

Evaluación farmacopeica de la calidad de drogas vegetales y productos relacionados. Estado actual en las farmacopeas argentina y brasilera

Arnaldo L. Bandoni

Cátedra de Farmacognosia, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Junín 956, 2º piso, (C1113AAD) Buenos Aires, Argentina.

Correo electrónico: abandoni@ffyb.uba.ar

Resumen

El control de calidad de drogas vegetales y de productos relacionados admite algunos criterios que suelen ser muy distintos de los habitualmente usados en cualquier labor analítica aplicada a productos puros. Los factores que más influyen en estas diferencias son la calidad de natural de estos materiales y la consecuente complejidad y variabilidad de sus composiciones químicas. Las farmacopeas, como textos de referencia ineludibles y de aplicación obligatoria, deben considerar y evaluar estas diferencias para poder aportar especificaciones de calidad acordes con las necesidades tanto de la industria farmacéutica como de la sociedad involucrada. Se analizan algunos ejemplos tomados de las farmacopeas de Brasil y la Argentina para analizar esta problemática. Además, se señala cómo la elección de algunas de las drogas vegetales registradas define en gran parte el carácter regional de estos códigos. Para estas tareas se emplean los que se definen en este texto como *criterios de inclusión* y de *evaluación*, que deben quedar permanentemente supeditados al gran avance de las investigaciones con productos naturales detectado en los últimos años.

Pharmacopoeial assesment of the quality of herbal drugs and related products. Current status in Argentinian and Brazilian Pharmacopeias

Summary

The quality control of herbal drugs and related products support some criteria that differ from those commonly used in the analytical methods applied to pure products. The features that influence these differences are basically the condition of "natural" of these materials and the consequent complexity and variability of their chemical composition. As references and mandatory norms, the Pharmacopoeias should consider and evaluate these differences in order to provide quality specifications in accordance to the needs of both the pharmaceutical industry and the society involved. Some examples from the Brazilian and Argentinian Pharmacopoeias are analyzed to discuss this issue. Besides, it is shown how the choice of some largely registered plant drugs, define the regional character of these codes. For these tasks some *inclusion* and *evaluation* criteria are used, which must permanently be subjected to revision in accordance to the continuous advances in the research of natural products.

Palabras clave: drogas vegetales - farmacopeas - control de calidad - Mercosur.

Key words: herbal drugs - pharmacopeias - quality control - Mercosur.

Introducción

Definimos para este artículo como droga vegetal (DV) todo material de origen vegetal (planta, alga, hongo, resina o goma) o sus partes, fresco o desecado, entero o fraccionado (partido, picado o molido) o purificado (descascarado, descortezado, despalillado, clasificado, etc.), apto para su uso con fines medicinales. Se incluyen también los preparados de drogas vegetales (PR) como los obtenidos a partir de drogas vegetales mediante procedimientos industriales (raspado, expresión, extracción, destilación, purificación, fermentación, etc.); se excluyen específicamente los productos aislados y puros (morfina, mentol, apigenina, etc.).

Definimos, además, las farmacopeas como un conjunto de normas mínimas de calidad, de aplicación obligatoria, que garantizan la calidad e inocuidad de las drogas, preparados y elementos que se usan en la elaboración de medicamentos y productos medicinales relacionados y, entre ellos, las DV-PR. Las farmacopeas son textos que definen, caracterizan, califican, regulan; son un seguro de calidad e inocuidad, no de eficacia; son digestos de métodos normalizadores aplicados al control de drogas, medicamentos y productos relacionados. Se trata de una reglamentación perfectible e incompleta, por su necesidad de continua actualización. Definen una pureza farmacéutica y no química. Se pueden encontrar en la bibliografía varios textos denominados “farmacopeas”, aunque en realidad, deberían denominarse así solamente las que han sido o son de aplicación obligatoria dentro de una legislación nacional.

Las farmacopeas son consideradas como los textos más apropiados para la inclusión de una norma para una DV-PR. Las razones de este reconocimiento son varias, pero la más importante es que las farmacopeas tienen fuerza de ley. Existen también farmacopeas regionales, y si bien la OMS redacta la Farmacopea Internacional, cada país elige soberanamente cuál o cuáles farmacopeas acepta dentro de su legislación nacional.

Algunas farmacopeas, como la Europea y la de los EE. UU., son aceptadas por numerosos países. Este reconocimiento se debe a la fecunda, dilatada y multidisciplinaria gestión desarrollada por un nutrido grupo de expertos, además de los cuantiosos fondos invertidos para su realización. La mayoría de los países no tienen la posibilidad de poder no emular, sino

por lo menos, imitar esa gestión y, en consecuencia, no tienen otra alternativa que adoptar esos códigos. No obstante, existen varias otras farmacopeas, y cabe preguntarse por qué.

Si se considera solamente Sudamérica, los países que redactaron una farmacopea nacional fueron Paraguay (1939), Chile (4 ediciones: 1889, 1905, 1933 y 1942), Venezuela (2 ediciones: 1856 y 1942), Brasil (5 ediciones: 1929, 1959, 1976, 1988-2005 y 2010) y Argentina (7 ediciones: 1898, 1921, 1943, 1956, 1966, 1978 y 2003), aunque las de los últimos dos países son las únicas vigentes (Imbessi, 1964).

El primer argumento que justifica una farmacopea propia es la determinación de no depender de normas ajenas a la legislación nacional, pues la adopción de una farmacopea foránea induce a tener que aceptar exigencias analíticas que pueden no ser validadas o aplicadas en un tercer país. La existencia de una industria farmacéutica y farmoquímica nacional arraigada y eficiente también ejerce una fuerte influencia para una propuesta de redacción local. Por último, una tercera condición se refiere a la idiosincrasia de cada nación, ya que algunas drogas tienen distintos usos, formas de uso o relevancia según el país o la región. Estos argumentos son significativamente válidos en el empleo de las DV-PR, cuya trascendencia cultural está generalmente enraizada en las medicinas tradicionales locales; además, se pretende reconocer su valor medicinal, en la medida que haya sido convalidado por conclusiones científicas. La elección de qué especie botánica incluir en una farmacopea no puede, por lo tanto, ser universal: es necesario seleccionar cuáles son las urgidas de una norma de calidad en cada país.

Existen entonces dos criterios que deben considerarse por separado: a) los que justifican normalizar una DV-PR a través de una norma farmacopeica, o *criterios de inclusión*; b) los que determinan las pautas utilizadas para la redacción de una norma de este tipo, o *criterios de evaluación*.

Criterios de inclusión

Los principales justificativos que se deben contemplar en la elección de una DV-PR para ser incluida en una farmacopea son:

- a. Que sea de uso amplio y justificado.
- b. Que se haya demostrado científicamente su identidad y sus bioactividades.

c. Que esté disponible en calidad y cantidad adecuadas.

d. Que presente problemas en su identidad o calidad, en particular, con variedades o especies afines o similares que puedan ser peligrosas o que signifiquen un alto riesgo farmacológico.

e. Que pueda tener diversos orígenes; por ejemplo, que sea colectada de material silvestre, cultivada bajo distintas prácticas o distinto material genético, importada o procesada por más de una fuente.

Todos estos conceptos no son absolutos y, por lo tanto, requieren de una evaluación criteriosa, avalada por un análisis complejo, multidisciplinario, donde deben converger conclusiones de expertos en botánica, farmacología, farmacognosia, fitoquímica y toxicología entre otras disciplinas. En varios casos resulta indudable la elección, fundamentalmente con las DV-PR que ya tienen un uso universalmente aceptado y, por lo tanto, se pueden denominar como drogas cosmopolitas: boldo, belladona, menta, ginseng, aloe, clavo, etc. Pero la situación es muy distinta cuando se evalúan las especies autóctonas, como pueden ser en nuestro caso: carqueja, marcela, cedrón, peperina, lapacho, sarandí blanco, yerba mate o yerba del pollo.

En cada uno de estos casos cabe preguntarse: aun cuando es ampliamente sabido que son especies de extendido uso en la población de la Argentina, ¿se sabe qué especie o especies son las usadas bajo el nombre de carqueja, marcela o lapacho?, ¿se sabe qué parte de la marcela o ambay es la más adecuada para normalizar?, ¿se conocen realmente las bioactividades de la yerba del pollo o sarandí blanco, y la relación efecto/riesgo que pueden presentar?, ¿se conoce la variabilidad química de peperina y cedrón y su relación con la bioactividad pregonada?

En el conjunto de estos planteos se esconden por un lado, infinidad de imprecisiones científicas y por el otro, un enorme desafío para la investigación. Desde estas circunstancias es que se debe optar y pautar o no, el criterio de la inclusión de una norma farmacopeica para una especie autóctona; el elemento que parece orientar mejor la decisión es la ecuación efectividad o beneficio *versus* riesgo toxicológico; pero siempre teniendo en cuenta que el uso tradicional es insensible a reglas arbitrarias; lo único que se puede esperar es mejorar la dispensación controlada de estos productos

hacia materiales más seguros, como una manera de supeditar los beneficios esperables a la mejor calidad del producto.

En contraposición, la inclusión de una especie autóctona en una farmacopea puede aumentar sustancialmente su demanda y, por lo tanto, amenazar su sustentabilidad si no es cultivada con criterios farmacéuticos.

Las farmacopeas del Mercosur

En el ámbito de este mercado común, es interesante analizar esta problemática desde los antecedentes de las dos farmacopeas vigentes, la brasilera y la argentina (Tabla 1).

En primer lugar debe considerarse la inmensa diferencia que existe entre la biodiversidad florística de ambos países. Brasil tiene una de las dos reservas biológicas más grandes del mundo, y esa virtud convierte a este país en una valiosa fuente de nuevos productos con impredecibles influencias en la industria farmacéutica. Puede verse por ejemplo, en la tabla 1, la cantidad de especies nativas de Brasil y citadas en las primeras ediciones de la farmacopea local, de las que poco se conocen en la Argentina. Solamente el buen criterio demostrado por los expertos que redactan su farmacopea ha actuado como freno a una potencial explosión de monografías basadas en la flora medicinal local.

También se observa en ambas farmacopeas cómo se ha restringido sensiblemente la cantidad de monografías de DV en las últimas ediciones, debido fundamentalmente a la carencia de información científica que avale su uso o especifique una calidad adecuada. En la Farmacopea Argentina (FA) se incorporaron nuevas especies autóctonas a partir de la V edición, pero aún con muy bajo perfil analítico y solamente justificado por el uso extendido que se dio a esas drogas.

La última edición publicada de la FA (VII) no incluye monografías, y por esta razón se usa en la tabla hasta la VI edición con fines comparativos, aunque tiene más de 25 años de vigencia y, por lo tanto, tiene una obsolescencia lógica. La Farmacopea Brasileira (FB) incorporó proporcionalmente una mayor cantidad de especies nativas, como *Maytenus ilicifolia*, *Eugenia uniflora*, *Phyllanthus* spp., *Passiflora* spp. y *Echinodorus* spp., entre otras especies.

Tabla 1. Drogas vegetales incluidas en la Farmacopea Argentina y en la Farmacopea Brasileira

Nombre oficial	Denominación botánica empleada	Otras denominaciones usadas por FB						FA					FB				
		VI	V	IV	III	II	I	VI	V	IV	III	II	I	Ant	IV	V	Ant
Catecú	<i>Acacia catechu</i>				X	X	X										X
Goma arábica	<i>Acacia senegal</i> , <i>Acacia</i> spp.	X	X	X	X	X											X
Acónito	<i>Aconitum napelus</i>		X	X	X	X	X										X
Resina dammar	<i>Agathis australis</i>				X												
Aloe	<i>Aloe ferox</i> , <i>A. perryi</i> , <i>A. vera</i>	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Cedrón	<i>Aloysia triphylla</i>	X	X														
Yerba del pollo	<i>Alternanthera pungens</i>	X															
Altea	<i>Althaea officinalis</i>				X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Manzanilla romana	<i>Anthemis nobilis</i>	X	X	X	X	X											X
Uva ursi	<i>Arctostaphylos uva ursi</i>				X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Arnica	<i>Arnica montana</i>				X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Helecho macho	<i>Aspidium filix mas</i>	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Quebracho	<i>Aspidosperma quebracho blanco</i>	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Goma tragacanto	<i>Astragalus gummifer</i> , <i>A. adscendens</i> , <i>A. spp.</i>	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Belladona (hoja-raíz)	<i>Atropa belladonna</i>	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Carqueja	<i>Baccharis articulata</i> , <i>B. crispa</i> <i>B. trimera</i>	X	X														X
Buchú	<i>Barosma betulina</i> , <i>B. crenulata</i> , <i>B. serratifolia</i>								X								X
Boldo	<i>Boldea boldus</i> <i>Peumus boldus</i>	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Incienso	<i>Boswellia carterii</i>										X						
Mostaza negra	<i>Brassica nigra</i>			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Cáñamo indiano	<i>Cannabis sativa</i>			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Alcaravea	<i>Carum carvi</i>			X													
Folículos y folíolos de sen	<i>Cassia acutifolia</i> , <i>C. angustifolia</i> <i>Senna alexandrina</i>	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

Tabla 1. (cont.)

Nombre oficial	Denominación botánica empleada	Otras denominaciones usadas por FB	FA					FB			
			VI	V	IV	III	II	I	V	IV	Ant
Ambay	<i>Cecropia adenopus</i>	<i>Cecropia hololeuca</i>	x	x							x
Ipecacuana	<i>Cephaelis ipecacuana</i>	<i>C. acuminata</i>	x	x	x	x	x	x			x
Liquen islándico	<i>Cetraria islandica</i>					x	x				x
Musgo perlado / Carragaen	<i>Chondrus crispus</i> , <i>Gigartina mamilosa</i>					x					x
Piretro	<i>Chrysanthemum cinerariaefolium</i> , <i>Ch. marschallii</i> , <i>Ch. roseum</i>	<i>Anacyclus pyrethrum</i>	x	x	x	x					x
Quina	<i>Cinchona calisaya</i>	<i>C. pubescens</i>	x	x	x	x	x	x			x
Canela	<i>Cinnamomum zeylanicum</i>	<i>C. cassia</i>	x	x	x	x	x	x			x
Coloquintida	<i>Citrullus colocynthis</i>					x	x				x
Cáscara de naranja amarga	<i>Citrus aurantium</i>	<i>C. aurantium</i> subsp. <i>aurantium</i>	x	x	x	x	x	x			x
Cornezuelo de centeno	<i>Claviceps purpurea</i>			x	x	x	x	x			x
Cólquico	<i>Colchicum autumnale</i>			x	x	x	x	x			x
Mirra	<i>Commiphora abyssinica</i>	<i>C. myrra</i> , <i>C. opobalsamum</i> , <i>C. spp.</i>				x	x				x
Convallaria	<i>Convallaria majalis</i>							x			x
Copaiba	<i>Copaifera</i> spp.					x	x				x
Azafrán	<i>Crocus sativus</i>			x	x	x	x	x			x
Cascarilla	<i>Croton eluteria</i>					x	x				x
Zapallo, semillas	<i>Cucurbita maxima</i>							x			x
Alcaucil	<i>Cynara scolymus</i>							x			x
Mecereón	<i>Daphne mezereum</i>							x	x		
Estramonio	<i>Datura stramonium</i>			x	x	x	x	x			x
Derris	<i>Derris elliptica</i>			x	x						
Digital	<i>Digitalis purpurea</i>			x	x	x	x	x			x
Cardamomo	<i>Elettaria cardamomum</i>			x	x	x	x	x			x
Cola de caballo	<i>Equisetum giganteum</i>			x							x

Tabla 1. (cont.)

Nombre oficial	Denominación botánica empleada	Otras denominaciones usadas por FB											
		VI	V	IV	III	II	I	V	IV	III	Ant		
Coca	<i>Erythroxylon coca</i>	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Eucalipto	<i>Eucalyptus globulus</i>	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Euforbio	<i>Euphorbia resinifera</i>			x									x
Pichi	<i>Fabiana imbricata</i>			x	x	x	x						
Asafétida	<i>Ferula assafoetida</i>				x	x	x						x
Hinojo	<i>Foeniculum vulgare</i>			x	x	x	x						x
Maná	<i>Fraxinus ornus</i>			x	x	x	x						x
Genciana	<i>Gentiana lutea</i>	x	x	x	x	x	x					x	x
Regaliz	<i>Glycyrrhiza astragalina, G. glabra</i>	x	x	x	x	x	x						x
Grindelia	<i>Grindelia robusta, G. squarrosa</i>			x									x
Guayaco	<i>Guayacum officinale</i>			x	x	x	x						x
Kouso	<i>Hagenia abyssinica</i>				x								x
Hamamelis	<i>Hamamelis virginiana</i>	x	x	x	x	x	x						x
Avena	<i>Hordeum vulgare</i>					x							x
Lupulino (lúpulo)	<i>Humulus lupulus</i>				x	x	x						x
Hidrastis	<i>Hydrastis canadensis</i>	x	x	x	x	x	x						x
Beleño	<i>Hyoscyamus niger</i>	x	x	x	x								x
Yerba mate	<i>Ilex paraguariensis</i>												x
Badiana	<i>Illicium verum</i>	x	x	x	x	x	x						x
Escamonea	<i>Ipomoea orizabensis</i>												x
Turbit	<i>Ipomoea turpethum</i>			x	x	x	x						x
Lirio de Florencia	<i>Iris florentina</i>												x
Colombo	<i>Jateorhiza palmata</i>				x	x	x						x
Nogal	<i>Juglans regia</i>				x								x
Kola	<i>Kola nitida</i>												x
	<i>Cola vera, C. nitida</i>	x	x	x	x	x	x						x

Tabla 1. (cont.)

Nombre oficial	Denominación botánica empleada	Otras denominaciones usadas por FB	FA					FB				
			VI	V	IV	III	II	I	V	IV	Ant	
Ratania	<i>Krameria argentea</i> , <i>K. triandra</i> , <i>K. illuca</i> , <i>K. spp.</i>		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Laminaria	<i>Laminaria cloustoni</i>		x	x	x	x						
Lino	<i>Linum usitatissimum</i>		x	x	x	x	x	x	x			x
Poleo	<i>Lippia fissicalyx</i> , <i>L. turbinata</i>		x	x								
Lobelia	<i>Lobelia inflata</i>				x	x	x	x	x	x		x
Licopodio	<i>Lycopodium saururus</i>			x	x	x	x	x	x			x
Kámala	<i>Mallotus philippinensis</i>					x	x	x				x
Malva	<i>Malva sylvestris</i>			x	x	x	x	x	x			x
Arrow root	<i>Maranta arundinacea</i>								x			x
Condurango	<i>Marsdenia cundurango</i>	<i>M. reinchenbachii</i>					x	x				x
Manzanilla común	<i>Matricaria chamomilla</i>	<i>M. recutita</i>	x	x	x	x	x	x	x			x
Melisa	<i>Melissa officinalis</i>				x	x	x	x			x	x
Menta	<i>Mentha piperita</i>	<i>M. arvensis</i>	x	x	x	x	x	x	x			x
Peperina	<i>Minthostachys mollis</i>		x	x								
Jalapa	<i>Mirabilis jalapa</i>	<i>Operculina macrocarpa</i>		x	x	x	x	x	x			x
Tasi	<i>Morrenia brachystephana</i>									x		
Bálsamo de Perú	<i>Myroxylon balsamum</i> var. <i>pereyrae</i>		x	x	x	x	x	x	x			x
Bálsamo de Tolú	<i>Myroxylon balsamum</i>	<i>M. balsamum</i> var. <i>pereirae</i>	x	x	x	x	x	x	x			x
Tabaco	<i>Nicotiana tabacum</i>		x	x								
Amapola	<i>Papaver rhoeas</i>		x	x	x	x	x	x	x			x
Adormidera	<i>Papaver somniferum</i>				x	x	x	x	x			x
Sarandí blanco	<i>Phyllanthus sellowianus</i>		x									
Pez de Borgoña	<i>Picea excelsa</i>				x	x						x
Jaborandi	<i>Pilocarpus jaborandi</i>	<i>P. microphyllus</i> , <i>P. spp.</i>					x	x				x
Anís	<i>Pimpinella anisum</i>		x	x	x	x	x	x	x			x

Tabla 1. (cont.)

Nombre oficial	Denominación botánica empleada	Otras denominaciones usadas por FB	FA					FB			
			VI	V	IV	III	II	I	V	IV Ant	
Matico	<i>Piper angustifolium</i>					X	X				X
Cubeba	<i>Piper cubeba</i>				X	X	X				X
Llantén	<i>Plantago major</i>				X	X	X				
Podofilina	<i>Podophyllum peltatum</i>		X	X	X	X	X				X
Polígala	<i>Polygala senega</i>		X	X	X	X	X		X		X
Agárico blanco	<i>Polyporus officinalis</i>				X	X	X				X
Laurel cerezo	<i>Prunus laurus cerasus</i>		X	X	X	X	X				
Granado	<i>Punica granatum</i>							X			X
Cuassia amarga	<i>Quassia amara</i>	<i>Picraena excelsa</i>			X	X	X		X		X
Quillay	<i>Quillaja saponaria</i>		X	X	X	X				X	X
Espino cervical	<i>Rhamnus cathartica</i>			X	X	X					
Cáscara sagrada	<i>Rhamnus purshiana</i>		X	X	X	X	X				X
Ruibarbo	<i>Rheum officinale, Rh. palmatum</i>		X	X	X	X	X			X	X
Rosa	<i>Rosa gallica</i>		X	X	X	X	X				X
Frambuesa	<i>Rubus idaeus</i>			X	X	X					
Zarzaparrilla	<i>Smilax medica, S. ornato, S. officinalis</i>	<i>S. papyracea, S. siphilitica</i>			X	X	X				X
Yerba mora	<i>Solanum nigrum</i>						X				
Estrofantó	<i>Strophanthus kombe, S. hispidus</i>	<i>S. gratus</i>		X	X	X	X				X
Habas de San Ignacio	<i>Strychnos ignatii</i>				X	X	X				
Nuez vómica	<i>Strychnos nux vomica</i>		X	X	X	X	X				X
Tamarindo	<i>Tamarindus indica</i>				X	X	X				X
Tomillo	<i>Thymus vulgaris</i>		X	X	X	X					X
Tilo	<i>Tilia cordata, Tilia platyphyllos</i>		X	X	X	X	X				X
Escila	<i>Urginea scilla</i>		X	X	X	X	X				X

Tabla 1. (cont.)

Nombre oficial	Denominación botánica empleada	Otras denominaciones usadas por FB	FA					FB			
			VI	V	IV	III	II	I	V	IV Ant	
Valeriana	<i>Valeriana officinalis</i>		x	x	x	x	x	x	x	x	x
Vainilla	<i>Vanilla planifolia</i>		x	x						x	x
Viburno	<i>Viburnum prunifolium</i>	<i>V. lentago</i>	x	x	x	x					x
Violeta	<i>Viola odorata</i>						x	x			x
Maíz	<i>Zea mays</i>				x	x	x	x	x		x
Jengibre	<i>Zingiber officinalis</i>					x	x	x			x
Cálamo	<i>Acorus calamus</i>										x
Cajueiro	<i>Anacardium occidentale</i>										x
Arvoeiro	<i>Abrus precatorius</i>										x
Macela	<i>Achyrocline satureioides</i>										x
Avena	<i>Adiantum capillus veneris</i> , <i>A. pedatum</i>										x
Adonis	<i>Adonis vernalis</i>										x
Castanha da Índia	<i>Aesculus hippocastanum</i>									x	x
Gramma	<i>Agropyron repens</i>									x	x
Galanga	<i>Alpinia officinalis</i>										x
Cipó suma	<i>Anchietea salutaris</i>										x
Pulsatilla	<i>Anemone pratensis</i> , <i>A. pulsatilla</i>										x
Catuaba	<i>Anemopaegma mirandum</i>										x
Endro	<i>Anethum graveolens</i>									x	
Cipo azougue	<i>Apodanthera smilacifolia</i>										x
Angelica	<i>Archangelica officinalis</i>										x
Bardana	<i>Arctium lappa</i>										x
Cipó mil homens	<i>Aristolochia cymbifera</i>										x
Serpentaria	<i>Aristolochia reticulata</i> , <i>A. serpentaria</i>										x

Tabla 1. (cont.)

Nombre oficial	Denominación botánica empleada	Otras denominaciones usadas por FB	FA					FB					
			VI	V	IV	III	II	I	V	IV	Ant		
Cicuta		<i>Conium maculatum</i>										x	
Carnaúba		<i>Copernicia cerifera</i>										x	
Coentro		<i>Coriandrum sativum</i>									x	x	
Jetiquibá		<i>Couratari legalis</i>										x	
Cratego		<i>Crataegus oxyacantha, C. spp.</i>							x			x	
Poejo		<i>Cunila microcephala</i>										x	
Cúrcuma		<i>Curcuma domestica, C. longa</i>								x		x	
Zedoaria		<i>Curcuma zedoaria</i>										x	
Cipó chumbo		<i>Cuscuta umbellata</i>										x	
Angustura		<i>Cusparia febrifuga</i>										x	
Capim limao		<i>Cymbopogon citratus</i>								x	x		
Trombeterira		<i>Datura arborea</i>										x	
Cipó caboclo		<i>Davilla rugosa</i>										x	
Cannela cravo		<i>Dicypellium caryophyllatum</i>										x	
Carapiá		<i>Dorstenia multiformis</i>										x	
Casca d'anta		<i>Drymis winteri</i>										x	
Chapeu de couro		<i>Echinodorus macrophyllus, E. grandiflorus</i>								x		x	
Centaurea menor		<i>Eryngium centaurium</i>										x	
Mulungu		<i>Erythrina mulungu</i>										x	
Cravo da India		<i>Eugenia caryophyllata / Syzygium aromaticum</i>										x	x
Pitanga		<i>Eugenia uniflora</i>									x	x	
Ayapana		<i>Eupatorium triplinerve</i>										x	
Nhandiroba		<i>Fevillea trilobata</i>										x	
Fumaria		<i>Fumaria officinalis</i>										x	

Tabla 1. (cont.)

Nombre oficial	Denominación botánica empleada	Otras denominaciones usadas por FB	FA					FB				
			VI	V	IV	III	II	I	V	IV	Ant	
Pau pereira		<i>Geissospermum vellosi</i>										x
Mangerona		<i>Glechon spathulata</i>										x
Herba capitao		<i>Hydrocotyle umbellata</i> var. <i>bonariensis</i>										x
Alecrim bravo		<i>Hypericum laxiusculum</i>										x
Sapé		<i>Imperata exaltata</i>										x
Caroba		<i>Jacaranda caroba</i>										x
Zimbro		<i>Juniperus communis</i>										x
Camará		<i>Lantana camara</i>										x
Loureiro		<i>Laurus nobilis</i>										x
Alfazema		<i>Lavandula angustifolia</i>										x
Cordao de frade		<i>Leonotis nepetaefolia</i>										x
Herba macaché		<i>Leonurus sibiricus</i>										x
Chá de pedestre		<i>Lippia pseudo-thea</i>										x
Timbó boticario		<i>Lonchocarpus peckolti</i>										x
Monesia		<i>Lucuma glycyphloea</i>										x
Congorosa / Espinhera santa		<i>Maytenus ilicifolia</i>									x	x
Guaco		<i>Mikania glomerata, M. hirsutissima</i>										x
Amora		<i>Morus nigra</i>										x
Agriao		<i>Nasturtium officinale</i>										x
Canela preta		<i>Nectandra puberula</i>										x
Hera terrestre		<i>Nepeta glechoma</i>										x
Alfavaca		<i>Ocimum basilicum, O. canum</i>										x
Cannela sassafraz		<i>Ocotea sassafraz</i>										x
Maracujá doce		<i>Passiflora alata</i>										x

Tabla 1. (cont.)

Nombre oficial	Denominación botánica empleada	Otras denominaciones usadas por FB	FA					FB				
			VI	V	IV	III	II	I	V	IV	Ant	
Maracujá azedo		<i>Passiflora edulis</i>								x		
Guaraná		<i>Paullinia cupana</i>								x	x	x
Paracary		<i>Peltodon radicans</i>										x
Abacateiro		<i>Persea americana</i>								x		x
Pipi		<i>Petiveria tetrandra</i>										x
Quebra pedra		<i>Phyllanthus niruri, Ph. tenellus</i>								x		x
Fava de Calabar		<i>Physostigma venenosum</i>										x
Pariparoba		<i>Piper umbellatum</i>										x
Angico		<i>Piptadenia columbrina</i>										x
Agoniada		<i>Plumeria lincifolia</i>										x
Bistorta		<i>Polygonum bistorta</i>										x
Guayaba		<i>Psidium guayaba</i>									x	x
Quino		<i>Pterocarpus marupium</i>										x
Muirapuama		<i>Ptychopetalum olacoides</i>										x
Rauwolfia		<i>Rauwolfia serpentina</i>								x		
Quina mineira		<i>Remijia ferruginea</i>										x
Pacová		<i>Renealmia exaltata</i>										x
Frágula		<i>Rhamnus frangula</i>										x
Arruda		<i>Ruta graveolens</i>										x
Salgueiro branco		<i>Salix alba</i>								x		
Sabugueiro / S. do Brasil		<i>Sambucus australis, S. nigra</i>								x		x
Sassafras		<i>Sassafras officinale</i>										x
Aroeira		<i>Schinus terebinthifolius</i>										x
Tasneirinha		<i>Senecio brasiliensis</i>										x
Simaruba		<i>Simaruba amara</i>										x

Tabla 1. (cont.)

Nombre oficial	Denominación botánica empleada	Otras denominaciones usadas por FB	FA					FB				
			VI	V	IV	III	II	I	V	IV	Ant	
Limoeiro bravo		<i>Siparuna aptosyce</i>										x
Japacanga		<i>Smilax japicanga</i>										x
Dulcamara		<i>Solanum dulcamara</i>										x
Jurubeba		<i>Solanum paniculatum</i>										x
Arnica silvestre		<i>Solidago microglosa</i>										x
Sabugueirinho do campo		<i>Spemacoce centrathoides</i>										x
Agrião do Pará		<i>Spilanthes acmella</i>										x
Gervao		<i>Stachytarpheta dichotoma</i>										x
Guaycurú		<i>Statice brasiliensis</i>										x
Estevia		<i>Stevia rebaudiana</i>									x	x
Herva de passarinho		<i>Struthanthus marginatus</i>										x
Quina do campo		<i>Strychnos pseudo quina</i>										x
Benjoim		<i>Styrax benzoin, S. paralleloneurus</i>									x	
Barbatimao		<i>Stryphnodendron barbatimam, S. adstringens</i>									x	x
Perobinha campestre		<i>Sweetia elegans</i>										x
Cacao		<i>Theobroma cacao</i>										x
Tropoeiraba		<i>Tradescantia elongata</i>										x
Cipó cravo		<i>Tynanthus elegans, T. fasciculatus</i>										x
Guaxima		<i>Urena lobata</i>										x
Douradinha		<i>Waltheria douradinha</i>										x
Tinguaciba		<i>Zanthoxylum tingoassuiba</i>										x

Las especies nombradas en las ediciones anteriores de la FB corresponden a las citadas por Imbessi (1964) y Brandão y col. (2009); por lo tanto podría ser un listado incompleto. Las DV están ordenadas alfabéticamente de acuerdo con el nombre científico usado en la FA. Al final se incluye el listado por orden alfabético de las especies que se encuentran en la FB sin correlato en la FA.

Los diferentes criterios utilizados por ambos códigos se justifican no solamente por las distintas épocas en que fueron redactadas, sino fundamentalmente por la idiosincrasia de cada país y otras consideraciones relacionadas, como se puede comprobar analizando la información resumida en la tabla 1.

La inclusión de cáñano indiano (*Cannabis sativa*), tasi (*Morrenia brachystephana*), pez de Borgoña (*Picea excelsa*), ajeno (*Artemisia absinthium*), kousso (*Hagenia abyssinica*), colombo (*Jateorhiza palmata*), cólquico (*Colchicum autumnale*), cornezuelo de centeno (*Claviceps purpurea*), trombeteria (*Datura arborea*), frambuesa (*Rubus idaeus*), serpentaria y cipó mil homens (*Aristolochia* spp.), angico (*Piptadenia columbrina*), sasafrás (*Ocotea sassafras*), etc., son ejemplos de drogas que alguna vez tuvieron importancia farmacológica, pero hoy se han dejado de usar.

La FB cita a *Simaruba amara* y la FA a la especie sucedánea *Quassia amara*; sin embargo, actualmente ninguna de estas especies han sido actualizadas en ambas farmacopeas, a pesar del extendido uso de estas DV en la región.

La carqueja es *Baccharis trimera* según la FB, y *B. articulata* o *B. crispa* para la FA, aun cuando es una especie ampliamente conocida y utilizada de la misma forma en ambos países. El boldo está definido con dos nombres distintos (*Boldea boldus* o *Peumus boldus*) según el país, y lo mismo ocurre con varias otras drogas (Tabla 1). En la FB existen dos monografías de canela, la de China y la de Ceylán, mientras que solo hay una en la FA.

Entre las especies nativas incluidas por la FB en las últimas ediciones están el guaraná y la estevia, de amplio uso también en la Argentina, pero en general no empleadas con fines medicinales.

Con respecto al maracuyá o *Passiflora*, si se incluyera en la FA habría que determinar si realmente se usan las especies oficiales en Brasil o, por el contrario, se emplea *P. caerulea*, mucho más común en la Argentina. Además, se debería evaluar si son similares o no, en cuanto a eficacia y seguridad. En la FA no hay una monografía del clavo de olor, a pesar de su extendido uso, así también como el castaño de India y la centella, todas monografiadas en la FB.

En el caso de *Centella asiatica* debería evaluarse su similitud con *Hydrocotyle bonariensis*, como posible sucedáneo o adulterante. Curiosamente, esta última especie americana ya había sido incluida

(“herba capitao”) en las primeras ediciones de la FB, aunque muy probablemente con fundamento en atributos farmacológicos (ansiolítico) distintos a los actualmente preconizados.

Ni la FB ni la FA tienen una monografía actualizada para ambay (*Cecropia adenopus*, *C. pachystachya*); a pesar de ser una DV ampliamente usada en ambos territorios; y lo mismo ocurre con otras especies autóctonas incluidas en la FA, como yerba del pollo, poleo o sarandí.

Para el bálsamo de Perú y el de Tolú la FB incluye un mismo origen botánico: *Myroxylon balsamum* var. *pereirae*; mientras que para estandarizar al sauco utiliza dos monografías, una para *Sambucus nigra* (de origen europeo) y otra para *S. australis* (de origen americano).

Es evidente la trascendencia que tiene la tradición herbaria de cada país en la elección de estos criterios de inclusión de DV en sus farmacopeas, y si se pueden observar tantas diferencias entre Brasil y la Argentina, países limítrofes aunque con muy diversa cultura herbolaria, qué gran desafío se debería plantear Paraguay si quisiera redactar la suya, al amparo de su sólida y secular tradición herbaria.

La farmacopea herbaria de China (Chinese Materia Medica Pharmacopoeia, 2006), la de India (Indian Herbal Pharmacopoeia, 2002) o la caribeña (TRAMIL, 2005) fueron mucho más allá, al catalogar la mayor parte de las DV que la medicina tradicional de sus territorios avala durante siglos de uso. Recopilan mucha información sobre la forma de uso y las propiedades, pero en muchos casos en detrimento de una normativa analítica completa, o de una evaluación farmacológica integral.

Se puede resumir entonces diciendo que las dos principales tendencias que existen en el mundo están representadas por: a) textos titulados “farmacopeas”, pero que son en realidad un conjunto de monografías en las que se registra en forma de compendio o vademécum la tradición herbaria de una región, acompañada de la evidencia científica disponible, sin evaluar si esta evidencia es exhaustiva o responde a cánones de idoneidad o validez analítica; b) verdaderas farmacopeas, donde prima el criterio de evaluación analítico y legal sobre la tarea compiladora, adecuando al máximo los criterios normativos a los propios de cualquier otra droga de síntesis. En los próximos puntos se expone por qué se dice *adecuando* y no *transponiendo*.

Criterios de evaluación

La problemática inherente al control de calidad de las drogas vegetales y productos relacionados (DV-PR) representa frecuentemente un verdadero enigma para un analista acostumbrado al control de calidad de sustancias puras. Es un desafío a sus normas y procedimientos, inculcados y soportados por el desarrollo de metodologías y procedimientos muy estrictos y precisos, donde la ambigüedad o la arbitrariedad son elementos casi despreciables, o por lo menos imposibles de considerar. En su filosofía de trabajo se manejan axiomas y valores como la precisión y la certeza, resultados paramétricos puntuales y ni siquiera se sospecha o se plantean dudas sobre la coherencia entre sus resultados y la ponderación de la calidad del producto analizado.

Esta lógica analítica, si bien es absolutamente loable, trastabilla en el ámbito de las DV-PR porque se nutre del planteo epistemológico que pretende homologar la naturaleza con la química de los compuestos puros. Una sustancia químicamente pura tiene un conjunto de propiedades fisicoquímicas y biológicas que están directamente relacionadas con su estructura química, su injerencia sobre otras sustancias y las variables comprendidas en esta interrelación (temperatura, tiempo, distancia o conformación espacial, pH, concentración, presencia de otras sustancias, etc.).

Cada sustancia química en estado puro se puede definir y calificar perfectamente desde el punto de vista fisicoquímico, hecho que permite asegurar que su presencia en condiciones específicas garantizará su bioactividad. Por lo tanto, los productos de origen natural, como son las DV-PR, deberían cumplir las mismas reglas, si se parte del principio lógico de que no pueden existir medicamentos de primera y de segunda, asegurándose que todos sean controlados con el mismo rigor técnico, y así deberían tener las mismas exigencias mínimas de calidad, inocuidad y efectividad.

Esa lógica analítica supone entonces la existencia de leyes absolutas en la naturaleza, y su conocimiento permitiría caracterizar unívocamente cada producto natural. Una planta es un conjunto de compuestos químicamente definibles contenidos en una proporción precisa, razón por la cual al relacionar estos parámetros con sus bioactividades nos llevaría con absoluta precisión a la identificación de una entidad o calidad farmacológica típica; es en este

falso silogismo donde se empieza a vislumbrar la disyuntiva analítica.

Está ampliamente comprobado que no siempre un compuesto aislado de una planta tiene la misma bioactividad que una cantidad proporcionalmente igual del mismo compuesto en un extracto de la planta. La complejidad química de los extractos permite esperar la presencia de compuestos coadyuvantes, agonistas, antagonistas y sinergistas de determinada bioactividad, que resulta en una muy variable y, hasta a veces inesperada expresión farmacológica. Si no fuera así, bastaría con aislar el producto activo para usarlo como tal, evitando toda la problemática que implica el uso de una mezcla heterogénea, y en algunos casos impredecible desde el punto de vista de su bioactividad como son las DV-PR. Es lo que se ha hecho, por ejemplo, con artemisinina, esteviósido, ergometrina, papaína y tantos otros compuestos; pero en muchos casos no es factible esta opción (*Ginkgo biloba*, *Panax ginseng*, *Valeriana officinalis*, *Cynara scolimus*, etc.).

Por otro lado, la variabilidad natural es una constante en los seres vivos. Se puede expresar de muy diversas maneras: en la individualidad genética o en su heterogénea adecuación al medio o en su desigual plasticidad para aceptar distintos biomas. Es muy claro el ejemplo del llamado muérdago criollo (*Ligaria cuneifolia*) en la medicina tradicional argentina, dado su efecto hipotensor o hipertensor, según el hospedante del que se obtenga el material (Varela y col., 2001).

Estas características son fundamentales para tener en cuenta en la valoración de los productos naturales, y no suponen un descrédito para su uso en la medicina actual, sino que solamente implican una adecuación de las metodologías de control y de las normas a un modelo de analito distinto al típico. Un analito que introduce nuevos desafíos, mayores variables y, por sobre todo, distintos criterios de calidad.

Existen numerosos textos que explican y detallan las metodologías más adecuadas para el control de DV-PR; entre otros autores, Harborne, 1984; Cañigual y col., 1998; Wagner y Bladt, 2001; Evans, 2002. También están muy difundidas las normas existentes; las que están incluidas en las farmacopeas son las más comunes y estimadas. Para ahondar en esos aspectos existe abundante bibliografía especializada. Se pretende en esta sección interpretar y sistematizar las pautas utilizadas en la

imposición de una metodología farmacopeica para estas DV-PR y su validez analítica.

A pesar de la obligatoriedad del uso de las farmacopeas, en todos los países se acepta inscribir un medicamento aunque uno o más de sus principios activos no estén oficialmente incluidos en las farmacopeas legales. En estos casos se exige la presentación de una monografía específica donde, además de indicar las especificaciones analíticas para el control de calidad e inocuidad, se debe demostrar la eficacia de los activos. Algunos textos están específicamente orientados hacia esta necesidad, como son las monografías de plantas medicinales de la OMS (OMS, 1999-2009, 2010) o las de la ESCOP (ESOP, 2003-2009).

Quien elabore estas monografías debe realizar la misma tarea que cumplen las comisiones técnicas de las farmacopeas en lo referente a la puntualización de los requisitos mínimos necesarios para garantizar *identidad, calidad farmacéutica, homogeneidad y estabilidad* del producto. Estas pautas pueden encasillarse, de la misma manera que se hace en una monografía farmacopeica, en los llamados ensayos de identidad y pureza, de valoración y de estabilidad.

Ensayos de identidad y pureza

El concepto de *identidad y pureza* con referencia a un producto de origen vegetal difiere ostensiblemente del concepto de un producto químicamente puro. La identidad botánica es la prueba definitoria cuando se trata de una DV, que se expresa por medio de la denominación botánica y la descripción macroscópica (y, si corresponde, microscópica) de la parte usada. Para este objetivo es muy útil disponer de las figuras que exhiban los elementos que caracterizan a la DV, tal como lo incluye la Farmacopea Brasileira en sus últimas ediciones.

Existen casos donde el material vegetal puede provenir de más de una especie (tilo, carqueja, eucalipto, badiana), y en esa ocasión deberán indicarse las limitaciones de la definición: qué especies se aceptan y cuáles no. Este problema aparentemente se evitaría, dado que la nomenclatura binomial de las plantas resolvería con precisión la identidad botánica, de la misma manera que un patrón primario define al producto químico puro. Sin embargo, en la realidad son habituales los casos donde las reglas

taxonómicas generan controversias o han sido trastocadas en el tiempo, o simplemente se han tergiversado (manzanilla, ipecacuana, ambay).

Cabe entonces pensar en un recurso referencial primario: la necesidad de disponer de una *exsicatta* o ejemplar de herbario tipo, que sirva como “patrón primario” de la DV-PR. El *criterio de identidad se define entonces no tanto por su identidad taxonómica sino directamente por la comparación con un material correctamente resguardado*. Merece destacarse que este modelo de trabajo fue ya previsto a fines de la década de 1960 por el profesor José L. Amorín, quien creó con este objetivo el Herbario y Museo de Farmacobotánica del entonces llamado Instituto Nacional de Farmacología y Bromatología, organismo que hoy forma parte de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). La colección forma parte actualmente del Museo de Botánica “Juan A. Domínguez”, en la Facultad de Farmacia y Bioquímica (UBA).

En cuanto a la *pureza* de una DV, se especifica la cantidad máxima aceptable de materia orgánica extraña y de otras partes de la planta en cuestión, elementos que no deben encontrarse (característicos de la presencia de algún adulterante) y el porcentaje de humedad residual admitido. En algunos casos puede ser útil definir otros requisitos, como porcentaje máximo aceptado de material necrosado o de distinto color. La búsqueda de impurezas de síntesis es acá reemplazada por la de *impurezas de la matriz de origen*. El origen botánico del material, por ejemplo, presupone la presencia de otros compuestos presentes en el material original y no deseables en el producto final. También es importante evaluar la presencia de compuestos que pueden caracterizar una adulteración o sustitución.

Cuando se trata de un PR nuevamente se deben considerar criterios distintos a los tradicionales de la química de síntesis, y dos ejemplos pueden explicar mejor esta situación. Algunos extractos -como el aceite esencial de eucalipto o el extracto de tilo- se pueden obtener a partir de varias especies de plantas, y lógicamente al analizar el producto final se pueden encontrar diferencias mínimas debido a la diversidad del material de origen, sin perjuicio de su calidad farmacéutica.

En otros casos, la diferencia se establece en el proceso extractivo empleado: por ejemplo, aceite de rosa mosqueta obtenido por expresión y también

obtenido por extracción con fluidos supercríticos. La elevada sensibilidad de las modernas técnicas analíticas a veces puede ser mayor que lo necesario para caracterizar un producto natural, y solamente el criterio experimental puede decidir si una diferencia analítica influye sobre la calidad del producto en estudio.

El proceso más elemental de identificación es imitar al proceso de la identidad botánica, es decir disponer de un patrón de referencia del PR, los llamados *materiales de referencia botánica*. Pero en este caso la solución no es tan sencilla, porque si ese material no fue producido por un experto o una autoridad sanitaria en la materia, qué seguridad se puede tener de que se haya procesado a partir de un producto correctamente definido. Se observa entonces que esta solución se asemeja más a un patrón secundario que a uno primario.

Normalmente la identidad y la pureza de los PR se confirman mediante la descripción de los llamados *perfiles cromatográficos y/o espectrales*. Consisten en el resultado de un desarrollo cromatográfico (TLC, GC o HPLC) o de un análisis por UV-visible, IR, NMR o MS, o la complementación de metodologías acopladas. Los materiales de referencia botánica deberían estar acompañados siempre de más de un perfil para poder dar más seguridad a la identidad del producto. Deberían, además, provenir de técnicas diferenciales entre sí para caracterizar distintos componentes en cada caso.

Es común que estos perfiles no den una respuesta absoluta, como sí ocurre, por ejemplo, con un espectro IR de un producto puro, donde cualquier cambio de perfil es suficiente para rechazar su calidad. En el caso de los perfiles de DV-PR los gráficos que se ofrecen suelen ser solamente orientativos, con fuerte validez desde el punto de vista cualitativo, pero con sensible variabilidad cuantitativa (salvo en los *extractos de referencia cuantitativos* donde está explícitamente determinado el contenido de algún activo). Por este motivo algunas farmacopeas, desafortunadamente, prefieren no incluir estos gráficos en sus textos, sino solamente describir los resultados esperados. Un ejemplo más de manejo discrecional, soportado solamente por *un criterio experimentalmente concebido*.

Aunque esta condición parece expresar una disyuntiva o ambigüedad en el resultado, el buen uso de este análisis, y esencialmente el *criterio para la elección del o de los mejores perfiles*, son funda-

mentales para la correcta caracterización de la DV-PR. ¿Cuáles son las bases de un buen criterio de selección? Deben conocerse dos aspectos:

1. Qué compuestos caracterizan a la DV-PR y lo diferencian de sus posibles sustitutos o adulterantes.

2. Hasta dónde se puede relacionar la bioactividad de la DV-PR con su composición química; en este punto pueden existir cinco casos:

a. Es un solo compuesto de la DV-PR que le otorga la actividad (la boldina en el boldo).

b. Es un grupo de compuestos, pero con estructura química similar (las antraquinonas en la cascara sagrada).

c. Son más de un compuesto, pero con estructuras disímiles (la apigenina y el bisabolol en la manzanilla, usada como antiinflamatorio).

d. La DV-PR tiene más de una bioactividad; con dependencia de qué compuesto se trate (castaño de Indias).

e. La DV-PR puede ser peligrosa o tóxica por la presencia de algún compuesto, expresado con límites cualitativos (el anhecolulide en la manzanilla) o cuantitativos (los isómeros de tuyona en ajeno).

f. Se conoce la composición química de la DV-PR, pero no cuál o cuáles son los compuestos bioactivos (*Echinacea*).

g. Se desconoce la composición química en detalle, pero se sabe que la DV-PR es activa (*Lepidium meyenii*).

Con estos antecedentes es posible entonces diseñar un estudio cromatográfico y/o espectral que permita detectar la mayor cantidad de compuestos de la DV-PR cumpliendo los criterios 1) y 2), y, en este último, que permita discernir calidades para el caso 2-d) y 2-e).

En el caso 2-f) se puede optar por dos soluciones: utilizar un ensayo biológico para determinar la efectividad del material sin invocar activo alguno, o emplear un compuesto típico del material para usarlo como un identificador de la presencia de la DV-PR.

Cuando se caracteriza un caso del tipo 2-g) debería tenerse extremo cuidado de usar ese material, y solamente se justificaría si la bioactividad fuera socialmente importante, si hubiera suficientes antecedentes como para avalar la seguridad de su uso, y si la relación riesgo/efectividad fuera suficientemente baja como para justificar el producto.

Cuando comentamos el caso 2-f) dejamos explícita la necesidad de contar con un compuesto que

identifique la DV-PR. Este es el concepto básico de lo que se denomina *marcador*, pero existen otros tipos de marcadores. Desde el punto de vista cualitativo se puede, por ejemplo, distinguir la presencia de adulterantes mediante la búsqueda de los llamados *marcadores negativos*, o compuestos que no deberían aparecer en un perfil de calidad. También son muy útiles los llamados *marcadores externos*, o sustancias que no forman parte de la composición de la DV-PR en estudio, pero sirven de punto de comparación para los perfiles cromatográficos (determinación de tiempos de retención o R_f relativos a ese compuesto).

Entre los ensayos de pureza para las DV-PR también existen criterios peculiares, independientemente de los clásicos para cualquier otro producto. El origen natural de las DV presupone una lógica carga microbiana y además, una contaminación muy fácil durante su conservación o almacenamiento. Esta complicación subsistirá aún después de la elaboración de cualquier PR, aunque en distinta cuantía dependiendo no solamente del proceso utilizado, sino también de la forma farmacéutica en que será utilizado. Por este motivo todas las farmacopeas incluyen en los ensayos generales determinaciones específicas, básicamente para el control microbiológico y determinación del contenido de micotoxinas, pesticidas y metales pesados. Especifican además, los límites microbiológicos máximos aceptables de acuerdo con el uso final al que esté destinado el producto.

Otro criterio particular que es frecuente en la evaluación de DV-PR se refiere a cómo *discriminar entre las calidades de natural o sintético* de un mismo compuesto químico. Productos, como la vainillina, el mentol o el aceite esencial de romero, pueden ser de origen natural o sintético. Y la diferencia entre ambas calidades no es tanto química sino más bien comercial, y por lo tanto, económica. El mercado puede exigir una certificación de la condición de natural de un producto, por ejemplo para ser usado en productos con certificación orgánica, o bajo ciertas reglas religiosas. Se comercializan también aceites esenciales denominados “idénticos al natural”, que tienen la misma composición química y propiedades fisicoquímicas básicas que un aceite esencial natural; pero como se intuye en la denominación, el producto “no es natural”.

En otros casos, como en el (-)-alfa-bisabolol, el producto sintético que se ofrece suele ser la forma

racémica, cuando en realidad la forma bioactiva es solamente el isómero *levo*. De esta manera el producto racémico tiene la mitad de la actividad biológica correspondiente al natural. La solución a estos planteos es muy dependiente de cada caso, pero normalmente la disyuntiva se resuelve mediante técnicas espectroscópicas complejas, como la determinación de la pureza isotópica (Walton y col., 2003). Sin embargo, si el distinto origen (natural o sintético) no influye en la calidad farmacéutica de la DV-PR, las farmacopeas omiten la inclusión de ensayos para este fin.

Ensayos de valoración

Históricamente era común encontrar monografías farmacopeicas de DV-PR que contenían solamente los requisitos mínimos de identidad, pero sin registrar las técnicas de valoración. El desarrollo de las técnicas cromatográficas fue imprescindible para generalizar una evaluación de la calidad de estas drogas más ajustada, que aportaban como valor más significativo el control de su *potencia* o eficacia. En un compuesto puro la determinación de pureza es ya una aproximación muy buena a su condición de eficaz, pero por los motivos expresados, en el caso de las DV-PR el concepto de pureza es muy distinto del de eficacia, y por esta razón adquiere importancia estratégica de valorar estas drogas.

Cuando se pretende valorar una sustancia pura no queda duda de la identidad del analito. Pero cuando se intenta valorar una DV-PR ¿cuál es el analito?; más aún, ¿es solo uno el analito? Es evidente que en la mayoría de los casos no es unívoco, y debe decidirse qué y cuáles analizar.

Una clasificación de las DV-PR similar a la mostrada para los ensayos de identificación y pureza permite orientar la selección del o de los analitos que se van a controlar, y también la técnica más correcta para su cuantificación.

Los principios activos vegetales pueden presentarse puros o no, y en este caso formar parte de una mezcla o matriz más o menos compleja. Cuando son sustancias químicamente puras (morfina, capsaicina, rutina), se valoran como cualquier producto químico de síntesis (y por este motivo los hemos separado de los llamados PR). Pero cuando los principios activos que se quieren valorar están incluidos en una mezcla o matriz (que puede ser la planta de origen o

su extracto, es decir, dentro de las DV-PR), se observan casos muy distintos, por ejemplo:

a. Una mezcla de productos con estructuras químicas similares (citroflavonoides). En función de la similitud de estructuras y actividades puede ser muy útil y económicamente adecuada una valoración espectrométrica al UV-visible, que da un valor global del contenido de todos los flavonoides, que son los activos.

b. Es un activo o una mezcla de productos con estructura química similar, pero acompañada de otras sustancias, inertes o no (antraquinonas en cáscara sagrada, heterósidos cardiotónicos en digital). Se puede efectuar una purificación inicial y utilizar un tratamiento como en el caso anterior, o realizar una separación (purificación) cromatográfica y cuantificar la sumatoria de las respuestas del grupo de activos. Para la cuantificación se pueden usar estándares internos o externos, y en los casos donde la sustancia que se va a valorar es inaccesible comercialmente, se utilizan compuestos de estructura similar y con una respuesta analítica cercana a la sustancia en estudio y libre de superposiciones en el perfil cromatográfico.

c. Es una mezcla de productos con estructuras químicas disímiles, pero con una misma bioactividad (extracto de alcachofa). Se puede trabajar como en el caso anterior, pero al sumar el contenido de distintos activos debiera considerarse la repuesta distinta a la detección de cada núcleo químico controlado.

d. Es una mezcla de productos con estructuras químicas disímiles y con diversas bioactividades (romero, extracto de castaño de Indias). Se deben utilizar distintas técnicas para determinar el contenido de activos para cada uso en particular.

e. Es una mezcla de productos con estructuras químicas similares o disímiles, pero con bioactividades sinérgicas (extracto seco de valeriana, aceite esencial de romero, esteviósidos). Se puede elegir un marcador (el de mayor actividad conocida, o el de mayor concentración en el material) para usarlo como determinante de la calidad, y trabajar como en los casos anteriores. En el caso específico de los aceites esenciales se recurre al perfil de cromatografía en fase gaseosa, porque normalmente tiene más importancia la proporción existente entre sus constituyentes que el contenido absoluto de alguno de ellos. Si el último fuera el caso, se cuantifica como en los puntos anteriores, pero también por GC.

f. Es una mezcla de productos con bioactividad pero sin un activo con estructura definida o conocida (tilo, ortiga). Debiera utilizarse una valoración biológica, siempre que la relación costo/beneficio lo justifique. De lo contrario, solo puede hacerse una evaluación semicuantitativa, utilizando un marcador lo más característico posible del material.

Existen casos con mayor complejidad analítica, como algunas resinas, los mucílagos o el gel de áloe, cuya valoración está aún en estudio y siguen generando nuevos desarrollos analíticos tendientes a perfeccionar su control.

Una última diferencia con los productos sintéticos, y que es importante resaltar, es la diferente ponderación que se hace de las distintas variables y evaluaciones analíticas aplicadas a un producto de origen natural. En un producto químicamente puro lo normal es que tenga valores constantes de sus parámetros fisicoquímicos (punto de fusión o de ebullición, índice de refracción, poder rotatorio, espectros perfectamente definidos, etc.), y cualquier variación en los productos dará una señal de impureza o baja calidad.

En los PR la situación es absolutamente distinta, pues se emplean intervalos de variación para acotar una buena calidad, se expresan contenidos mínimos y en algunos casos, máximos (cuando la dosis efectiva está cercana a la dosis tóxica) en las cuantificaciones, y como se expresó, se dan perfiles orientativos, pero no obligatorios o absolutos en su respuesta.

Otra peculiaridad es que es común mezclar PR de igual naturaleza pero con distintos tenores de activos para lograr una combinación final con un contenido específico de activos. Toda esta problemática conlleva la aceptación de un rango donde puede variar el resultado; es decir, presupone la inexactitud de la evaluación. El cómo determinar esos rangos forma parte de lo que llamamos *criterio analítico*, especulación fundamentada en el conocimiento del material, y a la que quedará supeditado el juicio final del analista que aplique la norma.

Ese *conocimiento del material* -en el caso de un producto químico puro- suele ser muy limitado, ya que lo único que podría variar el resultado sería una vía sintética distinta a la tradicional o un problema de estabilidad. Pero en las DV-PR implica una extensa tarea de recopilación de información, basada en los distintos orígenes del material vegetal, las distintas partes de la planta, las distintas épocas de

colecta, los lugares de cultivo, los tratamientos agronómicos, los tratamientos poscosecha, los procesos extractivos, los procesos de purificación, etc. También se tienen que evaluar los posibles sustituyentes y adulterantes para encontrar los elementos diferenciales.

Por último, también implica determinar cuál puede ser un número lógico de muestras para cada una de las variables analizadas. Una vez logrado este compendio de información, queda aún por determinar cuáles son los rangos más representativos de una buena calidad, y si se ajustan a la realidad, porque es indispensable pensar en la factibilidad técnica y económica de producir ese material con esas exigencias de calidad: muchos de estos productos son empleados en la elaboración de fitoterápicos, que suelen ser medicamentos de bajo costo, y no es lógico exigir requisitos de calidad o técnicas analíticas onerosas que pueden resultar improcedentes para estos casos.

Como se puede observar hay factores que influyen en la calidad de las DV-PR no inherentes a su naturaleza sino al entorno social y económico de donde proceden. Este aspecto abre una nueva alternativa de generar distintas normas de calidad para un mismo producto originado en distintos lugares: un justificativo más para la redacción de farmacopeas nacionales. Pero también es la causa de que el desarrollo de estas metodologías no suela generarse en la industria farmacéutica, como ocurre con los productos de síntesis, sino de la investigación y el desarrollo del sector académico. Debe prevalecer la trascendencia social sobre la inversión económica y de recursos humanos y tecnológicos necesarios y, a su vez, estos factores sobre los beneficios comerciales esperables. Es por esa razón que raramente la actividad privada invierte en estos desarrollos. Es altamente deseable, entonces, ya que es casi una obligación social de los organismos de I + D estatales, priorizar, o por lo menos respaldar, los emprendimientos que cubran estas falencias.

Conclusiones

La etimología misma del término criterio (*krités*: en griego: juez, árbitro) nos proporciona la noción de elección, deliberación, discernir, preferir una alternativa al ser consciente de que hay más de una. Concepto que evidentemente no existe en la analítica de

compuestos puros: en estos casos se da una norma, se la aplica a un producto, y se tiene como resultado una conclusión neta, el cumplimiento de esa norma, o no. Como se expuso, esto no siempre ocurre con las DV-PR.

La variabilidad intrínseca de los productos naturales requiere de una experimentación adecuada para encontrar un justo equilibrio entre la respuesta más sensible de un método de control y la ponderación de su resultado. Es una evaluación crítica, que significa que el *criterio* debe predominar sobre la tácita respuesta analítica. Las mismas normas tienen en cuenta esta noción de inexactitud, es decir, de discrecionalidad, al asumir intervalos de variación y valores mínimos o máximos, pero muy pocas veces valores absolutos e inamovibles. Esta característica no está en detrimento de las buenas prácticas analíticas, sino que enfoca el problema del control de DV-PR con una visión distinta, más adecuada al analito en cuestión, y con absoluta validez. Implica sí mayor esfuerzo, permanente y multidisciplinario, para actualizar sus criterios acordes con los avances de la ciencia. Esta mayor exigencia revela que somos espectadores de una época trascendente para mejorar el conocimiento y el aprovechamiento de estos recursos naturales.

Referencias bibliográficas

- Brandao, M.G.L.; Cosenza, G.P.; Grael, C.F.F.; Netto Jr., N.L.; Monte-Mór, R.L.M. (2009). "Traditional uses of American plant species from the 1st Edition of Brazilian Official Pharmacopoeia". *Revista Bras. de Farmacognosia* 19: 478-487.
- Cañigual, S., y col. (1998). *Plantas Medicinales y Drogas Vegetales para infusión y tisana. Manual para farmacéuticos y Médicos*. Ed. OEMF International, Milán.
- Chinese Materia Medica Pharmacopoeia*. (2006). Ed. Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai.
- ESCOP (2003-2009). *ESCOP monographs*. 2 tomos. Ed. Thieme, Berlín.
- Evans, W.C. (2002). *Trease and Evans Pharmacognosy*. 15^a edición. Ed. Saunders, Nueva York.
- Farmacopeia Brasileira*. (1996-2010). IV y V ediciones.
- Farmacopea Nacional Argentina*. (1899-2003). I, III, IV, V, VI y VII ediciones.

- TRAMIL (2005). *Farmacopea Vegetal Caribeña*. 2ª edición. Managua & Santo Domingo.
- Harborne, J.B. (1984). *Phytochemical Methods. A Guide to Modern Techniques of Plant Analysis*. 2ª edición. Ed. Chapman and Hall, Londres.
- Imbessi, A. (1964). *Index Plantarum*. Ed. del autor. Messina, Italia.
- Indian Herbal Pharmacopoeia*. (2002). Ed. Indian Drug Manufacturers Assoc., Mumbai.
- OMS (2010). *WHO Monographs on Medicinal Plants Commonly Used in the Newly Independent States (NIS)*. Ed. WHO, Ginebra.
- OMS. (1999, 2004, 2007, 2009). *WHO Monographs on Selected Medicinal Plants*. Vol. 1-4. Ed. WHO, Ginebra.
- Varela, B.G.; Fernández, T.; Taira, C.; Zelozzi, P.C.; Ricco, R.A.; López, E.C.; Álvarez, E.; Gurni, A.A.; Hajos, S.; Wagner, M.L. (2001). “El “muérdago criollo”, *Ligaria cuneifolia* (R. et P.) Tiegh –*Loranthaceae*–. Desde el uso popular hacia el estudio de los efectos farmacológicos”. *Dominiguezia* 17(1): 31-35.
- Wagner, H. y Bladt, S. (2001). *Plant Drug Analysis*. 2ª edición. Ed. Springer, Munich.
- Walton, N.J.; Mayer, M.J.; Narbad, A. (2003). “Vainillin”. *Phytochemistry* 63: 505-515.