



Las Investigaciones Farmacéuticas

Hace casi 30 años, en junio de 1991, tuve el honor de ser incorporada, como miembro correspondiente, a la Academia Nacional de Farmacia y Bioquímica.

Comparto ahora la presentación que hiciera en esa oportunidad.

Cuando debí elegir el tema sobre el cual hablar hoy, pensé: me gustaría que me acompañen en una reflexión respecto a la realidad actual de la prestación farmacéutica que nos preocupa a todos por igual, a los colegas y a quienes no lo son, a quienes trabajamos en el área de la salud y a todos sin excepción, como destinatarios o utilizadores de ella.

Algunos de nosotros, por nuestras funciones asistenciales, estamos más comprometidos con dicha prestación y quienes, como docentes, somos responsables de la formación del recurso humano en esta área, mucho más aún.

Esta reflexión en la que quisiera me acompañen, pretende hacer un racconto de la evolución de las ciencias relacionadas con la elaboración del medicamento.

De una u otra manera, la farmacia es inseparable de la historia de la humanidad, porque satisface una necesidad básica de ésta.

El hombre se protegió de la enfermedad, como pudo, recurriendo a los recursos de la naturaleza pero, entre tanto, como ser racional, elaborando teorías, técnicas y diseñando implementos farmacéuticos.

La forma en que se protegió de la enfermedad tuvo relación con la definición que hiciera de sus causas. Aún hoy, viven en el mundo, millones de personas para quienes el paciente es víctima de las fuerzas del mal o de la cólera de los dioses y creen que la enfermedad es el castigo de sus pecados .Esos males de misteriosa aparición, sólo pueden combatirse con medios sobrenaturales ayudándose con elementos que contengan o refuercen los poderes del bien.

Los tratamientos esotéricos sobreviven aún .Periódicamente aparecen milagrosos productos que se eclipsan solos a la hora de exhibir los resultados terapéuticos.

A partir de ese empirismo, que duró milenios, se comprendió que algunas hierbas eran efectivas con ritos religiosos o sin ellos.

Del 1500 A.C. sobreviven, en el papiro de Ebers, los más antiguos registros farmacéuticos de los egipcios.

Estos pueblos ya conocían, rudimentariamente, algunas formas de administración de drogas, que aún se emplean como ungüentos, inhalaciones, etc.

Ya durante el milenio medioeval, los monasterios se convirtieron en los centros de estudio y práctica farmacéutica. Los monjes cultivaban plantas medicinales, existiendo algunos laboratorios monásticos en los que se destilaban aguas aromáticas.

En la segunda mitad de la edad media europea, la farmacia se alejó de los monasterios y empezó a desarrollar normas y responsabilidades propias, especialmente en Italia, España y Francia que fueron puntos de tránsito para las drogas y conocimientos farmacéuticos que seguían las rutas comerciales del Mediterráneo.

La influencia árabe fue también importante. Introdujo, gran número de fármacos obtenidos del reino vegetal y también de la química.

La Farmacia comienza su vida científica con los árabes, dado su particular interés en las investigaciones químicas.

La forma de administración de drogas más elaboradas intensificó la necesidad de un artífice farmacéutico.

Un año después del descubrimiento de América, nació en una aldea de Suiza alguien que llegó a tener gran influencia en la práctica farmacéutica: Paracelso, como se lo llamó después, introdujo una idea fuerza: “el cuerpo humano es un laboratorio químico”.

Sus seguidores aplicaron a la Farmacia los conocimientos de alquimia y tuvieron como objetivo la extracción de “quintaesencias” de acción medicinal a partir de recursos naturales.

Al dominar la práctica de la química, los mejores farmacéuticos europeos hicieron también importantes descubrimientos en farmacoterapia.

Pero los verdaderos avances para la farmacia se dieron con el desarrollo de las ciencias básicas a fines del siglo XVIII y comienzos del XIX:

1773- Scheele aísla el oxígeno y en 1774 descubre el cloro

1805-Serturmer aísla la morfina.

1811-Curtois descubre el iodo.

1826-Hennel sintetiza el alcohol etílico.

1831-Liebig y Souberain, separadamente, preparan el cloroformo.

1832-Robiquet aísla la codeína.

1893-A.Eichengrin y F. Hoffman descubren la aspirina.

1922-Bauting y Best aíslan la insulina.

1928-Fleming descubre el primer antibiótico, la penicilina.

1940-Primeros ensayos clínicos de la penicilina.

1944-se anuncia la actividad antibiótica de la estreptomina.

1949-Se inicia el uso de la cortisona y ACTH para tratar la artritis reumática.

1955-Se autoriza al uso general de la vacuna de Salk.

En nuestro país, mientras tanto, el viejo boticario era testigo de la aparición de muchas drogas de gran valor terapéutico y del ocaso de otras.

Allá por la segunda década de este siglo, lo encontramos en su oficina de farmacia o en el laboratorio de las farmacias de los grandes hospitales, recién construidos, trabajando muy cerca del médico y muy cerca del paciente, colaborando con el médico en la elección de la droga adecuada, de cuyo mecanismo de acción ambos muy poco sabían, analizando las posibilidades de administrarla por una vía accesible y conveniente.

Con esa prescripción se encontraba, en su precario laboratorio, frente a numerosos problemas que debía solucionar para vehicular ese principio activo y darle la forma farmacéutica adecuada a la vía elegida.

Tenía muchas dificultades para disolver algunas drogas o suspenderlas.

Se presentaban muy graves problemas:

-Lograr una dosificación uniforme.

-Conseguir que se mantuvieran estables bajo los aspectos organolépticos, que eran los únicos que podía controlar.

La necesidad de acceder a la vía parenteral le complicaba más aún el problema porque en esos casos, los productos debían ser también esterilizados y los métodos que manejaba, aplicando calor, comprometían aún más la estabilidad.

La prolijidad y exactitud en su trabajo fueron sus mayores virtudes. Preparaba pomadas, píldoras, supositorios, ampollas, pociones, etc. Con precarios e ingeniosos instrumentos.

Resolvió los problemas empíricamente, acertando en muchos casos y equivocándose en otros.

Esos problemas fueron solucionándose en la medida en que investigó las causas, profundizando sus conocimientos, recurriendo al estudio de las ciencias básicas, que le permitieron desentrañar el origen de muchas incompatibilidades que no podía resolver.

Modificó el pH, la cte. dieléctrica, la tensión superficial, etc.

Simultáneamente y como una avalancha, el desarrollo de las investigaciones farmacológicas producía nuevos y potentes fármacos, revolucionando la terapéutica.

García Venturini se refería a la “aceleración de la historia” y la evolución de los conocimientos científicos en el área farmacéutica son un buen ejemplo de ello.

En unas pocas décadas se multiplicaron potencialmente los avances logrados en todos los siglos anteriores.

El enriquecimiento de las ciencias farmacéuticas con la aplicación de las ciencias básicas : matemáticas , física , química , con el desarrollo tecnológico resultante , la investigación aplicada a la elaboración del fármaco y la importancia que se comprendió debía tener el control de calidad , hizo que , de repente , aquel precario laboratorio farmacéutico resultara anacrónico.

Se desarrolló la industria farmacéutica, sobre bases científicas y con complejo equipamiento, adquiriendo gran importancia las formulaciones orales sólidas como comprimidos, grageas, cápsulas, inyectables, etc.

El conocimiento de los fenómenos interfaciales permitió enfocar correctamente los problemas que originaban las formulaciones de aplicación oral y dermatológica.

El análisis de las fuerzas de adhesión y cohesión y de los fenómenos de humectación y capilaridad , contribuyeron no sólo a mejorar los preparados tradicionales sino que hicieron posible formulaciones intravenosas de medios de contraste radiológico , con un mínimo de exposición a las radiaciones.

También fueron posibles las emulsiones intravenosas de lípidos y nutrientes en fórmulas de alimentación parenteral y las aplicaciones de isótopos radioactivos en coloides inyectables.

Dispersiones coloidales y geles fueron posibles por la utilización de la microscopía electrónica.

Los estudios reológicos, con su aplicación a los sistemas dispersos resurgieron en 1974, luego de un período de latencia.

Los sistemas semisólidos (pomadas , cremas , pastas y geles) adquieren la mayor importancia a la luz de estas investigaciones , ya que sus propiedades fluidas se encuentran relacionadas ,

directamente ,con la viscosidad y por ende , con la facilidad para envasar , extraer de su recipiente una pomada o crema ,extenderla sobre la piel ,considerando la variación de sus propiedades al modificarse la temperatura.

En la actualidad, la reología ofrece diversas posibilidades en el campo farmacéutico y en el control de calidad permitiendo la obtención de parámetros fisicoquímicos de gran utilidad en la elaboración y conservación de productos farmacéuticos y cosméticos.

La aplicación de los estudios de cinética química y el conocimiento del orden de las reacciones de degradación de los principios activos, permitió no sólo lograr formulaciones más estables sino que hizo posible acotar la vigencia de los preparados farmacéuticos, fijándose la fecha de vencimiento de los mismos.

También la aplicación de la cinética al estudio del desarrollo y destrucción de la población bacteriana, permitió enfocar más racionalmente los métodos de esterilización y desinfección que cada vez fueran más exigidos por el simultáneo avance de las técnicas quirúrgicas y las prácticas médicas invasivas que requirieron variados y novedosos materiales estériles.

También, se desarrollaron nuevos métodos con aplicación de agentes químicos, gases y radiaciones ionizantes.

Hubo circunstancias históricas , como las guerras mundiales ,que hicieron necesarias condiciones muy particulares en la conservación de fármacos y alimentos que debían llegar a los frentes de batalla ,en condiciones climáticas adversas y obligaron a desarrollar métodos y técnicas que resultaron luego , de masiva aplicación en la industria farmacéutica como lo fuera la liofilización.

Hubo un hito de gran importancia.

La aparición de distinta intensidad en las respuestas terapéuticas ante la administración de dos formas farmacéuticas supuestamente equivalentes, conteniendo igual principio activo, en idéntica dosis, centró toda la atención de los investigadores, abriéndose un apasionante capítulo que dio lugar a la aparición de recursos terapéuticos no imaginados y al desarrollo de la "Biofarmacia".

La Biofarmacia basa su estudio en la importancia de la formulación sobre el efecto terapéutico de las drogas .Es la confluencia de los conocimientos aportados por la farmacología, la farmacocinética, la farmacodinamia y las posibilidades de la farmacotecnia en cuanto a los factores tecnológicos de elaboración de la forma farmacéutica y también de las características fisicoquímicas del principio activo y de los excipientes.

Cuando un fármaco ingresa al organismo, se inicia un proceso que involucra la liberación del principio activo, su absorción desde el sitio de aplicación, distribución, metabolismo y excreción.

Solamente podemos actuar en la liberación, tratando de lograr la mejor forma farmacéutica y la mejor vía de administración, para el mejor efecto terapéutico.

La Biofarmacia usa para sus investigaciones a los estudios de Biodisponibilidad, que miden la cantidad de droga que llega a la circulación general desde la forma farmacéutica administrada y la velocidad con que eso ocurre.

Esta biodisponibilidad debe poder ser medida para poder compararla entre productos presuntamente similares.

Todas las formas farmacéuticas tradicionales liberan la droga según una cinética de primer orden. Eso significa que inicialmente se libera con rapidez, para ir decreciendo hasta su liberación total.

Al administrar una nueva dosis se obtiene una liberación ondulante.

Si el intervalo entre las dosis no es apropiado para la vida media biológica de la droga, pueden ocurrir grandes máximos y mínimos en la concentración plasmática.

Para evitar esto se han diseñado distintos sistemas de liberación sostenida de las drogas, analizando las propiedades fisicoquímicas de los principios activos, los coeficientes de partición, el tamaño molecular, etc. Teniendo todo esto en cuenta, se aplican metodologías especiales.

Lo deseable es alcanzar el nivel óptimo del principio activo y luego suministrar, cantidades iguales a las eliminadas.

Los sistemas terapéuticos tienden a solucionar ese problema.

Consisten en una preparación que contiene una o más drogas y las libera siguiendo un esquema predeterminado en cantidad y tiempo.

Estos sistemas están compuestos por:

- *Reservorio de la droga
- *Fuente de energía: física, mecánica, eléctrica, nuclear.
- *Programa de regulación.
- *Elemento de control de regulación.

Lo importante es que se logre una liberación proporcional al tiempo, siguiendo una cinética de orden 0 o muy aproximada.

Entre los sistemas terapéuticos tenemos:

- *Sistema oral osmótico.
- *Matrices: por erosión o por difusión.
- *Matrices hidrófilas.
- *Sistemas terapéuticos de uso transdermal.

Esta última es una vía muy empleada para administrar hormonas, nitroglicerina, etc. suministrando cantidades reguladas del principio activo, manteniéndose la concentración plasmática sin depender del cumplimiento del paciente.

Podemos mencionar otros sistemas terapéuticos de liberación local del principio activo como los gestacert con liberación hormonal intrauterina y otros de uso oftalmológico.

Desde siempre hubo otra preocupación. Todos los principios activos tienen mayor o menor toxicidad.

Una vieja aspiración en la obtención de una forma farmacéutica es lograr que su acción se limitara al órgano o tejido al cual dicho principio activo estaba destinado, evitando o atravesando las barreras anatómicas, químicas o biológicas que se interponían, hasta alcanzar el "blanco".

Allí surgió la idea de los "sistemas transportadores de fármacos" que deben reunir las siguientes condiciones:

_Mantener activa a la droga transportada.

_Restringir la distribución del fármaco al blanco deseado, interactuando mínimamente con el resto del organismo.

_Ser atóxico y biodegradable.

Muchos han sido los modelos ensayados, con éxito o sin él, habiendo sido clasificados en:

*Macromoleculares:

Anticuerpos

Hormonas peptídicas

DNA

Dextrano

*Particulados (Los más ensayados):

Biológicos:

Leucocitos neutrófilos

Plaquetas

Eritrocitos (proceso osmótico)

Fibroblastos

Sintéticos:

Microesferas de acrílico

Microesferas de albúmina (magnetita)

Nanopartículas

Liposomas

Estos últimos, los más estudiados, son microvesículas o microesferas formadas por varias capas de fosfolípidos dispuesto en forma concéntrica dejando atrapada en su interior a la fase líquida que contiene disuelto al principio activo.

El principio activo también puede ser hidrófobo y vehiculizarse en la fase lipídica en la etapa de formación de la vesícula.

La modificación de las propiedades fisicoquímica de las vesículas permite seleccionar el sitio de liberación de las moléculas del principio activo atrapado.

Ejemplo: Incluyendo en su estructura fosfolípidos cuya estructura de transición sea ligeramente superior a la temperatura corporal, se lograría que cuando los liposomas atraviesen una zona hipertérmica (tumoral) la fluidez de las bicapas aumenta, liberándose el principio activo retenido.

Lo mismo ocurre con la preparación de liposomas pH sensibles que liberan su principio activo en zonas inflamadas o con tumores que disminuyan el pH del medio.

También se trabajó con liposomas en cuya superficie se adosaron anticuerpos monoclonales.

Existen aplicaciones médicas y cosméticas de los liposomas en lo que fue su promisoriosa aparición, considerada revolucionaria, posteriormente fueron desmoralizadas por muchos fracasos.

Hay actualmente en estudio y desarrollo muchos trabajos sobre sistemas transportadores de fármacos, requiriéndose de muchos conocimientos y ensayos para lograr obtener un medicamento racional, acorde a la necesidad terapéutica.

Para lograr la formulación correcta de un fármaco es necesario evaluar todos los parámetros a los que responden los principios activos y los excipientes para conseguir su llegada precisa a los sitios celulares receptivos.

Deben conocerse las modificaciones que ese principio activo sufre en su paso por el organismo y la eventual formación de metabolitos activos o no.

Por otra parte, toda droga activa es un veneno potencial y antes de determinar su interés clínico deben balancearse beneficio y riesgo.

La importancia adquirida por la metodología científica en la validación de los resultados de los ensayos clínicos, así como también la tecnología aplicada a la recuperación de la información, con bancos de datos interconectados, han contribuido a la difusión de reacciones adversas e interacciones medicamentosas. Numerosos equipos trabajan en programas internacionales de farmacovigilancia.

Si considerando todo lo dicho nos preguntamos:

Cuántos pacientes se benefician con estos conocimientos?

En cuántos casos se efectúa una cuidadosa anamnesis farmacológica y se estudia racionalmente la posología?

La sofisticación alcanzada no ha promovido un empleo abusivo?

Se dispone de poderosas armas para la lucha contra la enfermedad. Siempre son debidamente empleadas?

Mucho más complejo que ese medicamento es el paciente, único e irrepetible en edad, contextura física, hábitos alimentarios, funcionalismo renal, hepático, sistemas enzimáticos y sus características culturales y sociales que influirán en su actitud ante el tratamiento indicado.

Hoy ese paciente requiere atención farmacéutica calificada, un asesoramiento que le brinde seguridad en el cumplimiento del tratamiento prescripto por el médico, permitiéndole obtener el beneficio de los avances de los que hemos hablado.

La prestación farmacéutica también evolucionó si pensamos en aquella que brindaba el boticario en su oficina de farmacia o en la Farmacia Hospitalaria muy cerca del médico y muy cerca del paciente.

Hubo, sin duda, un período de crisis, cuando el farmacéutico se sintió desplazado de la personal elaboración del fármaco, alejándose también del contacto con el médico y con el paciente, confundiendo su papel con el de un mero expendedor de un producto.

Pero fue esa avalancha de nuevos y complejos fármacos la que puso en evidencia la necesidad de un especialista que asesorara no sólo al paciente sino también al equipo de salud.

En la década del 60, los iniciadores de la Farmacia Clínica, en EEUU y también en Latinoamérica en Chile, propiciaron el acercamiento del farmacéutico a la situación clínica motivo de la prescripción, pretendiendo revalorizar y jerarquizar su prestación contribuyendo a la racionalización de la farmacoterapia.

El farmacéutico organizó sistemas para recopilar y difundir información objetiva y actualizada, promovió la redacción e implementación de formularios terapéuticos e incursionó en la supervisión del cumplimiento de la farmacoterapia.

En los hospitales, se responsabilizó de la organización, normatización y control de las Centrales de Esterilización.

En algunos casos, pudo modernizar el laboratorio de las farmacias de los hospitales, preparando fármacos huérfanos, dosificaciones especiales, mezclas intravenosas, etc.

También se involucró en la toma de decisiones en políticas sanitarias a nivel gubernamental y tiene actuaciones protagónicas desde las instituciones colegiadas en una difícil lucha para que el paciente obtenga una razonable cobertura a través de la seguridad social.

Nuestras Universidades forman un recurso humano capacitado para asumir esas responsabilidades.

Pasaron 30 años. Hubo grandes avances en química, biotecnología, biología molecular y junto con la incorporación de los recursos informáticos se modificó esto que era entonces una realidad.

Pero, las ciencias farmacéuticas no han resuelto aún problemas que le incumben y aún subsisten.

El paciente sigue expuesto cada vez más a una polimedicación no debidamente controlada, con los riesgos de interacciones y reacciones adversas medicamentosas.

De nuestras Universidades egresan profesionales expertos en el medicamento, con formación en ciencias básicas y específicas y esos conocimientos no se reflejan en la solución de esos problemas.

Debiera, orgánicamente, asumir esa responsabilidad, supervisando y asesorando al paciente y al equipo de salud en el ámbito público y en el privado.

La deuda está pendiente y lamentablemente, la información científica disponible, se ofrece teñida de intereses económicos.

Elsa María Nadalin