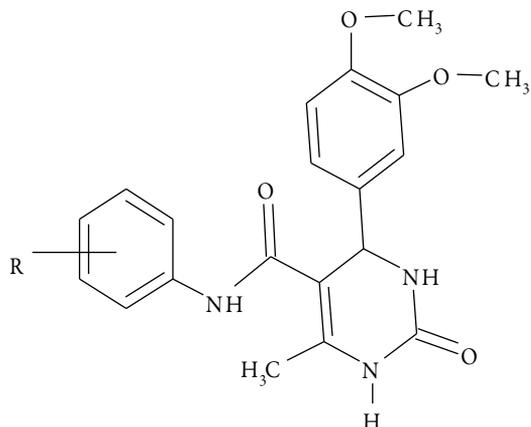
Literature survey shows that thermal analysis has been reported for a variety of materials such as coals, rocks, minerals, nano-materials, rubber, styrene butadiene blends, polyimide resins, superconducting materials, hydrogen storage materials, rocks from moon, hydrocarbon sludge etc. [27-30]. Thermal analysis can be done by various techniques such as differential scanning calorimetry, differential thermal analysis, thermogravimetric analysis, evolved gas detection, evolved gas analysis etc.

Among many heterocyclic compounds, pyrimidine compounds are one of the most prominent structures which attract many chemists and pharmacists due to their therapeutic values. Further, many of these compounds are known to exist in deoxyribonucleic acid and ribonucleic acid which is one of the most essential constituents of all cells and thus of all living matter. As many of these compounds exist in various drugs [31-33], it would be useful to study their thermal stability and other thermal parameters which are prime factors for the application and shelf life of a drug.

Thus, in the present work, thermal properties of some newly synthesized pyrimidine derivatives such as dihydropyrimidinones, dihydropyrimidinethiones, tetrahydropyrimidines and 2, 4-disubstituted pyrimidines have been studied by thermogravimetric (TG) and differential scanning calorimetric (DSC) techniques. From TG thermograms, the thermal stability and various kinetic parameters such as order of the degradation, energy of activation, frequency factor and entropy change have been evaluated. The purity of synthesized compounds has been checked by DSC which also gives the melting points and heat of fusion of the studied compounds.

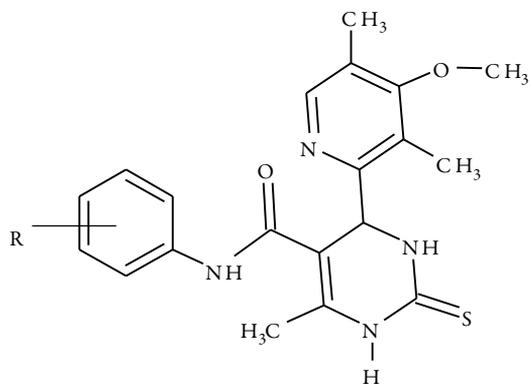
EXPERIMENTAL

A wide variety of pyrimidine compounds have been synthesized. The general structures and substitutions in different compounds are given in figure 1.



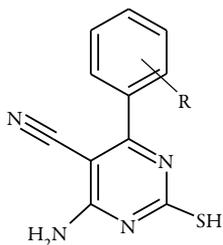
Where R is:

SNO-1: 4-OCH₃; SNO-2: 4-CH₃; SNO-3: 4-Cl; SNO-4: 2-CH₃; SNO-5: 3-OCH₃;
SNO-6: 4-F; SNO-7: 2,5-diCl; SNO-8: 3-Cl; SNO-9: 3, 4-Cl; SNO-10: 3-Cl, 4-F;



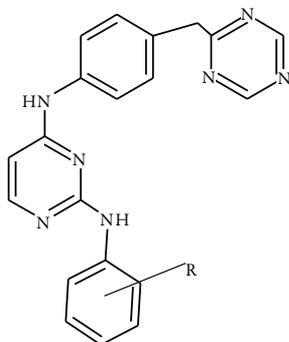
Where R is:

SSN-1: 4-OCH₃; SSN-2: -H; SSN-3: 4-CH₃; SSN-4: 4-F; SSN-5: 4-OH;
SSN-6: 3-Cl; SSN-7: 3-NO₂; SSN-8: 2-Cl; SSN-9: 2-NO₂; SSN-10: 2-OH;

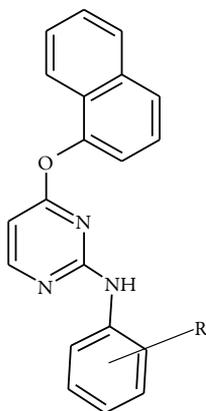


Where R is:

SNS-1: 4-OH, 3-OCH₃-C₆H₄; SNS-2: 4-OCH₃-C₆H₄; SNS-3: 4-OH-C₆H₄; SNS-4: 4-Cl-C₆H₄; SNS-5: 3-Cl-C₆H₄; SNS-6: 4-F-C₆H₄; SNS-7: 3-NO₂-C₆H₄; SNS-8: -C₆H₅; SNS-9: C₄H₃O; SNS-10: -CH=CH-C₆H₅;



Where R is: SDN-1: 4-Cl; SDN-2: 4-CH₃; SDN-3: 4-F; SDN-4: 3-CF₃; SDN-5: 3-Cl, 4-F;



Where R is: SDO-1: 4-Cl; SDO-2: 4-CH₃; SDO-3: 4-F; SDO-4: 3-CF₃; SDO-5: 3-Cl, 4-F

Figure 1. General structure of synthesized different pyrimidine derivatives.

Thermal analysis

Thermogravimetric analysis (TGA) and differential scanning calorimetry (DSC) measurements were made using instrument "Pyris-1, Perkin Elmer Thermal analysis" at the heating rate of 10°C/min in nitrogen atmosphere for all the synthesized compounds.

RESULTS AND DISCUSSION

Thermal stability

Figure 2 shows the TGA thermogram of a single pyrimidine compound SSN-1. Various thermal properties such as decomposition temperature range, percentage weight loss and residual weight are reported in table 1 for all the compounds.

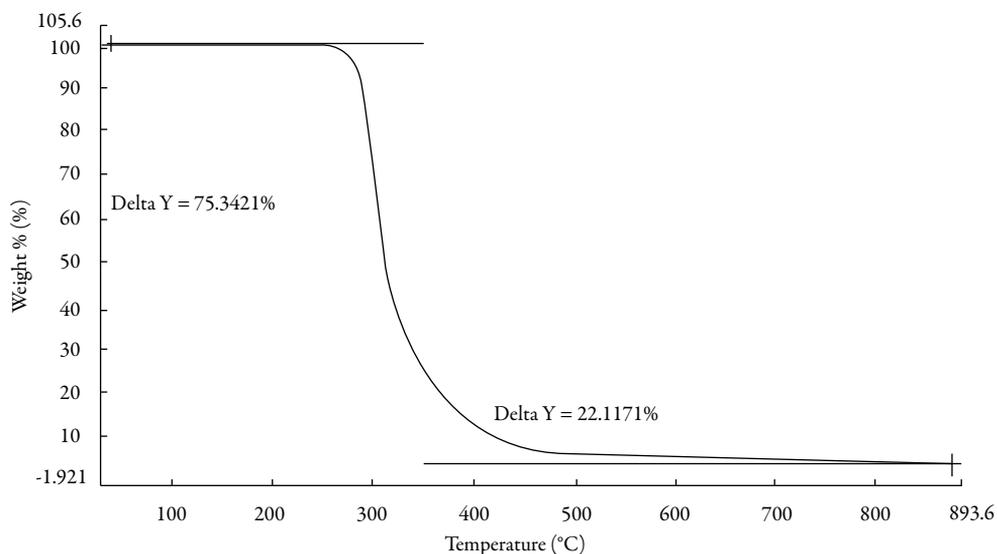


Figure 2. The TGA graphs of SSN-1.

SNO series.

For some compounds, degradation is single step process whereas for others, it is multi step process. For SNO-1 and SNO-3, degradation is multi step process whereas for other compounds, it is single step. Table 1 show that SNO-9 and SNO-10 is most unstable and SNO-6 and SNO-8 are stable. As evident from figure 1, substitutions are different in different compounds although central moiety is same. SNO-10 contains 3-chloro and 4-fluoro groups whereas SNO-9 has two chloro groups at 3 and 4 positions. SNO-6- contains 4-fluoro group whereas SNO-8 contains only 3-chloro group.

Thus, the number and position of group also affect the stability of compound. Other compounds containing different other substitutions have intermediate thermal stability.

Table 1. TGA data for synthesized compounds.

Comp. Code	Amount (mg)	Decomposition Range (°C)	% Weights loss	Residual wt. loss (mg)
SNO Series				
SNO-1	0.933	150-700	97.96	0.913
SNO -2	2.714	170-550	90.69	2.461
SNO -3	3.247	165-480	59.86	1.943
SNO -4	2.527	175-450	58.81	1.481
SNO -5	2.616	145-510	58.85	1.539
SNO -6	9.477	210-610	57.33	5.433
SNO -7	7.571	150-380	84.05	6.363
SNO -8	4.175	210-485	72.50	3.026
SNO -9	5.834	100-500	75.37	4.396
SNO -10	8.559	100-490	52.01	4.472
SSN Series				
SSN-1	2.230	188-621	99.74	2.222
SSN -2	5.827	280-792	98.75	5.754
SSN -3	1.490	255-824	98.80	1.472
SSN -4	2.727	230-665	99.21	2.705
SSN -5	2.916	167-820	81.76	2.384
SSN -6	4.922	125-548	86.24	4.244
SSN -7	9.423	200-600	61.31	5.777
SSN -8	7.493	178-400	79.74	5.974
SSN -9	4.406	146-400	65.44	2.883
SSN -10	5.800	98-500	64.94	3.766

(Continued)

Table 1. TGA data for synthesized compounds.

Comp. Code	Amount (mg)	Decomposition Range (°C)	% Weights loss	Residual wt. loss (mg)
SNS Series				
SNS-1	5.285	168-311	95.55	5.050
SNS-2	4.614	133-281	96.36	4.446
SNS-3	0.912	159-281	94.76	0.8642
SNS-4	6.505	100-200	97.24	6.326
SNS-5	4.009	83-161	97.50	3.909
SNS-6	3.401	125-234	99.34	3.378
SNS-7	2.103	169-287	64.55	1.3575
SNS-8	2.734	123-233	98.46	2.692
SNS-9	2.105	97-205	99.07	2.086
SNS-10	2.656	78-418	64.48	1.7125
SDN Series				
SDN-1	3.361	80-800	88.16	2.963
SDN-2	4.716	105-735	98.79	4.665
SDN-3	2.360	110-630	96.59	2.279
SDN-4	2.856	140-680	97.96	2.798
SDO Series				
SDO-1	2.791	90-635	98.53	2.750
SDO-2	1.513	120-600	96.69	1.463
SDO-3	1.765	90-525	88.44	1.561
SDO-4	2.961	95-530	96.00	2.842
SDO-5	2.907	105-610	95.54	2.777

SSN series.

For most of these compounds, degradation is single step process. However, for compounds SSN-1 and SSN-6, multi-step degradation takes place. It is clear from table 1 that SSN-10 is most unstable and SSN-2 is most stable. SSN-10 contains 2-OH group

whereas SSN-2 is without substitution. Thus, the absence of any functional group to aryl ring increases the stability. The decomposition continues up to approximately 800 and up for SSN-2, SSN-3 and SSN-4. SSN-2 is without any functional group. SSN-3 and SSN-4 contain 4-methyl and 4-fluoro groups respectively which increase the decomposition temperature. Comparison of SSN-5 and SSN-10 shows that SSN-5 is more stable than SSN-10. Both these compounds contain hydroxyl group. In SSN-5, it is at 4th position whereas in SSN-10, it is at 2nd position. Similarly, SSN-6 and SSN-8 contain chloro group at 3rd and 2nd positions respectively. However, the decomposition temperature range for these compounds is different. In SSN-7 and SSN-9 compounds, nitro group is present at 4th and 2nd positions respectively. In this case, SSN-9 is unstable than SSN-7. Again, decomposition range is higher for SSN-7 containing 3-nitro group. This suggests that position of functional groups also affect the stability and the presence of group at 2nd position decreases the stability.

SNS series.

For all the compounds, degradation is single step process and degradation temperature is less than 200 °C. Out of ten compounds, SNS-10 is most unstable which is followed by SNS-5. SNS-7 is the most stable compound which is followed by SNS-1. SNS-10 contains cinnamaldehyde as substitution to aromatic ring. Thus, cinnamaldehyde decreases the thermal stability. The presence of nitro group at 3rd position increases the stability as in SNS-7. The variation in thermal decomposition may also be due to some intermolecular interactions (structural as well as electronic).

SDN series.

For all the compounds, degradation is multi step process. It is clear from table 1 that for SDN series compounds, SDN-1 is most unstable and SDN-4 is most stable compound. SDN-4 contains 3-CF₃ whereas SDN-1 contains 4-chloro substitution. Thus, substitution affects the thermal stability of a compound. Overall, the dominating effect of different group is: positive resonating (+R) > positive hyper conjugation effect (+H) > negative inductive (-I). In the present study, order of effect of different substitution is 4-Cl > 4-CH₃ > 4-F > 3-CF₃. The more stability of SDN-4 may be due to negative inductive effect of 3-CF₃. Whereas due to positive resonating effect of 4-CH₃ group, SDN-1 is most unstable.

SDO series.

Table 1 shows that SDO-2 is most stable while SDO-1 and SDO-3 are unstable. Thus, the presence of 4-CH₃ group increases the stability. SDO-1 and SDO-3 contain 4-chloro and 4-fluoro group respectively which causes decrease in stability. However,

when a compound contains both chloro and fluoro groups as in SDO-5, stability increased.

Comparison of SDN and SDO series suggests that structure affects decomposition. The central moieties are different in both series but side chains are same. In SDN series, 3-CF₃ increased the stability whereas in SDO series, it decreased the stability.

Overall comparison of synthesized compounds shows that a substitution in a particular moiety increases thermal stability whereas the same substitution in other moiety causes decrease of stability. This suggests that the variation in thermal decomposition may also be due to some intermolecular interactions.

Kinetic parameters

Further, from these thermograms, various kinetic parameters, such as order of the degradation, energy of activation, frequency factor and entropy change have also been evaluated using Anderson-Freeman equation [34]:

$$\Delta \ln (dw/dt) = n(\Delta \ln W) - [(E/R) \Delta(1/T)] \quad (1)$$

where dw/dt is the rate of decomposition, W is the active mass, R is gas constant and T is temperature. n is order of degradation and E is energy of activation.

The frequency factor (A) and the entropy change (ΔS) were determined by following equations [35]:

$$A = (E\beta/RT^2) e^{E/RT} \quad (2)$$

$$\Delta S = R \ln (Ab/kT) \quad (3)$$

where β is heating rate (10°C per minute), h is Planck's constant and k is Boltzmann constant.

All the evaluated kinetic parameters are listed in table 2 for all the compounds.

Table 2. The kinetic parameters of synthesized compounds derivatives.

Comp. code	<i>n</i>	<i>E</i> (kJ.mol ⁻¹)	<i>A</i> (s ⁻¹)	ΔS (J.mol ⁻¹ .K ⁻¹)
SNO series				
SNO-1 1st step	1.66	339.64	3.46 x 10 ¹⁷	234.18
SNO-1 2nd step	2.68	20.22	0.1473	-117.51
SNO -2	1.78	130.41	4.55 x 10 ⁷	46.72
SNO -31st step	7.42	296.06	1.11 x 10 ²¹	303.86
SNO-3 2nd step	9.31	26.89	2.68	-90.88
SNO -4	8.55	171.10	5.48 x 10 ¹¹	125.67
SNO -5	10.80	209.76	6.34 x 10 ¹⁴	184.39
SNO -6	9.34	2.11	0.0043	-143.46
SNO -7	3.64	50.56	734.03	-43.42
SNO -8	4.09	150.09	1.24 x 10 ¹¹	113.97
SNO -9	1.75	265.37	2.73 x 10 ²¹	312.33
SNO -10	4.06	305.05	2.32 x 10 ²⁴	368.29
SNS Series				
SNS-1	2.65	392.51	8.33 x 10 ³⁴	571.16
SNS-2	0.22	598.65	3.05 x 10 ⁵⁶	984.42
SNS-3	2.84	16.03	9.60 x 10 ⁻⁰¹	-97.25
SNS-4	7.73	620.61	5.25 x 10 ⁶⁸	1219.97
SNS-5	0.21	681.77	1.95 x 10 ⁸²	1480.47
SNS-6	0.27	564.66	1.72 x 10 ⁵⁸	1018.86
SNS-7	5.87	28.78	2.50 x 10 ⁰¹	-70.24
SNS-8	2.28	7.78	1.09 x 10 ⁻⁰¹	-114.55
SNS-9	1.58	29.58	1.25 x 10 ⁰²	-55.54
SNS-10	7.54	8.12	3.96 x 10 ⁻⁰²	-125.60

(Continued)

Table 2. The kinetic parameters of synthesized compounds derivatives.

Comp. code	<i>n</i>	<i>E</i> (kJ.mol ⁻¹)	<i>A</i> (s ⁻¹)	ΔS (J.mol ⁻¹ .K ⁻¹)
SSN Series				
SSN -1 1 st step	1.98	97.42	3.4511 x 10 ³	-34.50
SSN -1 2 nd step	1.96	58.72	24.38	-76.68
SSN -2	2.90	25.94	1.83	-94.26
SSN -3	2.68	82.47	9.04 x 10 ⁴	-4.18
SSN -4	2.02	49.36	2.14 x 10 ²	-54.41
SSN -5	4.08	14.89	0.20	-112.00
SSN -6 1 st step	1.19	98.67	3.36 x 10 ⁶	26.19
SSN -6 2 nd step	15.31	37.49	30.38	-70.36
SSN -6 3 rd step	4.09	3.30	0.0069	-95.61
SSN -7	2	34.03	11.32	-78.87
SSN -8	1.95	64.08	1.47 x 10 ⁴	-18.33
SSN -9	6.95	18.99	0.0056	-139.77
SSN -10	7.75	46.46	6.61 x 10 ²	-43.73
SDN Series				
SDN-1 1 st step	0.269	31.59	2.02 x 10 ¹³	17.89
SDN-1 2 nd step	0.429	58.20	1.17 x 10 ⁰⁸	-90.62
SDN-1 3 rd step	0.314	38.25	1.24 x 10 ⁰²	-208.15
SDN-2 1 st step	1.195	129.70	9.11 x 10 ⁵²	776.12
SDN-2 2 nd step	0.211	68.17	8.27 x 10 ¹⁰	-35.40
SDN-2 3 rd step	1.531	272.69	3.44 x 10 ³⁴	43.92
SDN-2 4 th step	0.655	103.09	8.61 x 10 ⁰⁵	-137.81
SDN-3 1 st step	0.741	71.50	1.06 x 10 ¹²	-13.86
SDN-3 2 nd step	2.761	389.09	1.76 x 10 ⁵¹	733.99
SDN-3 3 rd step	0.539	134.68	4.74 x 10 ⁰⁹	-65.43
SDN-4 1 st step	0.116	74.82	2.59 x 10 ⁰⁸	-85.75
SDN-4 2 nd step	0.442	129.20	1.57 x 10 ⁰⁸	-94.47

(Continued)

Table 2. The kinetic parameters of synthesized compounds derivatives.

Comp. code	<i>n</i>	<i>E</i> (kJ.mol ⁻¹)	<i>A</i> (s ⁻¹)	ΔS (J.mol ⁻¹ .K ⁻¹)
SDO Series				
SDO-1 1st step	0.549	69.84	4.20 x 10 ²³	213.23
SDO-1 2nd step	0.435	129.70	2.05 x 10 ¹⁹	129.13
SDO-2 1st step	0.506	53.21	2.30 x 10 ¹⁷	93.25
SDO-2 2nd step	0.737	144.66	7.02 x 10 ²³	211.6
SDO-3 1st step	0.738	36.58	2.21 x 10 ¹⁰	-41.72
SDO-3 2nd step	0.655	69.34	2.45 x 10 ¹¹	-26.28
SDO-4 1st step	0.661	33.26	4.11 x 10 ¹⁰	-35.63
SDO-4 2nd step	0.591	41.57	1.61 x 10 ⁰⁵	-145.28
SDO-5 1st step	0.499	76.48	7.00 x 10 ²⁴	236.20
SDO-5 2nd step	0.302	89.79	1.70 x 10 ¹³	7.960
SDO-5 3rd step	1.195	239.44	5.40 x 10 ²²	185.80

It is evident from table 2 that order of reactions is quite different in different compounds and in different steps. There is wide range of values of energy of activation (*E*), frequency factor (*A*) and entropy change (ΔS) for studied compounds.

SNO series.

Table 2 shows that the order of reactions is quite different in different steps for different dihydropyrimidinones. The order of reaction varies from 1.75 to 10.80 for single step degradation. For multistep degradation, it varies from 2.68 to 9.31. For single step degradation compounds, energy of activation is maximum for SNO-10 and minimum for SNO-6. The frequency factor also varies in the same order. For multi-step degradation compounds, in the first step, energy of activation is maximum for SNO-1 whereas in second step, it is maximum for SNO-3. The frequency factor is maximum for SNO-3 in first step and minimum for SNO-1 in second step.

Further, change in entropy (ΔS) for all the compounds is both positive and negative. The negative ΔS values indicate more ordered or more rigid structure whereas positive ΔS values indicate that the transition state is in less ordered state [36]. The highest value of entropy is for SNO-6 which has lowest energy of activation and frequency factor. The same but opposite order is for SNO-10 for single step degradation.

SSN series.

For single step decomposition, order of reaction varies from 1.95 to 7.75. For SSN-1, the order of reaction is almost same for both steps, difference is only of 0.02. However, much change is observed for different steps in SSN-6.

For single step degradation, energy of activation (E) is maximum for SSN-3 and minimum for SSN-5. The values of frequency factor (A) are quite different in first step. The frequency factor is maximum for SSN-3 and minimum for SSN-9. For multi-step degradation, in both SSN-1 and SSN-6, energy of activation and frequency factor is higher for the first step.

The entropy change is negative for all compounds except SSN-6 for the first step. The negative entropy indicates that the activation compound has a more ordered or more rigid structure than the reactants and reaction is slower than the normal whereas positive entropy indicates that the transition state is in less ordered state.

SNS series.

The order of reaction (n) varies from 0.21 to 7.54. The value of n is minimum for SNS-2 and maximum for SNS-4. The energy of activation (E) is highest for SNS-5 containing chloro group at 3rd position and minimum for SNS-8 which is without any substitution. The frequency factor (A) is also highest for SNS-5 but minimum for SNS-10. The entropy change is found to be both positive and negative.

SDN series.

The order of reaction is different in different steps for different compounds. For some compounds, it is less than one for most of the steps. The maximum order of reaction is found to be 2.761. However, for all the compounds, it is less than one for all the steps except 3rd step of SDN -5. The energy of activation (E) is highest for SDN-3 in second step while it is minimum in first step of SDN-1.

SDO series.

In SDO series, the energy of activation is highest in third step of SDO-5 while lowest in first step of SDO-4. The frequency factor is highest for first step of SDO-2 and lowest for third step of SDO-1 compound. In SDO series, it is found to be maximum in first step of SDO-5 and minimum in second step of SDO-4 compound.

The entropy change is quite different for different compounds and the values are both positive and negative for different compounds. The positive values indicate that the transition state is less ordered than the original compound whereas negative entropy corresponds to an increase in the order of transition state than that of individual molecules.

From DSC, melting points of all the compounds are determined and are given in Table 3 along with melting points determined by open capillary method. There is good agreement between the values evaluated from DSC and those determined by open capillary method.

Comparison of thermal data of different series shows that if in one series a particular substitution increases the thermal stability, in the other series, it decreases.

Table 3. The melting temperatures (°C) of synthesized compounds by DSC and open capillary methods.

Compound code	DSC (°C)	Open capillary (°C)
SNO series		
SNO-1	168.81	168
SNO -2	153.72	152
SNO -3	181.01	179
SNO -4	181.55	182
SNO -5	162.84	164
SNO -6	158.84	160
SNO -7	170.27	171
SNO -8	199.11	198
SNO -9	168.83	169
SNO -10	144.15	145
SNS series		
SNS -1	138.89	140
SNS-2	119.32	118
SNS-3	190.57	190
SNS-4	167.13	168
SNS-5	156.85	157
SNS-6	130.87	130
SNS-7	98.68	101
SNS-8	89.82	90
SNS-9	79.86	81
SNS-10	162.17	164

(Continued)

Table 3. The melting temperatures (°C) of synthesized compounds by DSC and open capillary methods.

Compound code	DSC (°C)	Open capillary (°C)
SSN series		
SSN -1	179.20	180
SSN -2	193.62	194
SSN -3	210.31	211
SSN -4	253.14	254
SSN -5	192.87	194
SSN -6	167.74	167
SSN -7	233.34	235
SSN -8	246.60	247
SSN -9	237.12	238
SSN -10	206.81	208
SDN series		
SDN-1	122.74	123
SDN-2	153.91	153
SDN-3	191.76	193
SDN-4	201.55	202
SDN-5	212.95	214
SDO series		
SDO-1	158.05	160
SDO-2	294.60	294
SDO-3	292.18	292
SDO-4	249.24	250
SDO-5	147.27	148

CONCLUSIONS

It is concluded that thermal stability depends on structure of compound as well as substitutions. The position of substitution in aromatic ring skeleton also affects thermal stability and kinetic parameters. The kinetic parameters differ greatly for different compounds. No correlation could be established between kinetic parameters, melting temperature, thermal stability and substitution groups.

DISCLOSURE STATEMENT

No potential conflict of interest was reported by the authors.

REFERENCES

1. R.N. Mcelhaney, The use of differential scanning calorimetry and differential thermal analysis in studies of model and biological membranes, *Chem. Phys. Lipids*, **30**, 229-259 (1982).
2. P.L. Privalov, A.I. Dragan, Microcalorimetry of biological macromolecules, *Biophys. Chem.*, **126**, 16-24 (2007).
3. J. González-Rivera, C. Duce, D. Falconieri, C. Ferrari, L. Ghezzi, A. Piras, M.R. Tine, Coaxial microwave assisted hydrodistillation of essential oils from five different herbs (lavender, rosemary, sage, fennel seeds and clove buds): Chemical composition and thermal analysis, *Innov. Food Sci. Emerg. Technol.*, **33**, 308-318 (2016).
4. S.Z.D. Cheng, C.Y. Li, B.H. Calhoun, L. Zhu, W.W. Zhou, Thermal analysis: the next two decades, *Thermochim. Acta*, **355**, 59-68 (2000).
5. F.T. Martins, F.F. Guimarães, S.B. Honorato, A.P. Ayala, J. Ellena, Vibrational and thermal analyses of multicomponent crystal forms of the anti-HIV drugs lamivudine and zalcitabine, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **110**, 76-82 (2015).
6. M. Badea, R. Olar, L. Silvestro, M. Maurer, V. Uivarosi, Synthesis, spectral and thermal studies of the sodium salts of some Ru(III) complexes with quinolone antibiotics, *J. Thermal Anal. Calorim.*, **127**, 721-729 (2017).
7. R.K. Sharma, P. Ganesan, V.V. Tyagi, Long-term thermal and chemical reliability study of different organic phase change materials for thermal energy storage applications, *J. Thermal Anal. Calorim.*, **124**, 1357-1366 (2016).

8. L. André, S. Abanade, G. Flamant, Screening of thermo chemical systems based on solid-gas reversible reactions for high temperature solar thermal energy storage, *Renew. Sustain. Energy Rev.*, **64**, 703-715 (2016).
9. S. Wilczyński, The use of dynamic thermal analysis to distinguish between genuine and counterfeit drugs, *Int. J. Pharm.*, **490**, 16-21 (2015).
10. B.D.L. Ferreira, B.C.R. Araujo, R.C.O. Sebastião, M.I. Yoshida, W.N. Mussel, S.L. Fialho, J. Barbosa, Kinetic study of anti-HIV drugs by thermal decomposition analysis, *J. Thermal Anal. Calorim.*, **127**, 577-585 (2017).
11. A.K. Attia, M.M. Ibrahim, M. Abdel-Nabi El-ries, Thermal analysis of some anti-diabetic pharmaceutical compounds, *Adv. Pharm. Bull.*, **3**, 419-424 (2013).
12. S. Farah, T. Tsach, A. Bentolila, A. Domb, Morphological, spectral and chromatography analysis and forensic comparison of PET fibers, *Talanta*, **123**, 54-62 (2014).
13. R. Kumar, V. Sharma, N. Verma, P.K. Diwan, V. Kumar, V. Kumar, Analysis of writing/printing paper via Thermogravimetric Analysis: application in forensic science, *Aust. J. Forensic Sci.*, **51**(1), 22-39 (2019).
14. G. Martelli, C. Folli, L. Visai, M. Daglia, D. Ferrari, Thermal stability improvement of blue colorant C-Phycocyanin from *Spirulina platensis* for food industry applications, *Process Biochemistry*, **49**, 154-159 (2014).
15. J. González-Rivera, C. Duce, D. Falconieri, C. Ferrari, L. Ghezzi, A. Piras, M.R. Tine, Coaxial microwave assisted hydrodistillation of essential oils from five different herbs (lavender, rosemary, sage, fennel seeds and clove buds): Chemical composition and thermal analysis, *Innov. Food Sci. Emerg. Technol.*, **33**, 308-318 (2016).
16. H.J. Seifert, J. Peng, H.L. Lukas, F. Aldinger, Phase equilibria and thermal analysis of Si-C-N ceramics, *J. Alloys Compds*, **320**, 251-261 (2001).
17. Y. Xu, B. Fan, B. Xue, X. Zhang, Z. Luo, Q. Shen, H. Ma, Formation of hetero junction networks in the photoelectrical glass, ceramics: A Thermal analysis, *J. Am. Ceramic Soc.*, **99**, 2639-2644 (2016).
18. V.K. Thakur, M.K. Thakur, P. Raghavan, M.R. Kessler, Progress in green polymer composites from lignin for multifunctional applications: A review, *ACS Sustainable Chem. Eng.*, **2**, 1072-1092 (2014).
19. T. Defize, J.M. Thomassin, M. Alexandre, B. Gilbert, R. Riva, C. Jérôme, Comprehensive study of the thermo-reversibility of Diels-Alder based PCL polymer networks, *Polymer*, **84**, 234-242 (2016).

20. A.N. Frone, S. Berlioz, J.F. Chailan, D.M. Panaitescu, Morphology and thermal properties of PLA–cellulose nanofibers composites, *Carbohydrate Polym.*, **91**, 377-384 (2013).
21. J.M. Hutchinson, The application of thermal analysis to the study of epoxy–clay nanocomposites, *J. Thermal Anal. Calorim.*, **125**, 617-628 (2016).
22. F.A.A. Nugroho, A.D. de Zerio-Mendoza, C. Lindqvist, T.J. Antosiewicz, C. Müller, C. Langhammer, Plasmonic nano spectroscopy for thermal analysis of organic semiconductor thin films, *Anal. Chem.*, **89**, 2575-2582 (2017).
23. S. Nakamura, T. Saotome, A. Nakazawa, M. Fukuda, Y. Kuroda, S. Kidokoro, Thermodynamics of the thermal denaturation of acid molten globule state of cytochrome *c* indicate a reversible high-temperature oligomerization process, *Biochemistry*, **56**(18), 2372-2378 (2017).
24. X. Huang, G. Rein, Smouldering combustion of peat in wildfires: Inverse modelling of the drying and the thermal and oxidative decomposition kinetics, *Comb. Flame*, **161**, 1633-1644 (2014).
25. C. Gai, Y. Zhang, W.T. Chen, P. Zhang, Y. Dong, Thermogravimetric and kinetic analysis of thermal decomposition characteristics of low-lipid microalgae, *Biore-sour. Technol.*, **150**, 139-148 (2013).
26. J. Cai, W. Wu, R. Liu, An overview of distributed activation energy model and its application in the pyrolysis of lignocellulosic biomass, *Renew. Sustain. Energy Rev.*, **36**, 236-246 (2014).
27. L.D. Zhao, S.H. Lo, Y. Zhang, H. Sun, G. Tan, C. Uher, C. Wolverton, V.P. Dravid, M.G. Kanatzidis, Ultralow thermal conductivity and high thermoelectric figure of merit in SnSe crystals, *Nature*, **508**, 373-377 (2014).
28. A. Zielińska, P. Oleszczuk, The conversion of sewage sludge into biochar reduces polycyclic aromatic hydrocarbon content and ecotoxicity but increases trace metal content, *Biomass and Bioenergy*, **75**, 235-244 (2015).
29. K. Pielichowska, K. Pielichowski, Phase change materials for thermal energy storage, *Progress Mat. Sci.*, **65**, 67-123 (2014).
30. E.J. Martínez, M.V. Gil, J.G. Rosas, R. Moreno, R. Mateos, A. Morán, X. Gómez, Application of thermal analysis for evaluating the digestion of microwave pre-treated sewage sludge, *J. Thermal Anal. Calorim.*, **127**, 1209-1219 (2017).

31. T. Mori, M. Ohue, Y. Takii, T. Hashizume, T. Kato, K. Kotake, T. Sato, T. Tango, Factors predicting the response to oral fluoropyrimidine drugs: A phase II trial on the individualization of postoperative adjuvant chemotherapy using oral fluorinated pyrimidines in stage III colorectal cancer treated by curative resection (ACT-01 Study), *Oncology Report*, **29**, 437-444 (2016).
32. T.P. Selvam, C.R. James, P.V. Dniandev, S.K. Valzita, A mini review of pyrimidine and fused pyrimidine marketed drugs, *Research in Pharmacy*, **2**, 1-9 (2012).
33. J.W. Lee, H.J. Kim, K. Heo, Therapeutic aptamers: Developmental potential as anticancer drugs, *BMB Rep.*, **48**, 234-237 (2015).
34. D.A. Anderson, E.S. Freeman, The kinetics of the thermal degradation of polystyrene and polyethylene, *J. Polym. Sci.*, **54** 253-260 (1961).
35. V.M. Kagathara, P.H. Parsania, Thermal analysis of cured chloro epoxy resins and epoxy-acrylate-styrene copolymers, *Polym. Test.*, **21**, 659-663 (2002).
36. A.P. Mishra, V.K. Tiwari, R. Singhal, Synthesis, characterization, thermal decomposition and kinetic parameters of Ni(II) and Cu(II) teraphthalate-8Hq complexes, *Ind. J. Chem.*, **41**, 2092-2095 (2002).

HOW TO CITE THIS ARTICLE

S. Baluja, R. Bhalodia, R. Gajera, M. Bhatt, K. Bhesaniya, Thermal analysis of some novel pyrimidine derivatives, *Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm.*, **48**(2), 436-454 (2019).

A descrição matemática do desempenho eletroanalítico do composto poli(alaranjado da acridina)-oxihidróxido de vanádio na detecção eletrorredutiva da entacapona

Volodymyr V. Tkach*^{1,2}, Sílvio C. De Oliveira², Marta V. Kushnir¹, Oleksandr A. Brazhko³, Hélder Briosa e Gala⁴, Olga V. Luganska³, Petro I. Yagodynets¹

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

*Correio eletrônico: nightwatcher2401@gmail.com

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

³Universidade Nacional de Zaporizhzhya, Faculdade de Biologia, 69095, Rua de Zhukovs'ky. 66, Zaporizhzhya, Ucrânia.

⁴Action4Touch, ActionB4Touch, Rua das Sudas, Bl. 1, R/C. Esq., 3770-067, Oiã, Aveiro, Portugal.

Recebido em: 5 de maio de 2018

Aceito em: 5 de julho de 2019

RESUMO

Por meio de uma análise teórica, foi avaliado o desempenho do composto do oxihidróxido do vanádio trivalente com o polímero do corante alaranjado da acridina, na detecção eletroquímica do fármaco antiparquinsônico entacapona. O processo eletroanalítico é baseado na eletrorredução do fármaco mencionado. Do desenvolvimento e da análise do modelo matemático correspondente, mediante a teoria de estabilidade linear e análise de bifurcações, foi possível concluir que o composto pode ser um modificador eficiente para a determinação da entacapona. Os comportamentos oscilatórios e monotônico, neste sistema, também são passíveis de realizar.

Palavras-chave: Entacapona, eléctrodos quimicamente modificados, poli(alaranjado da acridina), oxihidróxido de vanádio, compostos condutores e semicondutores, estado estacionário estável.

SUMMARY

The mathematical description for the electroanalytical function of poly (acridine orange) – vanadium oxyhydroxide in electroreductive detection of entacapone

By means of a theoretical analysis, the function of trivalent vanadium oxyhydroxyde composite with the polymer of the acridine orange dye for electrochemical evaluation of entacapone antiparkinsonic drug has been evaluated. The electroanalytical process is based on the electrochemical reduction of the mentioned drug. From development and analysis of the correspondent mathematical model by means of linear stability theory and bifurcation analysis, it was possible to conclude that the composite is an efficient electrode modifier for entacapone determination. The oscillatory and monotonic instabilities in this system are also capable to realize.

Key words: Entacapone, chemically modified electrodes, poly(acridine orange), vanadium (III) oxyhydroxide, conducting and semiconducting composites, stable steady-state.

INTRODUÇÃO

Entacapona (ou seja, (E)-2-ciano-3-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)-N,N-dietilprop-2-enamida, registro CAS: 130929-57-6) é um fármaco, comumente utilizado como parte da terapia complexa do tratamento da doença de Parkinson [1-4], relacionada com a baixa produção da dopamina no cérebro. O uso deste fármaco junto com o carbidopa e levodopa consegue prolongar o efeito dos mencionados fármacos no cérebro e é mais eficaz na redução dos sintomas da doença, comparado com o uso de carbidopa e levodopa cada um só. No entanto, esses efeitos são relacionados com a dose. Outrosim, o seu uso duradouro e excessivo pode levar aos efeitos colaterais, como náusea, vômito, dores nas costas, mudança da cor da ureia [5-8]. Destarte, o desenvolvimento de um método analítico, capaz de detectar a presença e a concentração da entacapona, rápida e eficientemente, faz-se, deveras, um problema atual [9-12].

Tanto a dopamina, como os fármacos em questão, possui uma unidade hidroquinônica, cuja atividade eletroquímica é muito conhecida [13-16]. Mas, ao contrário dos mais compostos mencionados, a entacapona possui dois grupos aceptores, comoonitrogrupo e o cianogruo, fáceis de serem reduzidos em meio ácido, o que nos deixa realizar a sua quantificação seletiva catodicamente, usando os potenciais catódicos relativamente maiores (ou seja, mais próximos do zero). A depender do pH da solução, o

potencial do eléctrodo, ele pode ser reduzido conforme o processo, análogo à reação de Zínin, ou reduzindo-se o grupo nitrila, ou carbonila, ou todos. Neste caso, o cátodo poder-se-ia modificar, de forma eficiente, por um polímero condutor específico, materiais de carbono e compostos metálicos, estáveis em meio da reação [17-20] e capazes de desempenhar função de substância ativa e(ou) mediador na transferência de elétrons e prótons do cátodo para o sistema analítico, o que se manifestaria no sinal analítico.

Um desses modificadores poderia ser um material híbrido, que se obteria pela intercalação do oxihidróxido de vanádio (VO(OH)) sobre o polímero do corante alaranjado da acridina. Contendo as ligações de Schiff, capazes de transmitir prótons com facilidade, ele pode ser mediador eficiente durante o processo eletroquímico. Já o oxihidróxido poderia ser uma substância ativa, capaz de reduzir a entacapona.

No entretanto, por ora, nenhum trabalho tem sido publicado acerca do uso do oxihidróxido de vanádio como modificador de ânodo ou cátodo em processos eletroanalíticos (à exceção de alguns trabalhos teóricos do nosso grupo [20, 21], em que tal comportamento era previsto). E, destarte, a introdução eficiente dos novos métodos eletroanalíticos não é possível sem uma avaliação *a priori* do comportamento do sistema, realizada por via teórica. Esta avaliação comportamental pretende resolver, ou, ao menos, aproximar a resolução dos problemas da:

- Indecisão acerca do mecanismo certo do desempenho do mediador e da substância ativa com a entacapona.
- Possibilidade das instabilidades eletroquímicas durante o processo eletroanalítico [22-26].
- Comparação do comportamento do sistema sem ensaios experimentais.

Assim sendo, o desiderato deste trabalho é avaliar, do ponto de vista mecanístico teórico, a possibilidade da detecção eletroquímica da entacapona por meio da sua redução eletroquímica sobre o compósito poli(alaranjado da acridina) – oxihidróxido de vanádio. A realização deste objetivo inclui o alcance das seguintes metas:

- A sugestão do mecanismo da reação, incluindo o desempenho de VO(OH) no processo.
- O desenvolvimento de modelo, na base deste mecanismo.
- Análise de estabilidade do estado estacionário neste sistema (na base do modelo).
- Verificação da possibilidade das instabilidades eletroquímicas nele.

- Comparação do seu comportamento com o dos sistemas semelhantes [27, 28].

O SISTEMA E SEU MODELO

O uso do processo catódico, em vez do anódico, na determinação da entacopona, providencia uma análise eletroquímica da concentração desta mais seletiva, haja vista a menor capacidade da dopamina, da carbidopa e da levodopa de reduzir-se. Neste caso, o poli(alaranjado da acridina), cujo processo de formação é descrito na figura 1 atua como mediador, conforme o exposto na figura 2.

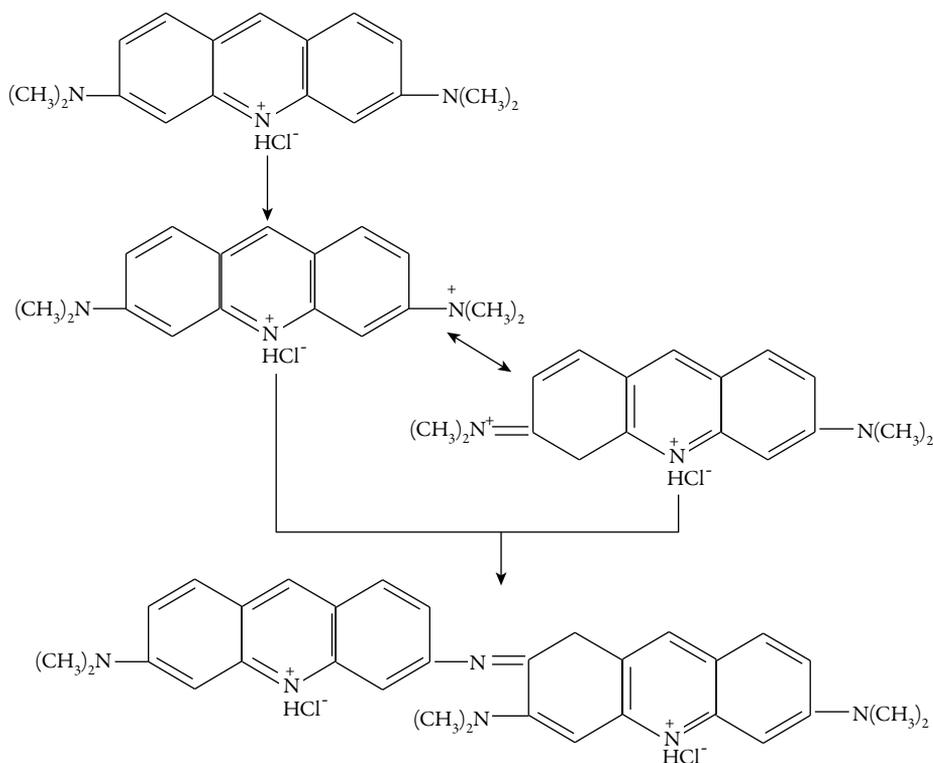


Figura 1. A eletropolimerização do alaranjado da acridina.

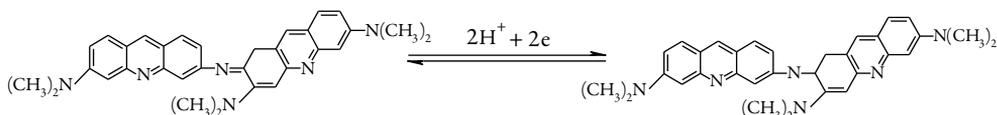


Figura 2. A ação mediadora do poli(alaranjado da acridina).

Já o comportamento eletroquímico do oxihidróxido de vanádio, em meio moderadamente ácido com analitos, que se reduzem recebendo o número igual de prótons e elétrons, pode ser descrito como:



A reversibilidade do eletrodo obtém-se, mediante a reação (2):



Destarte, o processo eletroanalítico da determinação eletroquímica da entacapona pode ser descrito conforme na figura 3:

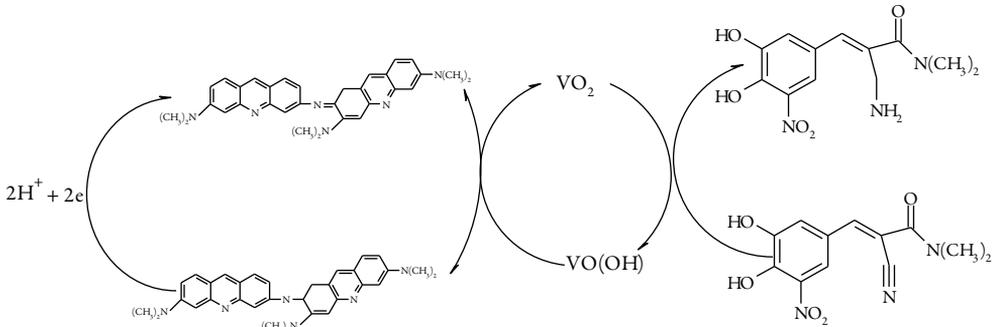


Figura 3. O esquema do funcionamento do mecanismo eletroanalítico do composto poli(laranja da acridina) – oxihidróxido de vanádio durante a detecção eletroquímica da entacapona.

Para a modelagem matemática do comportamento deste tipo de sistemas existem dois modos de interpretação - considerar o composto como material único (que é o mais simples) ou considerar as duas partes, que o compõem, em separado.

Em se tratando do primeiro tipo de interpretação comportamental deste tipo de sistema e em se lhe aplicando o modo galvanostático, introduzir-se-ão as três variáveis:

ε : a concentração da entacapona na camada pré-superficial.

θ : o grau de recobrimento da superfície pelo composto VO(OH), polímero condutor na sua forma oxidada.

q : a carga do eletrodo.

Para simplificar a modelagem, supomos que o reator esteja agitando-se intensamente (para menosprezar o fluxo de convecção), que o eletrólito de suporte esteja em excesso (para menosprezar o fluxo de migração). Também é suposto que a distribuição concentracional na camada pré-superficial seja lineal, e a sua espessura, constante, igual a δ .

A entacapona entra na camada pré-superficial, por meio da sua difusão, e é reduzida pelo compósito híbrido. Destarte, a sua equação de balanço será descrita como:

$$\frac{d\varepsilon}{dt} = \frac{2}{\delta} \left(\frac{D}{\delta} (\varepsilon_0 - \varepsilon) - r_1 \right) \quad (3)$$

Sendo ε_0 a concentração do analito no interior da solução, D o seu coeficiente de difusão e r_1 a velocidade da reação entre a entacapona e o compósito.

O compósito é oxidado após reagir com o analito e, posteriormente, reduzido eletroquimicamente, ressarcindo a sua forma inicial. Posto assim, a equação de balanço da sua forma oxidada descrever-se-á conforme:

$$\frac{d\theta}{dt} = \Gamma_{max}^{-1} (r_1 - r_2) \quad (4)$$

Em que Γ_{max} é a concentração máxima do compósito na sua forma oxidada, e r_2 a velocidade da sua eletrorredução.

A carga aplicada ao eléctrodo diminui, mediante a reação eletroquímica. Assim sendo, a equação de balanço da carga do cátodo será descrita como:

$$\frac{dq}{dt} = i - i_F \quad (5)$$

Sendo i a densidade da corrente, aplicada ao eléctrodo, i_F a corrente de Faraday.

No modo galvanostático,

$$i = i_0; i_F = i_{an} - i_c = zFv_2 \quad (6)$$

Nesta equação z é o número de elétrons transferidos (que, conforme o mecanismo supracitado, é igual ao número de prótons transferidos), $F = N_A^*e$ é o número de Faraday.

$$r_1 = k_1c(1-\theta); r_2 = k_2\theta \exp\left(-\frac{zF\varphi_0}{RT}\right) \quad (7 - 8)$$

Em que φ_0 é o salto de potencial, comparado ao da carga zero.

Neste sistema, trata-se de um caso particular do uso dos compósitos de polímeros condutores conjugados em meio galvanostático, cujas características comportamentais se descreverão abaixo.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O comportamento deste sistema será analisado mediante a teoria de estabilidade linear. Os elementos estacionários da matriz funcional de Jacobi veem-se conforme:

$$\begin{pmatrix} a_{11} & a_{12} & a_{13} \\ a_{21} & a_{22} & a_{23} \\ a_{31} & a_{32} & a_{33} \end{pmatrix} \quad (9)$$

em que:

$$\begin{aligned} a_{11} &= \frac{\partial F_1}{\partial c} = \frac{2}{\delta} \left(-k_1(1-\theta) - \frac{D}{\delta} \right); a_{12} = \frac{\partial F_1}{\partial \theta} = \frac{2}{\delta} k_1 c; a_{13} = \frac{\partial F_1}{\partial q} = 0; \\ a_{21} &= \frac{\partial F_2}{\partial c} = \Gamma_{max}^{-1} (k_1(1-\theta)); a_{22} = \frac{\partial F_2}{\partial \theta} = \Gamma_{max}^{-1} \left(-k_1 c - k_2 \exp \frac{zF\varphi_0}{RT} - jk_2 \theta \frac{zF}{RT} \right); \\ a_{23} &= \frac{\partial F_2}{\partial q} = -\Gamma_{max}^{-1} k_2 \theta \frac{zF}{RT} w \quad a_{31} = \frac{\partial F_3}{\partial c} = 0 \\ a_{32} &= \frac{\partial F_3}{\partial \theta} = -zFk_2 \exp \frac{zF\varphi_0}{RT} - jk_2 \theta \frac{zF}{RT}; \\ a_{33} &= -zFk_2 \theta \frac{zF}{RT} w; \end{aligned} \quad (10-18)$$

A instabilidade oscilatória, cuja realização é característica para sistemas semelhantes [27, 28], é realizada nas condições da bifurcação de Hopf, para a qual é preciso haver elementos positivos na diagonal principal da matriz de Jacobi. O único elemento, capaz de ser positivo, é a_{22} , que pode obter valores acima do zero, no caso da negatividade de φ_0 . O parâmetro φ_0 pode ser negativo, se a forma oxidada do compósito é um oxidante bastante forte, o que leva a mudanças significantes nas capacitâncias da dupla camada elétrica. Contrariamente a alguns casos, mencionados em [27, 28], em que tal comportamento podia ser causado não só por fatores eletroquímicos da DCE, mas também pelos superficiais, neste sistema é a única causa do comportamento oscilatório.

A investigação de *estabilidade do estado estacionário* dá-se mediante aplicação do critério de Routh-Hurwitz ao conjunto de equações diferenciais (3 - 5). Para evitar a aparição de expressões grandes, introduzimos as novas variáveis, conforme:

$$k_1(1-\theta) = V_1; \frac{D}{\delta} = \kappa; k_1c = \omega_1; k_2 \exp \frac{zF\varphi_0}{RT} + k_2\theta \frac{zF}{RT} \frac{\partial\varphi_0}{\partial\theta} = \omega_{21}$$

$$+ \omega_{22} = \omega_2; -k_2\theta \frac{zF}{RT} \frac{\partial\varphi_0}{\partial q} = G \quad (19 - 23)$$

Destarte, o determinante do jacobiano descrever-se-á conforme:

$$\frac{2zF}{\delta\Gamma_{max}} \begin{vmatrix} -V_1 - \kappa & \omega_1 & 0 \\ V_1 & -\omega_1 - \omega_2 & G \\ 0 & -\omega_2 & G \end{vmatrix} \quad (24)$$

Abrindo os parênteses e aplicando a condição de $\text{Det } J < 0$, saliente do critério, obtemos o requisito de estabilidade do estado estacionário, expresso sob a forma de:

$$G\kappa\omega_1 < 0 \quad (25)$$

Como o parâmetro G é sempre negativo, e os ω_1 sempre têm valores positivos, o sistema (não se satisfazendo os requisitos da instabilidade oscilatória) sempre existe no estado estacionário estável, correspondente ao trecho linear da dependência “parâmetro eletroquímico–concentração” e, destarte, é confortável para a eletroanálise. Durante a detecção, a instabilidade monotônica, cuja condição é $\text{Det } J = 0$ e que é possível para os modos potencioestático e potenciodinâmico [27,28], não se realiza. Destarte, o limite de detecção definir-se-á, neste sistema, pela composição das soluções e tamanho de eletrodo de trabalho. Já o processo eletroanalítico será controlado pela difusão do analito.

No caso do uso do *modo potenciodinâmico de voltagem constante*, a resistência do compósito terá influência definitiva no comportamento do sistema, e as suas mudanças serão responsáveis pelo comportamento oscilatório. Assim, a terceira equação de balanço descrever-se-á conforme

$$\frac{dq}{dt} = -\frac{U}{AR} - i_F \quad (5')$$

E este caso será abordado num dos nossos próximos trabalhos.

CONCLUSÕES

A investigação mecanística teórica do sistema da eletrorredução da entacapona, assistida pelo compósito de VO(OH) com o polímero do corante alaranjado da acridina deixou concluir que:

- O oxihidróxido de vanádio trivalente pode ser usado como um perfeito modificador de eléctrodo para a quantificação de metanol em meios neutro, leve e moderadamente ácido.
- O estado estacionário no sistema é fácil de obter e manter. A estabilidade do estado estacionário só pode ser atrapalhada por impactos da reação eletroquímica na DCE, que causam o comportamento oscilatório.
 - A zona topológica da estabilidade do estado estacionário é muito vasta e a dependência linear entre o parâmetro eletroquímico e a concentração mantém-se facilmente.
 - O limite de detecção, neste sistema, é definido apenas por medidas construtivas.
 - O comportamento oscilatório neste sistema é possível, mas menos provável que nos semelhantes, haja vista a ausência das instabilidades superficiais. Ele pode ter como única causa as influências da reação eletroquímica nas capacitâncias da DCE.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram que não há conflito de interesses.

REFERÊNCIAS

1. K.J. Holm, C.M. Spencer, Entacapone. A review of its use in Parkinson's disease, *Drugs*, **58**, 159-177 (1999).
2. B.S. Chong, T.L. Mersfelder, Entacapone, *Ann. Pharmacother.*, **34**, 1056-1065 (2000).
3. N. Tambasco, M. Muti, P. Chiarini *et al.*, Entacapone reduces cortical activation in Parkinson's disease with wearing-off: A f-MRI Study, *PLoS One*, **9**, e96806 (2014).

4. M. Pouloupulos, C. Waters, Carbidopa/levodopa/entacapone: The evidence for its place in the treatment of Parkinson's disease, *Core Evid.*, **5**, 1-10 (2010).
5. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00099268>, acesso aos 2 de abril de 2018
6. J. Li, Z. Lou, X. Liu, Y. Sun, J. Chen, Efficacy and safety of adjuvant treatment with entacapone in advanced Parkinson's disease with motor fluctuation: A systematic meta-analysis, *Eur. Neurol.*, **78**, 143-153 (2017).
7. T.M. Alshammari, E.N. Al Mutairi, Use of an entacapone-containing drug combination and risk of death: Analysis of the FDA AERS (FAERS) database, *Saudi Pharm. J.*, **23**, 28-32 (2015).
8. D.J. Graham, J.R. Williams, Y.H. Hsueh *et al.*, Cardiovascular and mortality risks in Parkinson's disease patients treated with entacapone, *Mov. Disord.*, **28**, 490-497 (2013).
9. <http://www.encepp.eu/encepp/openAttachment/studyResult/9165>, acesso aos 27 de março de 2018
10. M. Rizk, A.K. Attia, M.E. Elshahed, A.S. Farag, Validated voltammetric method for the determination of antiparkinsonism drug entacapone in bulk, pharmaceutical formulation and human plasma, *J. Electroanal. Chem.*, **743**, 112-119 (2015).
11. E.M. Ghoneim, H.S. El-Desoky, Electrochemistry of the COMT enzyme inhibitor entacapone and its determination in pharmaceutical formulation and human blood-pharmacokinetic study, *J. Electrochem. Soc.*, **163**, 89-98 (2016).
12. M.K.P. Vallabhaneni, A. Yerramilli, R. Chinnapillai, Y.B. Nalamolu, Analytical method development and validation of entacapone drug by modern LC-MS/MS method to quantify the genotoxic impurity, *J. Chem. Pharm. Res.*, **9**, 1-8 (2017).
13. L.H. de Oliveira, A.C. Dias Souza, L. Pizzuti *et al.*, Determinação voltamétrica do antioxidante galato de propila em biodiesel empregando eletrodos de pasta de carbono modificados com líquido iônico, *Orbital Elec. J. Chem.*, **6**, 255-266 (2014).
14. 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**, 311-321 (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**, 59-69 (2011).
16. W. Sun, Y. Wang, S. Gong *et al.*, Application of poly(acridine orange) and graphene modified carbon/ionic liquid paste electrode for the sensitive electrochemical detection of rutin, *Electrochim. Acta*, **109**, 298-304 (2013).
17. Y. Zhang, H. Zhuang, Poly (acridine orange) film modified electrode for the determination 1-naphthol in the presence of 2-naphthol, *Electrochim. Acta*, **54**, 7364-7369 (2009).
18. F. Ađın, Electrochemical determination of amoxicillin on a poly(acridine orange) modified glassy carbon electrode, *Anal. Lett.*, **49**, 1366-1378 (2015).
19. S. Cogal, Grafen oksit-polianilin nanokompozit temelli amperometrik glukoz biyosensörü geliřtirilmesi, *Akadem. Gıda*, **15**, 124-129 (2017).
20. V.V. Tkach, N.M. Storoshchuk, M.V. Kushnir *et al.*, A descrição teórica da possibilidade da detecção eletroquímica de nitrito, assistida pelo oxihidróxido de vanádio (em ucraniano), *Act. Probl. Biol. Ecol. Chem.*, **15**, 127-135 (2018).
21. V.V. Tkach, S.C. de Oliveira, S.M. Lukanova *et al.*, The theoretical description for the use of the vanadium (III) oxyhydroxide for letrozol electrochemical determination, *Appl. J. Env. Eng. Sci.*, **4**, 33-39 (2018).
22. O. Stadnik, N. Ivanova, Y. Boldyrev, *218th Int. Electrochem. Soc. Meeting*. Abstract # 2240, URL: <http://ma.ecsdl.org/content/MA2010-02/38/2240.full.pdf>, acesso aos 8 de agosto de 2018.
23. O. Stadnik, Synthesis, electrochemical and photoelectrochemical properties of the oxide-hydroxide compounds of cobalt, *Diss. Kand. Chim. N. Kyiv*. 2011.
24. A.J. Pearlstein, J.A. Johnson, Global and conditional stability of the steady and periodic solutions of the Franck-FitzHugh model of electrodisolution of Fe in H₂SO₄, *J. Electrochem. Soc.*, **136**, 1290-1299 (1989).
25. S.U. Rahman, M.S. Ba-Shammakh, Thermal effects on the process of electropolymerization of pyrrole on mild steel, *Synth. Metals* **140**, 207-223 (2004).
26. V.M de Andrade, *Confecção de biossensores através da imobilização de biocomponentes por eletropolimerização de pirrol*, Tese de M. Eng., Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2006.

27. V.V. Tkach, Ya. Ivanushko, S.C. de Oliveira *et al.*, The theoretical evaluation of the possibility of CoO(OH)-assisted omeprazole electrochemical detection, *Anal. Bioanal. Electrochem.*, **8**, 749-758 (2016).
28. V. Tkach, S.C. de Oliveira, V. Neves *et al.*, The mechanistic investigation for the possibility of the use of CoO(OH) as electrode modifier for analysis of complex-forming substances, *Mor. J. Chem.*, **4**, 678-683 (2016).

COMO CITAR ESTE ARTIGO

V.V. Tkach, S.C. De Oliveira, M.V. Kushnir, O.A. Brazhko, H. Briosa e Gala, O.V. Luganska, P.I. Yagodynets', A descrição matemática do desempenho eletroanalítico do compósito poli(alaranjado da acridina)-oxihidróxido de vanádio na detecção eletroreduzível da entacapona, *Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm.*, **48**(2), 455-466 (2019).

Impacto de la restricción al uso de medicamentos en un hospital de alta complejidad

Laura M. Rendón^{1,2*}, Esteban Agudelo^{1**}, Naira Y. Valencia^{1,3***}

¹Servicio de Vigilancia Farmacológica, Hospital Universitario de San Vicente Fundación, Calle 64 No. 51D-154, Medellín, Colombia.

²Centro de Información y Estudio de Medicamentos y Tóxicos (CIEMTO), Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Calle 67 No. 53-108, Medellín, Colombia.

³Facultad de Ciencias Farmacéuticas y Alimentarias, Universidad de Antioquia, Calle 67 No. 53-108, Medellín, Colombia.

*Correos electrónicos: laura.rendon@sanvicentefundacion.com; laura.rendon@udea.edu.co

**Correo electrónico: esteban.agudelo@sanvicentefundacion.com

***Correo electrónico: naira.valencia@sanvicentefundacion.com

Recibido para evaluación: 5 de diciembre de 2018

Aceptado para publicación: 8 de julio de 2019

RESUMEN

Introducción: la política farmacéutica colombiana estableció la prescripción adecuada de medicamentos como estrategia para contrarrestar el acceso inequitativo a los medicamentos y la deficiente calidad de la atención en salud. **Objetivo:** establecer restricciones al uso de medicamentos en un hospital de alta complejidad y medir el impacto económico, sin afectar la seguridad en la atención. **Materiales y métodos:** cada medicamento se evaluó de acuerdo a la inclusión en el plan de beneficios en salud (PBS), alternativas farmacológicas y uso en urgencias. Posteriormente se clasificaron según restricciones de prescripción: 1) libre prescripción, 2) urgente libre prescripción, 3) no urgente libre prescripción, 4) prescripción restringida y 5) prescripción inhabilitada. Se compararon 12 meses previos restricción con 33 meses posteriores restricción. **Resultados:** se incluyeron 1217 medicamentos. 56,5% incluidos en el PBS de libre prescripción, 22,4% no incluidos en el PBS de libre prescripción, 11,6% inhabilitados y 6,0% restringidos. Posterior a la restricción se observó una disminución de al menos 58.274 unidades farmacéuticas y \$826.130.680 mensual. El mayor impacto fue para los medicamentos PBS, seguido de no PBS urgentes. **Conclusión:** establecer criterios de prescripción, permite disminuir el costo asociado al uso de medicamentos y hacer un uso racional de estos, sin afectar la seguridad.

Palabras clave: Administración de los servicios de salud, economía de la salud, economía hospitalaria, medicamentos esenciales, servicios de salud, sistemas de salud.

SUMMARY

Impact of the restriction to the use of drugs in a hospital of high complexity

Introduction: Colombian pharmaceutical policy established the adequate prescription of drugs, as a strategy to counteract the inequitable access to drugs and the deficient quality of health care. **Objective:** establish restrictions on the use of drugs in a highly complex hospital and measure the economic impact, without affecting the safety of care. **Materials and methods:** each drug were evaluated according to the inclusion of the health benefits plan (PBS), use in emergencies and alternatives of use. Then, they were classified according to prescription restrictions: 1) no restriction, 2) urgent and prescription with restriction by specialty, 3) non-urgent and prescription with restriction by specialty, 4) restricted prescription, and 5) prescription forbidden. The comparison between 12 months before restriction and 33 months afterwards. **Results:** 1217 medications were included. 56.5% included in the PBS of prescription without restriction, 22.4% not included in the PBS of prescription with restriction by specialty, 11.6% forbidden and 6.0% restricted. After the restriction, there was a statistically significant monthly decrease of at least 58,274 pharmaceutical units and USD \$275,446. The greatest impact was obtained with PBS drugs, followed by no urgent PBS. **Conclusion:** The establishment of clear prescribing criteria allows a reduction in the cost associated with the drug's use, as well as a rational use of them, without affecting the patients' safety.

Key words: Administration of health services, health economics, hospital economics, essential medicines, health services, health systems.

INTRODUCCIÓN

Los sistemas de salud tienen como principal objetivo desarrollar actividades para mejorar la salud, mediante la provisión de servicios, y la generación, financiación y gestión de recursos [1]. En Colombia, a través de la ley 100 de 1993 [2], se reguló el Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS), y modificada solo por la ley 1122 de 2007 [3], estableció tres regímenes de afiliación: 1) contributivo: aporte obligatorio para personas con capacidad de pago, 2) subsidiado: población de bajos recursos que se financia y prioriza a través de encuestas de focalización y 3) especial: fuerzas militares y magisterio. Las fuentes de financiación del sistema provienen principalmente del sistema general de participaciones (transferencias nacionales, rentas, regalías, crédito, etc.), el Fondo de Solidaridad y Garantía (FOSYGA, administrador de los aportes de

los usuarios del régimen contributivo) y la Empresa Territorial para la Salud (ETESA) (administradora de la explotación de los juegos de suerte y azar) [4].

Para el año 2017, el Departamento Administrativo Nacional de Estadística (DANE), informó que el 94,6% de la población colombiana estaba vinculada al SGSSS, 50% al régimen subsidiado y principalmente relacionado con áreas rurales. Debido a que los medicamentos son considerados el recurso más costo efectivo para el tratamiento de las enfermedades [5], la Ley 100 [2] estableció la creación del listado de medicamentos esenciales y el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (Invima).

El listado de medicamentos esenciales, se define anualmente en el Plan de Beneficios en Salud (PBS), actualizado por el Ministerio de Salud y Protección Social [6]. Los medicamentos incluidos en este listado deben ser garantizados por las empresas promotoras de salud (EPS), con las aclaraciones de la norma [6] y los demás medicamentos por el FOSYGA o por los entes territoriales según sea el caso [7, 8]. Lo anterior se traduce en que los medicamentos incluidos en el PBS deben ser pagados por las aseguradoras y los no incluidos, por el gobierno nacional.

En el año 2012, dos décadas después de la entrada en vigencia de la ley 100, el Ministerio de Salud, a través del Conpes 155, expresó preocupación por el aumento en la inflación farmacéutica [9]. Atendiendo a la recomendación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) [10], se creó ese mismo año la política farmacéutica colombiana (PFC) [9], reglamentada por la Ley 1438 [11]. Esta estableció que el acceso inequitativo a los medicamentos y la deficiente calidad en la atención en salud, eran el problema central de la situación farmacéutica colombiana. Entre otras, las siguientes fueron las causas atribuidas al problema: 1) prácticas inadecuadas de prescripción de medicamentos, 2) debilidades en la calificación del recurso humano, 3) pobres políticas de formación (intervención de la industria farmacéutica), 4) poca vigilancia de publicidad y promoción farmacéutica, 5) debilidad en el monitoreo del cálculo de la unidad de pago por capitación (UPC) y explosión del gasto de medicamentos excluidos del plan de beneficios, 6) pobre monitoreo de precios de medicamentos, 7) debilidad en la definición del plan de beneficios, y 8) disponibilidad insuficiente de medicamentos esenciales.

Fueron múltiples las estrategias planteadas por la PFC para ejecutar entre 2012 y 2021 con el fin de hacer frente a la problemática. Algunas estrategias apuntaron a la gestión del gobierno y otras a la implementación de directrices en los diferentes componentes del sistema. Una de las intervenciones que puede ser realizada desde las Instituciones Prestadoras de Servicios de Salud (IPS), es propender por la prescripción adecuada de medicamentos, asegurando que el paciente recibe exactamente el medicamento que

necesita y por el tiempo adecuado [12]. Por lo anterior, el objetivo de este trabajo fue establecer restricciones al uso de medicamentos en un hospital de alta complejidad y medir el impacto económico derivado de estas, sin afectar la calidad y seguridad en la atención de los pacientes.

METODOLOGÍA

Medicamentos

Se incluyeron para el análisis los medicamentos del catálogo institucional (CI) de un hospital de alta complejidad, prescritos por paciente y codificados hasta febrero del 2018, también, los productos considerados por el Invima, como cosméticos, alimentos o suplementos dietarios, siempre que fuesen utilizados con fines farmacológicos. El nombre de cada medicamento incluyó principio activo, forma farmacéutica y vía de administración. Se consideró como medicamento adjudicado, la principal marca comercial designada por el comité de compras para el uso en la institución y como unidad farmacéutica, la unidad de compra y facturación del producto en la institución.

Clasificación de los medicamentos

Todos los medicamentos fueron revisados por un grupo interdisciplinario con destrezas clínicas y administrativas, constituido por médicos, químicos farmacéuticos y enfermeros. Se clasificaron de acuerdo con los siguientes aspectos (ver figura 1):

- 1) Reglamentación colombiana: cada medicamento se categorizó como incluido o excluido del PBS, actualizando la información de acuerdo con la variación de la normatividad, entre los años 2015 y 2018 [6, 13, 14]. Para el análisis descriptivo de los datos se utilizó la Resolución 5269 de 2017 [6].
- 2) Usos exclusivos en indicaciones incluidas en el PBS: los medicamentos con aclaraciones en el PBS fueron revisados, seleccionando aquellos cuyo uso institucional sería exclusivamente para indicaciones incluidas en el PBS.
- 3) Asignación de urgencia: todos los medicamentos considerados excluidos del PBS, se clasificaron como urgentes o no urgentes, de acuerdo a los diagnósticos de prescripción.
- 4) Alternativas farmacéuticas o farmacológicas: a los medicamentos considerados excluidos del PBS no urgentes, se les buscó alternativas farmacéuticas o farmacológicas incluidas en el PBS que pudiesen reemplazar su uso, con el fin de retirar del catálogo institucional productos no indispensables excluidos del PBS.

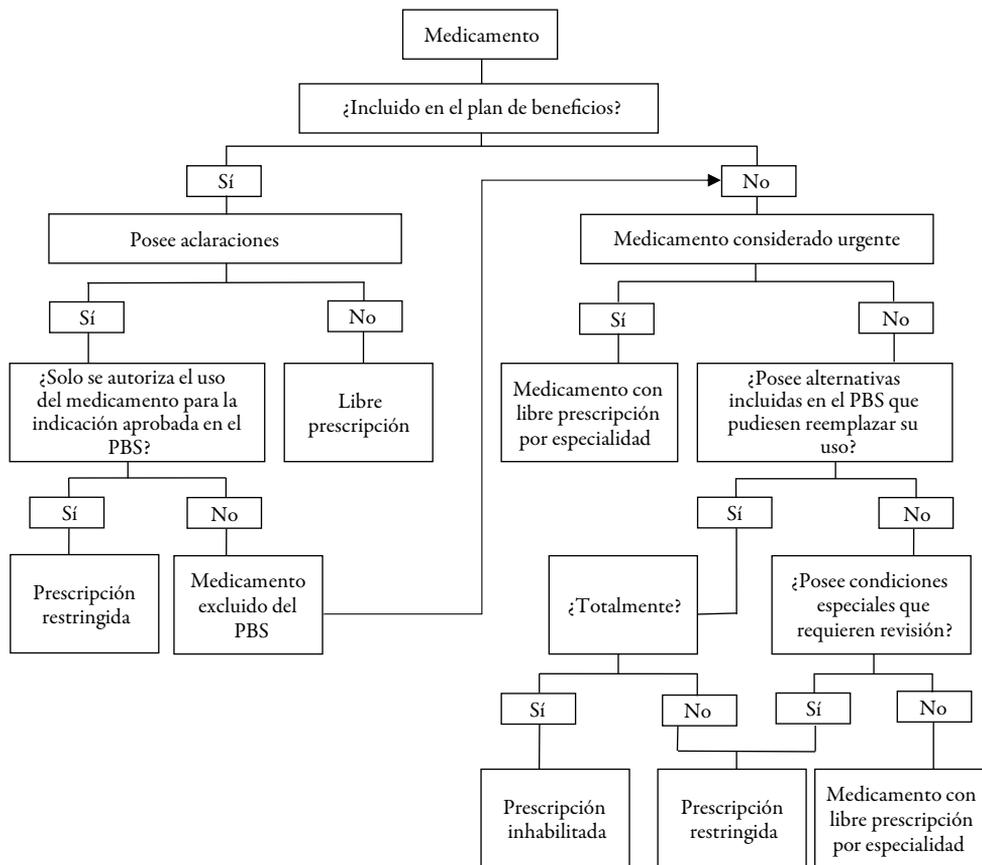


Figura 1. Algoritmo (CLASMED). Clasificación de los medicamentos en un hospital de alta complejidad.

Asignación de restricciones de prescripciones (ver figura 1)

- 1) Libre prescripción: medicamentos prescritos sin ningún tipo de restricción. Solo los medicamentos de esta categoría pudieron ser prescritos por los estudiantes de especialidades médicas.
- 2) Medicamentos urgentes con libre prescripción por especialidad: ningún trámite administrativo impidió la dispensación de estos medicamentos. Las especialidades médicas autorizadas prescribieron por historia clínica electrónica y las demás de forma manual, esto último con el fin de revisar de forma retrospectiva el uso del medicamento por especialidades no esperadas.
- 3) Medicamentos no urgentes con libre prescripción por especialidad: todas las especialidades médicas prescribieron a través de historia clínica electrónica.

Libremente aquellas autorizadas y las demás, diligenciando un formato de restricción, el cual viaja a revisión por químicos farmacéuticos previa dispensación.

- 4) Prescripción restringida: todas las especialidades médicas prescribieron a través de historia clínica electrónica y diligenciaron un formato de restricción, el cual viaja a revisión por químicos farmacéuticos previa dispensación.
- 5) Prescripción inhabilitada: solo se autorizó la dispensación de estos medicamentos para pacientes de accidente de tránsito, accidente catastrófico o tutela. Toda restricción fue susceptible de ser eliminada para condiciones clínicas específicas, y posterior a la autorización de un miembro del Comité de Farmacia.

Revisión de medicamentos restringidos

Todos los formatos electrónicos de restricción fueron revisados por un profesional en Química Farmacéutica. Cada medicamento contó con criterios únicos de revisión, los cuales fueron previamente establecidos por un grupo interdisciplinario y aprobados por el Comité de Farmacia. Entre los criterios de evaluación se incluyeron: indicación Invima, diagnósticos aprobados para uso en la institución, alternativas farmacéuticas y farmacológicas, e inclusiones y exclusiones del PBS.

Trazabilidad de restricciones

Mensualmente se generó un informe buscando aumento en el costo asociado al uso de medicamentos. Se revisó a profundidad todo medicamento con un aumento en costo superior al percentil 90% del histórico de prescripción. Todas las oportunidades de mejora en el uso de los medicamentos fueron intervenidas oportunamente con el personal clínico y administrativo.

Análisis de los datos

La restricción de medicamentos se implementó en mayo de 2015. Se analizaron 12 meses retrospectivos (junio 2014-mayo 2015) y 33 meses prospectivos (junio 2015-febrero 2018). Se obtuvo para cada mes la cantidad dispensada por unidad farmacéutica (UF) y el costo asociado a dicha dispensación (precio de venta actualizado a febrero de 2018). Los datos obtenidos tanto para cantidad como para precio, fueron normalizados mediante las ecuaciones 1 y 2:

$$\text{Cant medicamentos total} = \frac{\text{Cant medicamentos mes} \times 30}{\text{Cant días mes} \times \% \text{ocupación mes}} \quad (\text{Ecuación 1})$$

$$\text{Precio medicamentos total} = \frac{\text{Precio medicamentos mes} \times 30}{\text{Cant días mes} \times \% \text{ocupación mes}} \quad (\text{Ecuación 2})$$

Cant = Cantidad

Por el método no paramétrico de muestras independientes de Mann Whitney se compararon las medianas de cada grupo, previa restricción (junio 2014-mayo 2015) y posterior a la restricción (junio 2015-febrero 2018). Se consideró como diferencia significativa un valor $P < 0,05$.

RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio 1217 medicamentos, de los cuales 731 (60,1%) se consideraron incluidos y 486 (39,9%) excluidos del PBS.

En la tabla 1 se describe la clasificación de los medicamentos de acuerdo con las restricciones de prescripción establecidas. Los medicamentos incluidos en el PBS se dividieron en dos categorías: 687 (56,5%) medicamentos de libre prescripción y 44 (3,6%) restringidos (ver tabla 2), 79,5% de estos, con autorización de prescripción exclusiva para aclaraciones incluidas en el PBS. Los medicamentos excluidos del PBS se dividieron en 3 categorías: 73 (6,0%) restringidos a todas las especialidades (contenían alternativas farmacéuticas o farmacológicas que reemplazaban parcialmente su uso), 141 (11,6%) que fueron inhabilitados, cuyas causas se encuentran descritas en la tabla 3 y 272 (22,4%) de libre prescripción por especialidad; estos últimos compuestos por dos tipos de medicamentos, 104 (8,5%) urgentes, los que por seguridad del paciente no podían tener ningún tipo de restricción (ver tabla 4) y 168 (13,8%) no urgentes sin razón justificada para restricción.

Tabla 1. Clasificación de los medicamentos de acuerdo a las restricciones de prescripción.

Clasificación de prescripción	Clasificación según PBS	Cantidad y porcentaje global	Clasificación según urgencia	Cantidad	Porcentaje
Medicamentos de libre prescripción	Incluidos PBS		N/A	687	56,5%
Medicamentos de libre prescripción por especialidad	Excluidos PBS	272 (22,4%)	Urgentes	104	8,5%
			No urgentes	168	13,8%
Medicamentos restringidos a todas las especialidades	Incluidos PBS	117 (9,6%)	N/A	44	3,6%
	Excluidos PBS		No urgentes	73	6,0%
Medicamentos inhabilitados	Excluidos PBS		N/A	141	11,6%
Total				1217	

N/A: no aplica

Tabla 2. Medicamentos incluidos en el PBS con restricción de prescripción.

Descripción	Criterio exclusivo para autorización de prescripción
Adalimumab 40 mg/0,8 mL sln.iny	DPBS: artritis reumatoide refractaria a anti-reumáticos no biológicos
Alendrónico ac 70 mg tb	DPBS: prevención de fracturas en pacientes post menopáusicas
Anfotericina B liposomal 50 mg liof.iny	DPBS: toxicidad por presentación convencional, en especial daño renal
Anfotericina B liposomal 50 mg sln.iny	DPBS: toxicidad, particularmente si el daño renal impedía el uso de la convencional. Cuando el adjudicado no estuviese disponible
Carvedilol 25 mg tb	DPBS: hipertensión arterial e insuficiencia cardiaca congestiva
Carvedilol 6,25 mg tb	DPBS: hipertensión arterial e insuficiencia cardiaca congestiva
Cefazolina® 1g liof.iny	Procedimientos de cardiología infantil
Claritromicina 2,5 g gran.oral	DPBS: neumonía
Claritromicina 500 mg liof.iny	DPBS: neumonía
Claritromicina 500 mg tb	DPBS: neumonía
Clopidogrel 75 mg tb	DPBS: enfermedad coronaria en pacientes con acetilsalicílico ac
Cloroquina fosfato 250 mg tb	Diagnósticos diferentes a malaria
Dapsona 300 mg/75 mL sus. oral	Diagnósticos diferentes a tuberculosis
Diazepam 10 mg tb	DPBS: indicación Invima excluyendo eclampsia en el embarazo
Diazepam 10 mg/2 mL sln.iny	DPBS: indicación Invima excluyendo eclampsia en el embarazo
Diazepam 5 mg tb	DPBS: indicación Invima excluyendo eclampsia en el embarazo
Escitalopram 10 mg tb	DPBS: depresión moderada y severa
Espiramicina 3.000.000 UI tb	DPBS: toxoplasmosis
Fulvestrant 250 mg/5mL sln.iny	DPBS: cáncer de mama metastásico o recurrente, receptor hormonal positivo en postmenopáusicas, con falla a inhibidores de aromatasa
Insulina asparta 100 UI sln.iny	Pacientes sin medicamento propio
Insulina detemir 100 UI sln.iny	Pacientes sin medicamento propio

(Continúa)

Tabla 2. Medicamentos incluidos en el PBS con restricción de prescripción.

Descripción	Criterio exclusivo para autorización de prescripción
Interferon $\beta 1\alpha 44$ mcg/0,5mL sln.iny	DPBS: prevención de progresión de discapacidad en adultos con esclerosis múltiple tipo recaída, remisión o secundaria progresiva
Lacosamida 0,2 g/20 mL sln.iny	DPBS: epilepsia refractaria a otros antiepilépticos
Lacosamida 100 mg tb	DPBS: epilepsia refractaria a otros antiepilépticos
Lacosamida 200 mg tb	DPBS: epilepsia refractaria a otros antiepilépticos
Lacosamida 50 mg tb	DPBS: epilepsia refractaria a otros antiepilépticos
Lamotrigina 25 mg tb	DPBS: epilepsia refractaria
Micofenolato mofetilo 250 mg tb	DPBS: trasplante renal, cardíaco y hepático
Micofenolato mofetilo 500 mg tb	DPBS: trasplante renal, cardíaco y hepático
Micofenolato sódico 180 mg tb	DPBS: trasplante renal, cardíaco y hepático
Micofenolato sódico 360 mg tb	DPBS: trasplante renal, cardíaco y hepático
Minoxidil 10 mg tb	DPBS: hipertensión y enfermedad renal crónica
Pegasparaginasa 3,750 UI/5mL sln.iny	Verificación de pertinencia de uso. Vital no disponible con autorización por paciente
Pegfilgrastim 6 mg/0,6 mL sln.iny	DPBS: neutropenia febril por tratamiento de tumores sólidos y linfomas
Primaquina 15 mg tb	DPBS: diagnóstico diferente a paludismo por <i>plasmodium vivax</i>
Rituximab 100 mg/10mL sln.iny	DPBS: artritis reumatoide modera a severa y linfoma no Hodking
Rituximab 500 mg/50mL sln.iny	DPBS: artritis reumatoide modera a severa y linfoma no Hodking
Teoflina 1280 mg/240mL elixir	DPBS: broncodilatador
Teoflina 125 mg cápsula	DPBS: broncodilatador
Teoflina 300 mg cápsula	DPBS: broncodilatador
Tirofiban 12,5 mg/50 mL sln.iny	DPBS: tratamiento del evento coronario

(Continúa)

Tabla 2. Medicamentos incluidos en el PBS con restricción de prescripción.

Descripción	Criterio exclusivo para autorización de prescripción
Vigabatrina 500 mg tb	DPBS: epilepsia refractaria a otros antiepilépticos
Zidovudina 1g/100 mL sln.iny	Desabastecimiento del adjudicado, con mayor rentabilidad

ac: ácido; DPBS: diagnostico incluido en el PBS; gran: granulado; liof: liofilizado; tb: tableta.

Tabla 3. Medicamentos inhabilitados.

Descripción	Criterio para inhabilitar el medicamento
Acetaminofén 325 mg+codeína 30mg tb	Presentación exclusiva para uso ambulatorio
Acetaminofén+cafeína tb	Presentación exclusiva para uso ambulatorio
ACTH oleoso 1 mg/1 mL sus. iny	CI con ACTH acuoso, excluido del PBS con mayor rentabilidad
Alginato Na 6 g/240 mL sus. oral	CI con omeprazol, alternativa incluida en el PBS
Alizaprida 50 mg/2 mL sln.iny	Metoclopramida u ondansetrón en el CI, incluidos en el PBS
Antipruriginoso con crotamitón sln.top	CI con crotamitón, alternativa incluida en el PBS
Atomoxetina 60 mg cápsula	Presentación exclusiva para uso ambulatorio
Atropina+difenoxilato tb	Atropina+butilbromuro de hioscina en el CI, incluidos en el PBS
Baclofen 10 mg tb	CI con metocarbamol, alternativa incluida en el PBS
Baclofen 10 mg/20 mL sln.iny	Presentación de 5 mL en el CI, fuera del PBS pero más rentable
Barra limpiadora 127 g com. barra	CI con ácido retinoico, alternativa incluida en el PBS
Benzoilo peróxido 5 % 60g gel. top	CI con ácido retinoico, alternativa incluida en el PBS
Betahistina 8 mg tb	Presentación exclusiva para uso ambulatorio
Bromazepam 60 mg tb	CI con clonazepam o alprazolam, alternativas incluida en el PBS
Bromhexina+dextrometorfano jbe	CI con acetilcisteína, alternativa incluida en el PBS

(Continúa)

Tabla 3. Medicamentos inhabilitados.

Descripción	Criterio para inhabilitar el medicamento
Buprenorfina 20 mg disp.trans	Presentación exclusiva para uso ambulatorio
Bupropion 150 mg tb	Presentación exclusiva para uso ambulatorio
Cafeína 60 mg/3 mL oral-sln.iny	Presentación de 1mL en el CI, fuera del PBS pero más rentable
Calamina+Zn 60 g crem.top	CI con crotamitón, alternativa incluida en el PBS
Calcio cloruro 1000 mg/10 mL sln.iny	CI con gluconato de calcio, alternativa incluida en el PBS
Carboximetilcelulosa 75 mg/15 mL sln.of	Presentación exclusiva para uso ambulatorio
Celecoxib 200 mg cápsula	Presentación exclusiva para uso ambulatorio
Cetirizina 10 mg tb	CI con otros antihistamínicos, alternativas incluidas en el PBS
Cetirizina 60 mg/60 mL jbe	Clorfeniramina y loratadina en el CI, incluidas en el PBS
Cicatrizante 50 g crem.top	Presentación exclusiva para uso ambulatorio
Cicatrizante con alantoina gel.top	Presentación exclusiva para uso ambulatorio
Ciprofibrato 100 mg tb	CI con colestiramina o gemfibrozilo, alternativas incluidas en el PBS
Ciprofloxacina+dexametasona sus.of	CI con ciprofloxacina oftálmica alternativa incluida en el PBS
Ciproheptadina 48 mg/120 mL jbe	CI con otros antihistamínicos, alternativas incluidas en el PBS
Clemastina 2 mg/2 mL sln.iny	CI con difenhidramina iny, alternativa incluida en el PBS
Clindamicina 300 mg cápsula	CI con presentación iny incluida en el PBS
Clobetasol 0,05% 40 g crem.top	CI con esteroides tópicos incluidos en el PBS
Clomipramina 25 mg tb	CI con imipramina o sertralina, alternativas incluida en el PBS
Clopidogrel 300 mg tb	CI con presentación 75mg, alternativa incluida en el PBS
Complejo B (B1+B6+B12) sln.iny	CI con presentación que incluye vitamina B2 y B3, fuera del PBS pero con indicación más amplia
Deflazacort 6 mg tb	CI con prednisolona, alternativa incluida en el PBS
Desmanchador 30 g crem.top	Presentación exclusiva para uso ambulatorio

(Continúa)

Tabla 3. Medicamentos inhabilitados.

Descripción	Criterio para inhabilitar el medicamento
Desonida 0,1% 15 g crem.top	CI con esteroides, alternativas incluida en el PBS
Desonida 0,1% 30 mL sus.top	CI con esteroides tópicos, alternativas incluidas en el PBS
Despigmentante con tretinoína crem.top	Presentación exclusiva para uso ambulatorio
Desvenlafaxina 50 mg tb	Presentación exclusiva para uso ambulatorio
Dexametasona+neomicina 5 mL sln.of	CI con ciprofloxacina oftálmica alternativa incluida en el PBS
Dextrometorfano 360 mg/120 mL jbe	Presentación exclusiva para uso ambulatorio
Diazóxido 1500 mg/30 mL sus.oral	Presentación magistral en le CI, fuera del PBS pro más rentable
Diclofenaco 1% 50 g gel.top	Presentación exclusiva para uso ambulatorio
Diosmectita 3 g gran. oral	Presentación exclusiva para uso ambulatorio
Dorzolamida+timolol 6 mL sln.of	Principios activos individuales en el CI, incluidos en el PBS
Duloxetina 60 mg cápsula	CI con presentación de 30mg excluida del PBS con menos descarte
Eritromicina 2% 60 mL sln.top	CI con ácido retinoico, alternativa incluida en el PBS
Escitalopram 20 mg tb	Presentación de 10 mg en el CI, incluida en el PBS con aclaración y menos descarte
Fenoterol+ipratropio 20 mL sln.inh	Ipratropio bromuro y salbutamol en el CI, incluidos en el PBS
Fentanilo 4,2 mg disp.trans	Presentación exclusiva para uso ambulatorio
Fentanilo 4,8 mg disp.trans	Presentación exclusiva para uso ambulatorio
Fentanilo 8,4 mg disp.trans	Presentación exclusiva para uso ambulatorio
Flunarizina 10 mg tb	CI con dimenhidrinato, alternativa incluida en el PBS
Fólico ac 1 mg/1 mL sln.iny	CI con presentación en tabletas incluidas en el PBS
Fusidico ac 2% 15 g crem.top	Mupirocina en el CI, fuera del PBS pero con indicación más amplia
Gabapentina 300 mg cápsula	Pregabalina en el CI, fuera del PBS pero con indicación más amplia

(Continúa)

Tabla 3. Medicamentos inhabilitados.

Descripción	Criterio para inhabilitar el medicamento
Gabapentina 400 mg cápsula	Pregabalina en el CI, fuera del PBS pero con indicación más amplia
Gatifloxacina 3 mg/mL sln.of	CI con ciprofloxacina oftálmica alternativa incluida en el PBS
Gelatina 2 g/500 mL sln.iny	Hidroxietilalmidon en el CI, fuera del PBS pero más rentable
Granisetron 1mg tb	Metoclopramida u ondansetron en el CI, incluidos en el PBS
Granisetron 3 mg/3 mL sln.iny	Metoclopramida u ondansetron en el CI, incluidos en el PBS
Griseofulvina 500 mg tb	Presentación exclusiva para uso ambulatorio
Hidroquinona+retinoico ac crem.top	CI con ácido retinoico, alternativa incluida en el PBS
Hidroquinona+retinoico ac sus.top	CI con ácido retinoico, alternativa incluida en el PBS
Hidroxicina 25 mg tb	CI con presentación iny, alternativa incluida en el PBS
Hidroxiopropilmetilcelulosa sln.of	Poliacrilico ácido en el CI, fuera del PBS pero más rentable
Humectante (omega 3 y 6) em.top	CI con petrolato incluido en el PBS
Humectante con pantenol crem.top	CI con petrolato, alternativa incluida en el PBS
Ibuprofeno 10 mg/2 mL sln.iny	Presentación de 20 mg en el CI, fuera del PBS pero más rentable
IgH cmv 1000 UI/20 mL sln.iny	CI con presentación de 500UI excluida del PBS con menos descarte
Indometacina 25 mg cápsula	Presentación exclusiva para uso ambulatorio
Interferon $\beta 1\alpha$ 30 mcg/0,5 mL sln.iny	CI con interferón $\beta 1\alpha$ 44mcg, alternativa incluida en el PBS
Isoconazol 1% 20 g crem.top	CI con clotrimazol y nistatina, alternativas incluida en el PBS
Isoproterenol 0,2 mg/1 mL sln.iny	CI con magnesio sulfato, alternativa incluida en el PBS
Isoproterenol 2 mg/1 mL sln.iny	CI con sulfato de magnesio iny incluido en el PBS
Ivabradina 5 mg tb	CI con milrinona, alternativa incluida en el PBS
Lactobacilos 3 g gran.oral	CI con esporas de <i>bacillus clausi</i> , alternativa incluida en el PBS

(Continúa)

Tabla 3. Medicamentos inhabilitados.

Descripción	Criterio para inhabilitar el medicamento
Lamotrigina 50 mg tb orodispersable	CI con presentación de 25 mg incluida en el PBS
Lidocaina 5% disp.trans	Presentación exclusiva para uso ambulatorio
Lidocaina+prilocaina 5 g crem.top	CI con lidocaina, alternativa incluida en el PBS
Mag benzoato Na 30 g sln.oral	Ivermectina en el CI, fuera del PBS pero con indicación más amplia
Mag dexametasona 12 mg/30 mL sus.oral	CI con presentación iny, alternativa incluida en el PBS
Mag glicólico ac 30% 30 mL sln.top	CI con ácido retinoico, alternativa incluida en el PBS
Mag ursodesoxicólico ac 30 mg/mL sus.oral	Presentación de 90 mg/mL en el CI, fuera del PBS pero más rentable
Meloxicam 15 mg cápsula	Ibuprofeno y naproxeno en el CI, incluidos en el PBS
Meloxicam 7,5 tb	CI con ibuprofeno y naproxeno, alternativas incluida en el PBS
Metilprednisolona 16 mg tb	CI con presentación iny, alternativa incluida en el PBS
Metilprednisolona 4 mg tb	CI con presentación iny, alternativa incluida en el PBS
Miconazol 2% 78 g bucal gel.top	CI con nistatina, alternativa incluida en el PBS
Minociclina 100 mg cápsula	CI con presentación de liberación convencional excluida del PBS con mayor rentabilidad
Mirtazapina 30 mg tb	CI con escitalopram, alternativa incluida en el PBS
Multivit compl B (B1+B2+B3+B6) tb	Presentación exclusiva para uso ambulatorio
Nimesulia 100 mg tb	Presentación exclusiva para uso ambulatorio
Nitazoxanida 1,2 g/60 mL gran.oral	CI con metronidazol, alternativa incluida en el PBS
Nitazoxanida 500 mg tb	CI con metronidazol, alternativa incluida en el PBS
Nivolumab 100 mg/10 mL sln.iny	Presentación exclusiva para uso ambulatorio
Nut.ent baja carbohidratos sln.oral	Alternativas nutricionales en el CI, fuera del PBS pero más rentables

(Continúa)

Tabla 3. Medicamentos inhabilitados.

Descripción	Criterio para inhabilitar el medicamento
Nut.ent falla respiratoria sus. oral	Alternativas nutricionales en el CI, fuera del PBS pero más rentables
Nut.ent hipercal/prote sln.oral	Alternativas nutricionales en el CI, fuera del PBS pero más rentables
Nut.ent hiperprote/cal 1L sln. oral	Alternativas nutricionales en el CI, fuera del PBS pero más rentables
Nut.ent hiperprote/cal sln.oral	Alternativas nutricionales en el CI, fuera del PBS pero más rentables
Nut.ent normopro/cal+fibra sus.oral	Alternativas nutricionales en el CI, fuera del PBS pero más rentables
Olanzapina 10 mg tb	CI con presentación de 5 mg excluida del PBS con menos descarte
Olanzapina 10 mg tb orodispersable	Presentación de 5 mg en el CI, fuera del PBS pero más rentable
Papaverina 300 mg/10 mL sln. iny	Presentación exclusiva para uso ambulatorio
Permetrina 1% 60 mL em.top	CI con crotamitón, alternativa incluida en el PBS
Permetrina 5% 60 g crem.top	CI con crotamitón, alternativa incluida en el PBS
Piroxicam 0,5% 40 g gel.top	Diclofenaco, naproxeno e ibuprofeno en el CI, incluidos en el PBS
Posaconazol 4,2 g/105 mL sus. oral	Fluconazol, ketoconazol o nistatina en el CI, incluidos en el PBS
Pregabalina 150 mg cápsula	CI con presentación de 75mg excluida del PBS con menos descarte
Progesterona 200 mg cápsula	CI con nifedipino, alternativa incluida en el PBS
Protector solar 36% 100 g gel.top	Presentación exclusiva para uso ambulatorio
Protector solar 50% 100 g gel.top	Presentación exclusiva para uso ambulatorio
Psyllium husk 3,5 g gran.oral	Aceite de ricino, bisacodilo o glicerina en el CI, incluidos en el PBS
Quetiapina 300 mg tb l.sost	Presentación exclusiva para uso ambulatorio
Ranitidina 2250 mg/150 mL jbe	CI con presentación iny, alternativa incluida en el PBS

(Continúa)

Tabla 3. Medicamentos inhabilitados.

Descripción	Criterio para inhabilitar el medicamento
Ranitidina 2250 mg/150 mL jbe	CI con presentación iny, alternativa incluida en el PBS
Risperidona 2 mg tb	CI con presentación de 1mg excluida del PBS con menos descarte
Rubefaciente con alcanfor aerosol.top	Presentación exclusiva para uso ambulatorio
Sellante de fibrina 1 mL gran.top	Presentación de 2 mL en el CI, fuera del PBS pero más rentable
Sellante de fibrina 3 mL gran.top	Presentación de 2 mL en el CI, fuera del PBS pero más rentable
Sultamicilina 375 mg tb	Presentación exclusiva para uso ambulatorio
Sultamicilina 3g/60 mL gran.oral	CI con amoxicilina+clavulanato, alternativas incluida en el PBS
Terazosina 5 mg tb	Tamsulosina en el CI, fuera del PBS pero con indicación más amplia
Terbinafina 250mg tb	Fluconazol, ketoconazol y nistatina en el CI, incluidas en el PBS
Tizanidina 2 mg tb	Presentación exclusiva para uso ambulatorio
Tizanidina 4 mg tb	CI con metocarbamol, alternativa incluida en el PBS
Tolterodina 2 mg tb	CI con oxibutinina, alternativa incluida en el PBS
Travaprost 0,04 mg/2,5 mL sln.of	CI con latanoprost, alternativa incluida en el PBS
Triamcinolona intraarticular sus.iny	Presentación intramuscular-intraarticular en el CI, también fuera del PBS
Trimebutina 200 mg tb	CI con hioscina butil bromuro, alternativa incluida en el PBS
Trimebutina 50 mg/5mL sln.iny	CI con hioscina butil bromuro, alternativa incluida en el PBS
Ursodesoxicólico ac 250 mg cápsula	Presentación de 300 mg en el CI, fuera del PBS pero más rentable
Venlafaxina 37,5 mg tb	Presentación de 75 mg en el CI, fuera del PBS pero más rentable
Vitamina D3 2000UI+magnesio tb	Presentación de 1000UI en el CI, fuera del PBS pero más rentable
Vitamina E 100UI cápsula	CI con presentación de 400UI, fuera del PBS pero con indicación más amplia
Voriconazol 50 mg tb	Presentación de 200 mg en el CI, fuera del PBS con menos descarte

(Continúa)

Tabla 3. Medicamentos inhabilitados.

Descripción	Criterio para inhabilitar el medicamento
Zolpidem 10 mg tb	CI con lorazepam, alternativa incluida en el PBS

ac: ácido; cal: calórica; CI: catalogo institucional; com: comprimido; cmv: citomegalovirus; crem: crema; em: emulsión; disp: dispositivo; gran: granulado; hiperprote: hiperproteica; H: humana; Ig: Inmunoglobulina; jbe: jarabe; l.sost: liberación sostenida; liof: liofilizado; mag: magistral; Nut.ent: nutrición enteral; oft: oftálmica; sus: suspensión; tb: tableta; top: tópico; trans: transdérmico.

Tabla 4. Medicamentos urgentes.

Descripción	Diagnóstico por el cual el medicamento fue considerado urgente
Acetilcisteína 200 mg gran.oral	Antídoto (intoxicaciones con acetaminofén y paraquat)
Activ plasm H recom 50 mg liof.iny	Evento coronario con estreptoquinasa contraindicada
Adenosina 6 mg/2 mL sln.iny	Arritmias
Alprostadil 20 mcg/1 mL sln.iny	Malformación cardiovascular congénita
Alprostadil 500 mcg/1 mL sln.iny	Malformación cardiovascular congénita
Anidulafungina 100 mg liof.iny	Micosis sistémica en pacientes hepatopatía
Basiliximab 20 mg liof.iny	Protocolo inducción de trasplante
Budesonida 0,25/2 mL sus.nbz	Crisis asmáticas
Budesonida 1 mg/2 mL sus.nbz	Crisis asmática
Cafeína 20 mg/1 mL sln.iny	Apnea del prematuro
Carglumico ac 200 mg tableta	hiperamoniemia en niños
Cefotaxima 1g liof.iny	Infecciones sensibles a cefotaxima 1g liof.iny
Ceftarolina fosfamilo 600 mg liof.iny	Infecciones resistentes
Ceftazidima 1g liof.iny	Infecciones por pseudomona resistente
Ciclopentolato 150 mg/15 mL sln.oft	Trauma ocular
Ciprofloxacina 15 mg/5 mL sln.oft	Infecciones sensibles al medicamento
Cisatracurio 10 mg/5 mL sln.iny	Secuencia rápida de intubación en pacientes inestables
Colistina sodica 1.000.000UI liof.iny	Infecciones resistentes

(Continúa)

Tabla 4. Medicamentos urgentes.

Descripción	Diagnóstico por el cual el medicamento fue considerado urgente
Colistina sodica 150 mg liof.iny	Infecciones resistentes
Compl protrombinico H 20 mL liof.iny	Hemorragia
Dantroleno 20 mg liof.iny	Hipertermia maligna
Daptomicina 500 mg liof.iny	Infecciones resistentes
Dexmedetomidina 0,2 mg/2 mL sln.iny	Sedación
Dimercaptosuccinico ac 100 mg cápsula	Antídoto (intoxicación por mercurio)
Doripenem 500 mg liof.iny	Infecciones resistentes
Dornasa α 1 mg/2,5 mL sln.iny	Fibrosis quística
Eltrombopag 25 mg tableta	Purpura trombocitopenica
Epoprostenol 1,5 mg liof.iny	Hemodiálisis en pacientes con heparina contraindicada
Ertapenem 1 g liof.iny	Infecciones resistentes
Esmolol 100 mg/10 mL	Taquicardia supraventricular
Etilefrina 10 mg/1 mL sln.iny	Insuficiencia circulatoria
Etomidato 20 mg/10 mL em.iny	Inductor de anestesia cuando ketamina presenta riesgo
Faboterapéutico alacrán 1,8 mg liof.iny	Antídoto (envenenamiento por alacrán)
Fac VIIa recombinante 2 mg liof.iny	Hemofilia o hemorragia
Fac VIII+von willebrand 1000UI liof.iny	Hemofilia o hemorragia
Fac VIII+von willebrand 1200UI liof.iny	Hemofilia o hemorragia
Fenilefrina 10 mg/1 mL sln.iny	Hipotensión severa
Fenilefrina 500 mg/5 mL sln.oft	Midriático
Filgrastim 300 mcg/0,5 mL sln.iny	Prevenir mielosupresión en pacientes con quimioterapia
Filgrastim 300 mcg/1 mL sln.iny	Prevenir mielosupresión en pacientes con quimioterapia
Flumazenil 0,5 mg/5 mL sln.iny	Antídoto (intoxicación por benzodiazepinas)
Fondaparinux 2,5 mg/0,5 mL sln.iny	Trombocitopenia por HBPM y síndrome coronario agudo

(Continúa)

Tabla 4. Medicamentos urgentes.

Descripción	Diagnóstico por el cual el medicamento fue considerado urgente
Fosfomicina 4 g liof.iny	Infecciones resistentes
Ganciclovir 500 mg liof.iny	Paciente inmunosuprimido con citomegalovirus
Glucagon 1UI liof.iny	Hipoglicemia
Helio 70%+oxígeno 30% 5,6 M3 gas.inh	Coadyuvante respiratorio
Helio 79%+oxígeno 21% 5,5 M3 gas.inh	Coadyuvante respiratorio
Hemina H 250 mg/10 mL sln.iny	Crisis de porfiria
Hialuronato 2 mg/0,5 mL sln.of	Síndrome de disfunción lagrimal
Hidralazina 20 mg/1mL sln.iny	Antihipertensivo en paciente con preeclampsia
Hidroxiethylalmidon 30 g/0,5 L sln.iny	Sustituto del plasma
Ibuprofeno 20 mg/2 mL sln.iny	Ductus arterioso
Ig antitímocito conejo 25 mg liof.iny	Rechazo del trasplante
IgH 5g/100 mL sln.iny	Sustitución de inmunoglobulinas en inmunosuprimidos
IgH antihep B 50 UI/2 mL sln.iny	Exposición a hepatitis B en pacientes no vacunados
IgH antihepatitis B 2000UI/40 mL sln.iny	Exposición a hepatitis B en pacientes no vacunados
IgH enriquecida 2,5/50 mL sln.iny	Sustitución de inmunoglobulinas en inmunosuprimidos
IgH varicela 125UI/55 mL sln.iny	Exposición a varicela en pacientes no vacunados
Ivermectina 30 mg/5 mL sus.oral	Desparasitación en paciente inmunosuprimido
Ketorolaco 25 mg/5 mL sln.of	Único antiinflamatorio oftálmico del CI
Labetalol 100 mg/20 mL sln.iny	Hipertensión severa
L-carnitina 1000 mg/5 mL sln.iny	Intoxicación con ácido valproico
Levetiracetam 500 mg/5 mL sln.iny	Crisis convulsiva
Levosimendan 12,5 mg/5 mL sln.iny	Falla cardíaca crónica severa agudamente descompensada
Linezolid 600 mg/300 mL sln.iny	Infecciones resistentes

(Continúa)

Tabla 4. Medicamentos urgentes.

Descripción	Diagnóstico por el cual el medicamento fue considerado urgente
Mag diazóxido 1200 mg/60 mL sus. oral	Crisis hipertensivas
Mag K.citra 110 mg+Na.citra+ac.c sus.oral	Daño renal
Mag K.citra 220 mg+ac.c sus.oral	Daño renal
Mag K.citra 80 mg+Na.citra+ac.c sus.oral	Daño renal
Mag K.fosfato+Na.fosfato 500 mL sus.oral	Daño renal
Minociclina 100 mg cápsula	Infecciones resistentes
Misoprostol 25 mcg tableta vaginal	Evacuación del útero
Misoprostol 50 mcg tableta vaginal	Evacuación del útero
Moxifloxacina 400 mg/250 mL sln.iny	Infecciones sensibles al medicamento
NaCl 500 mg/10 mL sln.oft	Edema corneal
Nalidixico ac 6 g/120 mL sus.oral	Tratamiento de diarrea infecciosa en niños
Natamicina 750 mg/15 mL sus.oft	Micosis oftálmicas
Nítrico óxido 800 ppm 1963 L gas.inh	Falla respiratoria en neonatos
Nítrico óxido 800 ppm 1535 L gas.inh	Vasodilatador en cirugías a pacientes descompensados
Nitrito de amilo 0,3 mL sln.inh	Antídoto (intoxicación por cianuro)
Nitrofurazona 0,2% 500 g em.top	Infecciones en pacientes con quemaduras
Octreotide 5 mg/5 mL sln.iny	Hemorragia digestiva en adultos con varices esofágicas
Olanzapina 10 mg liof.iny	Antipsicótico
Ondansetron 4 mg/2 mL sln.iny	Emesis en paciente con terapia antineoplásica
Ondansetron 8 mg/4 mL sln.iny	Emesis en paciente con terapia antineoplásica
Oprelvekin 5 mg liof.iny	Trombocitopenia inducida por quimioterapia
Propofol 200 mg/20 mL em.iny	Inductor de anestesia cuando ketamina presenta riesgo
Proteína contra inhibi facVIII 50UI liof.iny	Hemofilia

(Continúa)

Tabla 4. Medicamentos urgentes.

Descripción	Diagnóstico por el cual el medicamento fue considerado urgente
Remifentanil 2 mg liof.iny	Sedación de corta duración
Rocuronio bromuro 50 mg/5 mL sln.iny	Secuencia rápida de intubación en pacientes inestables
Sellante de fibrina 2 mL sln.top	Hemorragia quirúrgica
Sellante de fibrina 4 mL gran.top	Hemorragia quirúrgica
Sellante trombina 2500 UI gran.top	Hemorragia durante procedimiento quirúrgico
Somatostatina 3 mg liof.iny	Hemorragias digestivas
Sugammadex 200 mg/2 mL sln.iny	Antídoto (bloqueo por rocuronio)
Terlipresina 1 mg liof.iny	Hemorragia digestiva
Tigeciclina 50 mg liof.iny	Infecciones resistentes
Tropicamida+fenilefrina 5 mL sln.oft	Examen de fondo de ojo en neonatos
Valaciclovir 500 mg tableta	Herpes en pacientes inmunocomprometidos
Valganciclovir 450 mg tableta	Paciente inmunosuprimido con citomegalovirus
Valganciclovir 5 g/100 mL gran.oral	Paciente inmunosuprimido con citomegalovirus
Vancomicina 250 mg cápsula	Enterocolitis pseudomembranosa
Vasopresina 20 UI/1 mL sln.iny	Diabetes insípida
Vitamina E 400 UI cápsula blanda	Intoxicación por paraquat y fibrosis quística

ac: ácido; activ: activador; antihep: antihepatitis; citra: citrato; c: cítrico; Compl: complejo; em: emulsión; fac: factor; gran: granulado; HBPM: heparinas bajo peso molecular; H: humana; inh: inhalación; Ig: inmunoglobulina; inhibi: inhibidores; liof: liofilizado; mag: magistral; nbz: nebulizar; oft: oftálmica; plasm: plasminogeno; recom: recombinante; sus: suspensión; tb: tableta; top: tópico.

Los químicos farmacéuticos durante el tiempo del estudio revisaron 24.373 prescripciones de medicamentos restringidos, con un promedio mensual de 640. Las prescripciones que no fueron revisadas por realizarse en horario no hábil fueron 13,388 (35%).

La mediana de medicamentos dispensados antes de la restricción fue 397.761 UF mensuales (rango intercuartílico -RIQ = 390.467 – 414.187 UF) y posterior a la restricción fue 339.487 UF (RIQ = 327.570 -356.241 UF), mostrando una disminución estadísticamente significativa entre los grupos de 58.274 UF mensuales ($P < 0,0001$). La mediana de facturación de medicamentos antes de la restricción fue \$3.575.204.190

mensuales (RIQ = \$3.514.328.206-\$ 4.029.243.356) y posterior a la restricción fue \$ 2.748.923.510 mensuales (RIQ = \$ 2.565.230.683-\$ 3.022.130.216), mostrando una disminución estadísticamente significativa entre los grupos de \$ 826.280.680 mensuales ($P < 0,0001$).

Se realizó tanto para cantidad como para precio análisis por subgrupos. Todos los resultados mostraron diferencias estadísticamente significativas al comparar previa restricción con posterior restricción ($P < 0,0001$) (ver las figuras 2 y 3). El mayor porcentaje de reducción en el costo mensual de medicamentos fue para los medicamentos no PBS no urgentes (37,5%), seguido de los medicamentos inactivos (30,5%).

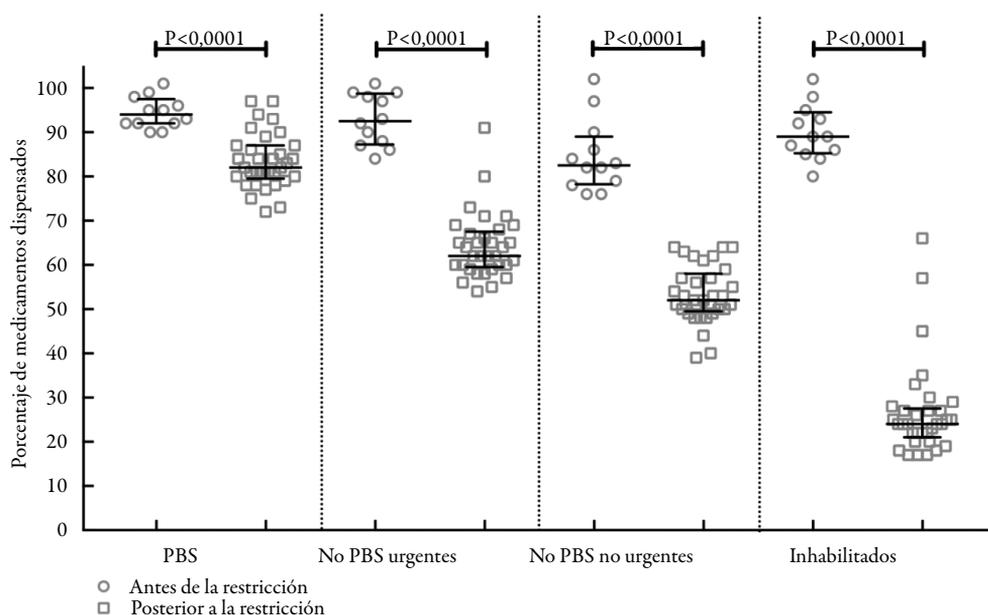


Figura 2. Análisis por subgrupos de la reducción de UF dispensadas. Los círculos corresponden a los grupos previa restricción y, los cuadrados, posterior a la restricción. Las barras corresponden al rango intercuartílico.

El mayor impacto económico, con una reducción de al menos \$340 millones mensuales fue para los medicamentos PBS, siendo los principales exponentes, los antibióticos meropenem, ciprofloxacina y piperacilina tazobactam, todos regulados por el Ministerio de Salud [15]. El mayor impacto en los medicamentos no PBS con una disminución de al menos \$260 millones mensuales fue para los no PBS urgentes. El motivo principal de la disminución, fue la libre prescripción por especialidad médica de los siguientes medicamentos: anidulafungina solución inyectable (sln, iny) con una disminución de al menos el 98% mensual (~\$74 millones), daptomicina sln.iny con una disminución de

al menos el 56% mensual (~\$43 millones) y linezolid sln.iny con una disminución de al menos el 69% mensual (~\$34 millones). Otro motivo de disminución, fue la no autorización de prescripción de medicamentos para indicaciones no Invima, siendo el medicamento inmunoglobulina humana sln.iny el principal exponente, con una disminución de al menos el 37% mensual (~\$60 millones).

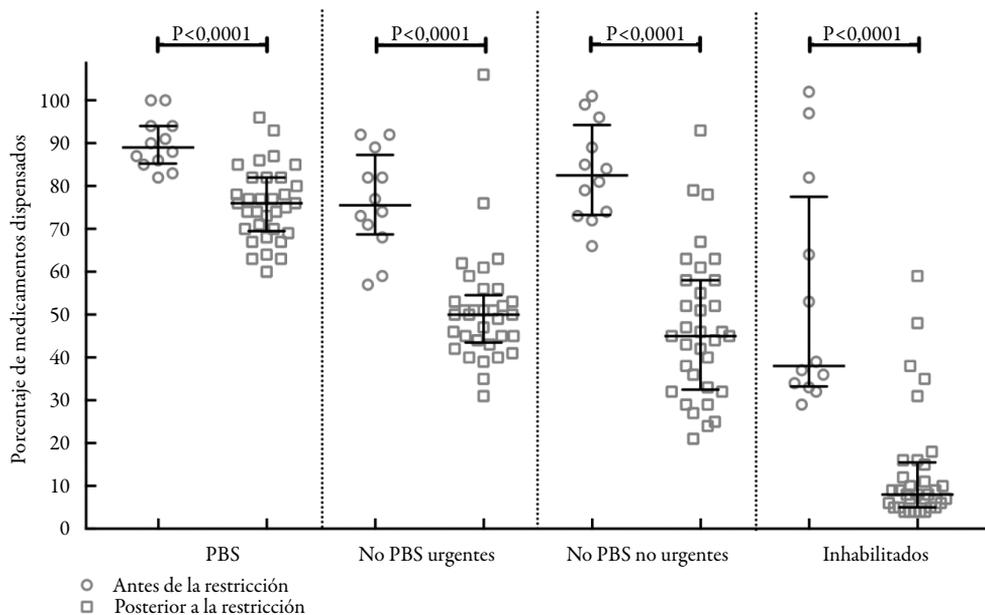


Figura 3. Análisis por subgrupos de la reducción del precio. Los círculos corresponden a los grupos previa restricción y, los cuadrados, posterior a la restricción. Las barras corresponden al rango intercuartílico.

Durante el tiempo del estudio no se tuvo ningún reporte de evento adverso al programa de farmacovigilancia asociados con las restricciones establecidas.

DISCUSIÓN

El SGSSS en Colombia, han presentado desde su implementación diferentes situaciones problemáticas [16]. Las dos grandes crisis del sistema se vivieron los años 2001 y 2009, esta última principalmente asociada a los problemas de liquidez y cartera de las clínicas y hospitales [17, 18]. La deuda de las EPS y el estado con las IPS para el año 2009 fue de \$3,57 billones de pesos [19]. Para hacer frente a las dificultades, se realizaron modificaciones a la norma, siendo la creación de la PFC en el año 2012 [9] y la ley estatutaria de salud en el año 2015 [20] las más relevantes; sin embargo, no se

ha observado impacto en la recuperación económica de las instituciones [4, 21]. En diciembre de 2016 la deuda ascendía a \$7,2 billones y para junio de 2017, había pasado a \$8,2 billones, lo que muestra un aumento del 12,3% [21].

El riesgo de la sostenibilidad del sistema de salud en Colombia no es ajeno a la situación mundial [22]. Para el año 2015, 13 países de la Unión Europea presentaban riesgos de sostenibilidad de sus sistemas de salud [22]. Fedesarrollo, en el informe de marzo de 2018, indicó que se debe mejorar sustancialmente la eficiencia del gasto en salud, ya que la tendencia para Colombia es continuar en aumento y esto no parece ser viable [23].

El aumento en el gasto de los sistemas de salud se ha asociado principalmente con el cambio tecnológico [23]. Desde 1985, la OMS viene promocionando el uso racional de medicamentos, indicando que aproximadamente el 50% de los medicamentos son prescritos, dispensados o administrados de manera incorrecta [24]. Un estudio realizado por Hutchison y Stoddart en el 1988, por ejemplo, concluyó que aumentar los esfuerzos para mejorar la vacunación contra el tétano en los canadienses adultos no era recomendada, ya que en 10 años se esperaba evitar 5 casos de tétano con solo una muerte, a un costo muy alto y con 16.700 reacciones adversas [25]; y Farrell *et al.* concluyeron que el uso a largo plazo de inhibidores de la bomba de protones en la mayoría de los casos no aumenta el efecto del medicamento, pero si el riesgo de efectos adversos, algunos calificados como graves [26].

En este estudio se demostró un impacto positivo al educar al personal de la salud en el uso racional de medicamentos, tema previamente evaluado por diferentes autores con resultados similares [27-29]. Aún cuando todos los grupos evaluados presentaron diferencias significativas entre previa restricción y posterior restricción, el mayor impacto económico se observó en los grupos sin restricción directa (PBS y no PBS urgentes). La comunicación efectiva entre los diferentes profesionales, permitió corregir de manera ágil y oportuna los errores de prescripción, y buscar herramientas que apuntaran a disminuir los gastos, sin afectar la atención y la seguridad de los pacientes.

Al establecer criterios claros de prescripción, se logró un ahorro para todos los componentes del sistema de salud, disminuyendo en ~15% la cantidad de medicamentos dispensados y con un ahorro superior a \$800 millones de pesos mensuales. Es la primera vez, hasta donde se pudo corroborar que se diseña en el país un algoritmo que favorece la clasificación institucional de medicamentos.

Las limitaciones de este estudio se basaron principalmente en el cambio periódico de la norma colombiana, el precio de los medicamentos y los ajustes del CI. Algunos factores que pudieron afectar positiva o negativamente los resultados no fueron contemplados, tales como la autorización de ingreso de medicamentos del paciente a la institución y los medicamentos de alto costo no disponibles en el país en el periodo del estudio.

AGRADECIMIENTOS

A los químicos farmacéuticos del departamento de Vigilancia Farmacológica y a Adrian Carmona del departamento de facturación, pertenecientes al Hospital Universitario de San Vicente Fundación, les agradecemos por su disposición en la implementación de las acciones derivadas de la propuesta de investigación.

CONFLICTO DE INTERESES

Agudelo y Valencia no tienen conflicto de intereses que declarar. Rendón ha recibido honorarios por conferencias independientes o fue invitada a eventos patrocinados por Allergan, Amgen y Dr. Reddys. Ninguna de estas compañías o cualquier otra farmacéutica estuvieron involucradas en la financiación, diseño, análisis, ejecución, o la publicación de este estudio.

REFERENCIAS

1. Organización mundial de la salud, Temas de salud, Sistemas de salud, URL: http://www.who.int/topics/health_systems/es/, consultado el 20 agosto de 2018.
2. Congreso de la República de Colombia, Ley 100 de 1993. URL: <https://www.alcaldiabogota.gov.co/sisjurMantenimiento/normas/Norma1.jsp?i=5248>, consultado el 20 de agosto de 2018.
3. Congreso de la República de Colombia, Ley 1122 de 2007. URL: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/ley-1122-de-2007.pdf>, consultado el 20 de agosto de 2018.
4. Organización Panamericana de la Salud, *Perfil de los sistemas de salud*, Colombia, Biblioteca OPS 1, 2008. URL: https://www.paho.org/col/index.php?option=com_content&view=article&id=1241:perfil-de-los-sistemas-de-salud-colombia&Itemid=361, consultado el 20 de julio de 2018.
5. A. Zerda, G. Velásquez, F. Tobar, J.E. Vargas, *Sistemas de seguros de salud y acceso a medicamentos: estudios de casos de Argentina, Colombia, Costa Rica, Chile, Estados Unidos de América y Guatemala*, Organización Panamericana de la Salud, Washington, D.C., 2001.

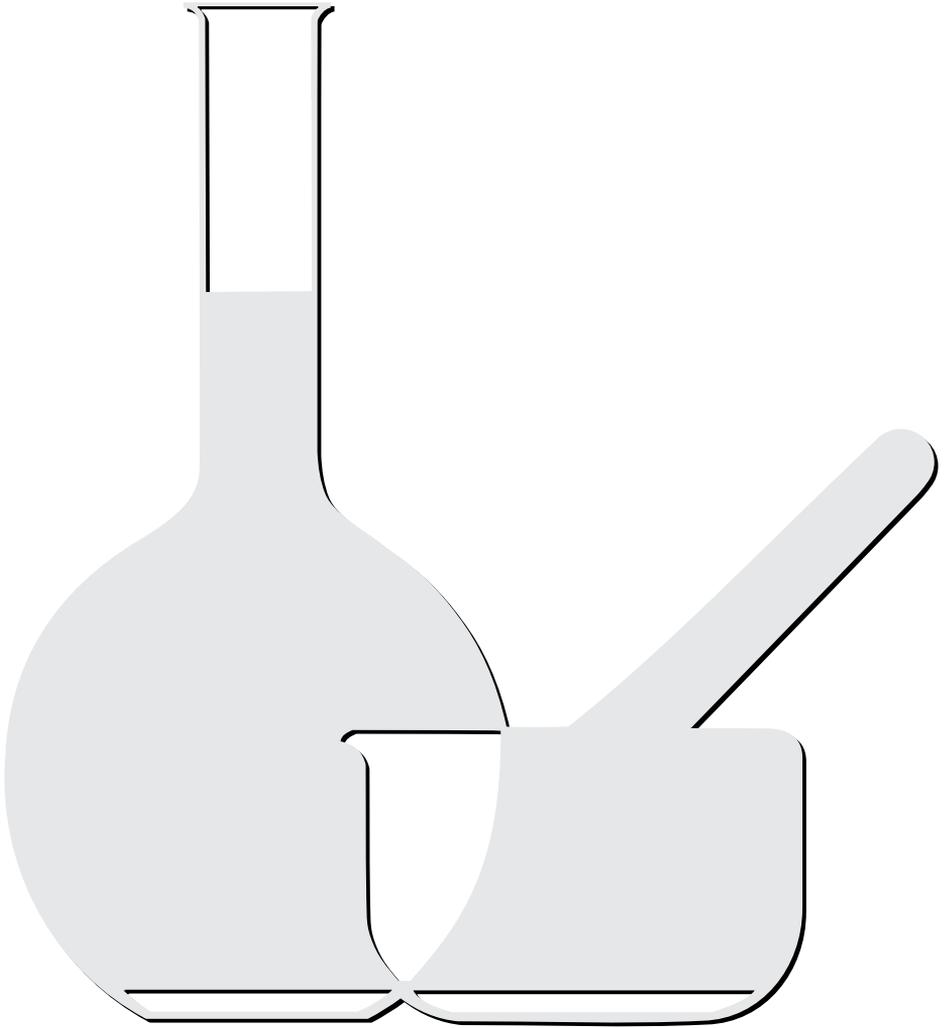
6. Ministerio de la protección social, Resolución 5269 de 2017. URL: https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Forms/DispForm.aspx?ID=5114, consultado el 29 de julio de 2018.
7. Ministerio de la protección social, Resolución 5395 de 2013. URL: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/resolucion-5395-de-2013.pdf>, consultado el 1 de agosto de 2018.
8. Ministerio de la protección social, Resolución 1328 de 2016. URL: https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Resolución_1328_de_2016.pdf, consultado el 20 de junio de 2018.
9. Conpes, *Política farmacéutica nacional*, Documento Conpes Social 155, Conpes Social, Consejo Nacional de Política Económica y Social, 2012. URL: https://www.minsalud.gov.co/Documentos_y_Publicaciones/Politica_Farmacéutica_Nacional.pdf, consultado el 20 de agosto de 2018.
10. Organización Mundial de la Salud, *Cómo desarrollar y aplicar una política farmacéutica nacional*, 2002. URL: <https://apps.who.int/medicinedocs/es/d/Js5410s/>, consultado el 15 de septiembre de 2018.
11. Ministerio de la Protección Social, Ley 1438 de 2011. URL: https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/LEY_1438_DE_2011.pdf, consultado el 22 de junio de 2018.
12. J.H. Watanabe, T. McInnis, J.D. Hirsch, Cost of prescription drug–related morbidity and mortality, *Ann. Pharmacother.*, **9**, 829-837 (2018).
13. Ministerio de la Protección Social, Resolución 5521 de 2013. URL: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/resolucion-5521-de-2013.pdf>, consultado el 20 de junio de 2018.
14. Ministerio de la Protección Social, Resolución 5592 de 2015. URL: https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Resolución_5592_de_2015.pdf, consultado el 20 de junio de 2018.
15. M.L. Ospina-Martínez, M.E. Martínez-Duran, O.E. Pacheco-García, H. Quijada-Bonilla, *Protocolo de vigilancia en salud pública. consumo de antibióticos en el ámbito hospitalario*, Instituto Nacional de Salud, Bogotá, 2016, pp. 1-24.
16. L.F. Suárez-Rozo, S. Puerto-García, L.M. Rodríguez-Moreno, J. Ramírez-Moreno, La crisis del sistema de salud colombiano: una aproximación desde la legitimidad y la regulación, *Revista Gerencia y Políticas de Salud*, **16**, 34-50 (2017).

17. J.C. Castellanos-Ramírez, Emergencia Social en salud, lo que la polémica no ha permitido ver, *Revista Gerencia y Políticas de Salud*, **9**, 41–47 (2010).
18. N.C. Esguerra-Jiménez, *Análisis del sistema de salud colombiano desde la perspectiva de la nueva gerencia pública*, Tesis de grado, Universidad del Rosario, Bogotá, 2013, pp. 1-48.
19. J.S. Rodríguez-Vera, *Algunas causas de la crisis financiera en el sistema de salud en Colombia en el 2009*, Econógrafos, Escuela de Economía 012629, Universidad Nacional de Colombia, 2013. URL: http://www.fcenew.unal.edu.co/publicaciones/imagenes/Descargue_Documentos_Econografos-EE_N_30.pdf, consultado el 25 de junio de 2018.
20. Ministerio de la Protección Social, Ley 1751 de 2015. URL: https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Ley_1751_de_2015.pdf, consultado el 20 de junio de 2018.
21. Asociación Colombiana de Hospitales y Clínicas, *A 8,2 billones de pesos llegaron las deudas con hospitales y clínicas actualidad*, URL: <http://achc.org.co/a-8-2-billones-de-pesos-llegaron-las-deudas-con-hospitales-y-clinicas/>, consultado el 4 de diciembre de 2018.
22. Organization for Economic Co-operation and Development (OECD), “Fiscal Sustainability of Health Systems: Bridging Health and Finance Perspectives”, Fiscal Sustainability of Health Systems, September 2015. URL: <https://www.oecd.org/publications/fiscal-sustainability-of-health-systems-9789264233386-en.htm>, consultado el 20 de septiembre de 2018.
23. S.C. Gutiérrez, *El sistema de salud colombiano en las próximas décadas: cómo avanzar hacia la sostenibilidad y la calidad en la atención*, Cuadernos de Fedesarrollo, N.º 60, Bogotá, 2018. URL: <https://www.repository.fedesarrollo.org.co/handle/11445/3556>, consultado el 28 de septiembre de 2018.
24. Organización Mundial de la Salud, *Promoción del uso racional de medicamentos: componentes centrales. Perspectivas políticas sobre medicamentos de la OMS*, septiembre 2002. URL: <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s4874s/s4874s.pdf>, consultado el 28 de septiembre de 2018.
25. B.G. Hutchison, G.L. Stoddart, Cost-effectiveness of primary tetanus vaccination among elderly Canadians, *CMAJ*, **139**, 1143-1151 (1988).

26. B. Farrell, K. Pottie, W. Thompson *et al.*, Deprescribing proton pump inhibitors: Evidence-based clinical practice guideline, *Can. Fam. Physician*, **63**, 354-364 (2017).
27. M.A. Fischer, J. Avorn, Academic detailing can play a key role in assessing and implementing comparative effectiveness research findings, *Health Aff. (Millwood)*, **31**, 2206-2212 (2012).
28. M.A. O'Brien, S. Rogers, G. Jamtvedt *et al.*, Educational outreach visits: Effects on professional practice and health care outcomes, *Cochrane Database Syst. Rev.*, **4**, CD000409 (2007).
29. A.S. Kesselheim, J. Avorn, A. Sarpatwari, The high cost of prescription drugs in the United States origins and prospects for reform, *JAMA*, **316**, 858-871 (2016).

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

L.M. Rendón, E. Agudelo, N.Y. Valencia, Impacto de la restricción al uso de medicamentos en un hospital de alta complejidad, *Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm.*, **48**(2), 467-494 (2019).



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 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, al correo electrónico rcciquifa_fcbog@unal.edu.co o a través del sistema OJS en el sitio web: <https://revistas.unal.edu.co/index.php/rcciquifa>.

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 este 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.

Criterios para la presentación de manuscritos

- La fuente de los manuscritos debe ser Times New Roman tamaño 12.
- No se admiten notas a pie de página.
- Título, centrado y en minúscula.
- Autor(es) con su respectiva filiación institucional y correo electrónico del autor principal.
- Resumen, *Summary* o Resumen. Incluye la justificación del estudio y los principales hallazgos y conclusiones, debe tener entre 50 y 200 palabras. Se debe incluir el título del artículo y el resumen en inglés (*Summary*) independiente del idioma del manuscrito.
- *Key words* (debajo de *Summary*) y Palabras clave (debajo del Resumen) o Palabras chave (debajo de Resumen). 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>).

- En los manuscritos en español y portugués se empleará la coma (,) como separador decimal, en inglés se utilizará el punto (.).
- Los artículos se dividirán en las siguientes secciones: Introducción, Metodología, Resultados y Discusión, Conclusiones (si las hay), Agradecimientos, Conflicto de intereses 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 las figuras.

De otro lado, 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 anexarán en hojas separadas con su respectiva descripción

Referencias de los manuscritos

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, así:

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. El nombre de la revista debe ir 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: 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: Iniciales del nombre y apellido completo de los autores, *título en cursiva*, Tesis de..., institución, ciudad, año, páginas. Ej.:

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

Referencias de Internet: Iniciales 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 puede enviarse a la siguiente dirección o al correo de la revista *rcciquifa_fcbog@unal.edu.co*

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

*Revista Colombiana
de Ciencias Químico-Farmacéuticas, 48(2)*
se terminó de editar, imprimir y encuadernar
en Proceditor, sobre papel bond de 90 gramos
Bogotá, D. C., Colombia.



