



History, present and projections of the Pharmacopoeia

Title in Spanish: *Historia, presente y proyecciones de la Farmacopea*

Víctor Ignacio Gómez Saavedra^{1,*}, Patricia Soledad Carreño González¹, Marcela Eugenia Escobar Peña¹, Andrea Daniela Irarrazabal Verdugo¹, Cecilia del Carmén Rubio Lagos¹, Caroline Ruth Weinstein Oppenheimer¹

¹Escuela de Química y Farmacia, Universidad de Valparaíso, Valparaíso, Chile.

ABSTRACT: The term "pharmacopoeia" seems to have originated in Greece in the second or third century B.C., and is derived from φαρμακον, which means "spell, poison or drugs", and ποιεῖν that means "making". This text was born from the need of a text to establish standards and reference materials to meet quality requirements, safety and efficacy for pharmaceuticals. For over 500 years since the appearance of the first pharmacopoeias, there has been joint collaborative work between physicians and pharmacists, later with larger participation of pharmacists, and efforts for harmonization among various national and regional pharmacopoeias to be inclusive of the global market. In addition, a continuous update and modernization of the contents has been carried out, moving from the natural to the chemical and currently to the chemical, natural and biological, together with the addition of innovative methodologies giving rise to today's more modern and comprehensive current pharmacopoeial monographs.

RESUMEN: El término "farmacopea" parece tener su origen en Grecia en el siglo II o III A.C y deriva de φαρμακον que significa hechizo, veneno o droga y ποιεῖν que significa hacer. Nace de la necesidad de disponer de un texto que estableciera normas y materiales de referencia para satisfacer los requerimientos de calidad, seguridad y eficacia de los productos farmacéuticos. En el transcurso de más de 500 años desde la aparición de las primeras farmacopeas, se generó trabajo en conjunto entre médicos y farmacéuticos, con predominio posterior del farmacéutico, armonización de los contenidos entre los diferentes textos, tanto nacionales como regionales para cubrir el mercado global. También se ha efectuado una actualización continua y modernización de los contenidos, transitando desde lo natural a lo químico y en la actualidad a lo químico-natural-biológico, en conjunto hoy en día con la incorporación de nuevas y sofisticadas metodologías que generan monografías, más modernas y completas.

*Corresponding Author: victor.gomez@uv.cl

Received: June 14, 2016 Accepted: October 3, 2016

An Real Acad Farm Vol. 82, N° 3 (2016), pp. 283-296

Language of Manuscript: Spanish

1. INTRODUCCIÓN

En 1952 George Urdang, profesor de la Escuela de Farmacia de la Universidad de Wisconsin, USA hizo la siguiente reflexión sobre la farmacopea y de la forma de referirse a ella como "la biblia del farmacéutico" "Como toda metáfora, solo expresa una verdad a medias, pues mientras la biblia se puede interpretar de diferentes modos pero no alterarse, la utilidad de la farmacopea la determinan precisamente una única manera de interpretarla y los cambios periódicos que tiene que sufrir a fin de mantenerse al día con los últimos progresos de las ciencias". Estas modificaciones periódicas se deben a nuevos descubrimientos, reducción de principios activos en desuso y cambios en sus formas farmacéuticas y dosis (1). Lo anterior ha permitido la incorporación de nuevos principios activos y la actualización de metodologías, acorde a las nuevas tecnologías, para la determinación de parámetros de calidad, seguridad y eficacia (2), con el fin

de mantener la uniformidad y el control de calidad de los medicamentos disponibles en el mercado, evitando adulteraciones y sustituciones (1).

Las farmacopeas tienen como objetivo establecer normas y especificaciones de referencia para armonizar el trabajo, beneficiar a la población (3) y satisfacer los requerimientos de los productores de materias primas (elaboración de sus documentos de calidad), industria farmacéutica (evaluación de la calidad de sus materias primas), farmacias de hospital y comunitarias (recetario magistral), laboratorios de producción, control de calidad, investigación, autoridades de vigilancia, académicos y estudiantes dentro de una región, país o comunidad de países (4).

Otros objetivos para elaborar una farmacopea destacan afanes nacionalistas basados en que la posesión de una farmacopea propia es prueba de soberanía y unidad nacional y es una forma de potenciar la economía, al

incluir los productos de su territorio e industria (5).

1.1. Historia de la farmacopea

La humanidad ha consumido sustancias medicamentosas desde el comienzo de su historia, tiempo en el cual, siempre ha existido alguna evidencia de control de estas sustancias, a través de diferentes formas de regulación según cada época (6). Una de estas formas de regulación son las farmacopeas.

El término “*farmacopea*” parece tener su origen en Grecia en el siglo II o III A.C, a través del escritor griego Diógenes Laertius, quien utilizaba esta palabra para definir a la preparación de medicinas, pues deriva de $\phi\alpha\rho\mu\alpha\kappa\omicron$ que significa hechizo, veneno o droga y $\pi\omega\epsilon\iota\nu$ que significa hacer (3,7), pero en ningún caso como un libro que tratase sobre medicinas (7).

El surgimiento de las farmacopeas respondió a la división de la labor de médicos y farmacéuticos, lo que motivó a la elaboración de códigos oficiales con la finalidad de agilizar la función prescriptora de los médicos y la elaboración de los medicamentos por parte de los farmacéuticos, de forma que la medicación aplicada o empleada por los enfermos de un determinado territorio fuera similar (3). Esto determinó la definición histórica de farmacopea como “*aquel texto redactado o solicitado por una autoridad (nacional o regional) o por alguna organización con poder para autogobernarse, que pudiendo o no llevar grabado el término farmacopea en su presentación, tiene como misión establecer estándares y especificaciones de calidad para medicamentos utilizados en una determinada región o país, y que posee fuerza legal, o ha sido aceptado para armonizar el ejercicio profesional, en ese territorio o unidad política*” (3,7). Una especificación de calidad se entiende como un set de pruebas que confirman la identidad y pureza del medicamento y un estándar es una sustancia caracterizada que ayuda a asegurar la calidad, identidad y pureza (3).

La primera farmacopea oficial de la que existen pruebas históricas es el *Receptario Florentino (Nuovo receptario composto dal famosissimo Chollegio degli eximii Dottori della Arte et Medicina della ínclita ciptá di Firenze)* impreso en Florencia en 1498 (3, 8). La misión fundamental de esta farmacopea fue eliminar las grandes diferencias en lo que respecta a la preparación de los medicamentos existentes en esta ciudad (3). Fue elaborada por médicos, y permitió facilitar sus relaciones con los boticarios. Se conformó de tres partes: una destinada a la identificación de medicamentos simples, otra referida a medicamentos compuestos y la última a establecer ciertas formas de elaboración complicadas. La mayoría de las drogas ahí descritas derivaban de los minerales, animales y vegetales (9).

Previo a la aparición del *Receptario Florentino*, e incluso durante el periodo de su publicación, el deseo de controlar la calidad de los medicamentos era algo patente, ejemplo de esto era lo que sucedía en Salerno, donde los boticarios eran controlados estrictamente, obligados a elaborar drogas fiables y de calidad (6), mismo tiempo en

el que Frederick II (Rey de Sicilia) redactó un código de leyes denominado *Liber Augustalis*, primera colección de normas relacionadas a cómo elaborar los medicamentos (10). Junto con esto surgieron una serie de formularios, que debido a la falta de evidencias de su fuerza legal, no pueden considerarse como farmacopeas como el *Antidotarium Nicolai* (1100), breve formulario elaborado por el Colegio Médico de Salerno, que contenía 142 monografías de medicamentos compuestos, de los cuales más del 50% de los preparados poseían drogas narcóticas y alucinógenas (8,11). A pesar de no ser considerado como una farmacopea por muchos autores, existen cartas patentes del rey Juan en agosto 1353, que imponían a los boticarios de París la obligación de tener este formulario, corregido por el Consejo de Médicos y Asistentes (11). Otros formularios no oficiales fueron *Lumen Apothecariorum* (1481), *Luminare Majus* (1492), primer libro escrito por un boticario, y *Thesaurus Aromatariorum* (1496) (11).

El 29 de agosto de 1510 Fernando el Católico concedió el privilegio al colegio de boticarios de Barcelona, gremio fuerte e influyente que se gobernaba con plena autonomía al igual que en toda España (muy similar a lo que sucedía con los gremios de la República Florentina en el caso del *Receptario Florentino* (12)), para uniformar las preparaciones farmacéuticas (3,7). Es así como nace la segunda farmacopea del mundo la *Concordia Apothecariorum Barchinonensium* (1511). El término concordia hace referencia a que fueron elaboradas “de común acuerdo” con el consentimiento y aceptación de todos los farmacéuticos y médicos (7,13), mientras que de la palabra *apothecarium* deriva apotecario que es otra manera de denominar al boticario o farmacéutico (13). En este texto se encuentran descritas 370 fórmulas que reúnen 617 drogas en formas farmacéuticas de pastillas, conserva, jarabes, infusiones y cocciones, laxantes, ungüentos, colirios y aceites (14).

Durante el siglo XVI aparecen otros textos consideradas farmacopeas, entre ellas la segunda edición de la concordia de Barcelona la *Concordia Pharmacopolarum Barchinonensium* (1535) y las concordias elaboradas por el colegio de boticarios de Zaragoza denominada *Concordia Aromatariorum Civitatis* (1546), que estaba conformada por 248 fórmulas, 467 drogas y como formas farmacéuticas destacaban polvos, jarabes, decocciones, píldoras, emplastos, ungüentos y aceites (15). Esta farmacopea tenía la particularidad de incluir la primera tarifa oficial para la tasación de medicamentos (7,13,15), luego en 1553 se editará una segunda edición bajo el nombre de *Concordia Aromatariorum Caesar-augustanensium* (1553). Cabe mencionar que del término *aromatarium* deriva aromatario que es otra forma de denominar a los farmacéuticos (11).

A finales del siglo XVI se edita por última vez la *Concordia de Barcelona* y a principios del siglo XVII el colegio de boticarios de Valencia edita la *Officina Medicamentorum* (1601) y una segunda edición, aunque

sin grandes cambios, en 1698. Este texto fue adoptado por el colegio de Zaragoza por el retraso de una farmacopea general para el territorio español (7).

En paralelo a las concordias aparece en Nuremberg el *Dispensatorium* (1546), que muchos consideran como la segunda farmacopea a nivel mundial, sin embargo como se ha expuesto las concordias si cumplen con la oficialidad necesaria (7). Este libro poseía información sobre hierbas, minerales y otras drogas crudas ordenadas de forma alfabética, su identificación, preparación, usos y algunas nociones terapéuticas (8).

El término de farmacopea recién fue utilizado por primera vez, para denominar algún texto, en dos publicaciones privadas y en una pública, la primera en Francia en 1548 donde Jacques Du Bois, famoso médico y galenista francés, escribió el libro *Pharmacopoeae, Libri Tres* y la segunda en Alemania en 1560 denominada *Pharmacopoeia in Compendium Redacta* escrita por el médico Bretschneider-Placotomas, y por último la segunda farmacopea oficial alemana *Augstburgensis Pharmacopoeis*. A pesar de ello, estos compendios no se consideran farmacopeas pues, se dedicaban exclusivamente al uso práctico, eran elaborados por un solo autor y presentaban solo una escasa información sobre adulteración y los usos médicos de drogas compuestas (5).

La modernización de las farmacopeas surge posterior a la Pharmacopoeia Londinensis de 1618 que contenía un gran número de drogas, de las cuales la mitad eran de origen vegetal (raíces, hojas y semillas) en formas farmacéuticas como linimentos, jarabes, decoctos y aguas aromáticas (8). Además, combinaba el libro de texto con el formulario predominando este tipo de farmacopea hasta fines del siglo XVIII. Gracias a la mayor instrucción de los farmacéuticos, mayor cantidad de literatura científica y a la sustitución de drogas poco definidas por otras bien estudiadas y por productos de investigación moderna, se hizo anticuada la combinación de libro de texto-formulario, y se dio lugar a obras de normas más que a una colección de fórmulas (16).

Conjuntamente con la aparición de la sexta edición de la *Pharmacopoeia Augustana* (precursora de la farmacopea alemana) se dio paso a la primera norma farmacéutica oficial que incluía productos químicos de uso interno, ya que las farmacopeas oficiales hasta el momento contenían, en su mayoría, productos de aplicación externa. Gracias a esto la *Pharmacopoeia Augustana* se distribuyó no solo en Alemania, sino también a nivel mundial, con lo que surgió un espíritu de competencia por estar al día entre las diferentes farmacopeas existentes (16). También surgen otros textos oficiales como la *Farmacopea Sueca* (1755) que fue la primera en aceptar la terminología binaria de Linneo denominar las especies vegetales (15).

Con el transcurso del tiempo las diferentes farmacopeas regionales que existían dentro de un país fueron reemplazadas por farmacopeas nacionales, tal es el caso de Gran Bretaña con el reemplazo de las *Farmacopeas de Londres* (1618), *Edimburgo* (1699) y *Dublín* (1793) por la *British Pharmacopoeia* (BP) en 1864,

libro conformado por una lista de medicamentos y compuestos distribuidos en monografías, además de sus métodos de preparación junto con pesos y mediciones necesarias para su preparación (8). En Alemania esto sucedió en 1865 cuando se demandó la elaboración de una farmacopea nacional y es así como en 1872 surge la farmacopea germánica o *Deutsches Arzneibuch* (DAB) con más de 900 monografías, entre las que se destacaban los primeros fármacos de síntesis orgánica, avances en métodos analíticos, especificaciones y desarrollo de estándares. Cien años después en 1978 editarían su primera *Farmacopea Homeopática* (4).

En España en 1739 el protomedicato, entidad encargada de vigilar el ejercicio de las profesiones sanitarias, por orden del Rey Felipe V, editó la *Farmacopea Matritensis*, primera farmacopea española de ámbito nacional de uso obligatorio por todos los farmacéuticos del territorio español (7,11). Tuvo una segunda edición 1762 que fue una simple reproducción de la primera en la que se introdujeron correcciones no significativas (7,13). En 1794 se publica la primera edición oficial de las llamadas farmacopeas españolas con el nombre de *Farmacopea Hispana*, que se caracterizó por una reducción en el número de monografías en desuso y como una forma de regular el comercio de drogas tanto en la metrópolis como en las Américas, aportando descripciones botánicas del nuevo mundo y depurando las virtudes míticas atribuidas a ciertas sustancias (7). Le siguió la segunda, tercera y cuarta edición en 1797, 1803 y 1817 respectivamente, denominándose ahora *Farmacopea Española* y contaron solo con pequeñas correcciones. La quinta edición (1865) fue encomendada por la reina Isabel II mediante real orden de 16 de mayo 1856 a una comisión de la Real Academia de Medicina de Madrid (RAM) esta obra se divide en dos secciones: en la primera se incluyen las sustancias que constituyen la materia farmacéutica y en la segunda las preparaciones que forman los medicamentos (7,13). Esta tardó 48 años debido al complejo contexto histórico que supuso el gobierno de Fernando VII tiempo en el que surgieron textos no oficiales (13). La sexta edición correspondió al año 1884 (11).

Entrando al siglo XX la RAM edita la séptima edición (1905), que innovó en el criterio de admisión de nuevos medicamentos, lo que se hizo fue elegir aquellos que habían sido acreditados por la experiencia y con los cuales se podía satisfacer las necesidades terapéutica, no incluyendo otros cuya verdadera composición o preparación se ignoraban (7). En 1930, también por la RAM, se edita la octava edición con algunas innovaciones técnicas, inclusión de los pesos atómicos, métodos biológicos, terapias de fluidos y vacunas. Ya con la décima edición (1997) cambia su denominación a *Real Farmacopea Española (RFE)* que nace en cumplimiento de la Ley del Medicamento y que se caracteriza por estar conformada completamente por monografías de la *Farmacopea Europea* (Ph. Eur) junto a algunas monografías peculiares específicas del contexto español (12). Hoy en día la RFE tiene una periodicidad de tres años

(3).

La *Pharmacopoeia of the United States of America* (USP) (**Figura 1**) publicada por primera vez en 1820, nace como una necesidad de estandarizar y armonizar fórmulas y nomenclatura, y así eliminar las diferencias que existían en los Estados respecto a la información de los medicamentos (17). A partir de su segunda edición de 1831, aumentó la participación del farmacéutico en la revisión de los contenidos farmacopeicos hasta que en 1878, la American Organization of Medicine delegó la responsabilidad de la actualización continua de la farmacopea a la American Pharmaceutical Association. En 1900 se fundó una organización permanente llamada Convención de la Farmacopea de los Estados Unidos que adquirió la responsabilidad de mantener la USP, con el compromiso de los aportes de los grupos científicos, gubernamentales y de las industrias interesadas (5).

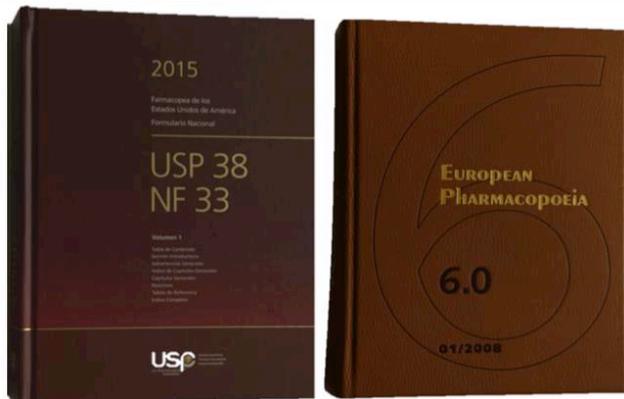


Figura 1. Farmacopea de los Estados Unidos de América (izquierda) y Farmacopea Europea (derecha).

Con el tiempo la USP desarrolló programas para elaborar materiales de referencia, revisión continua de sus contenidos, incorporación de nuevos medicamentos y armonización con otras farmacopeas. Además se tradujo la farmacopea a varios idiomas, con el fin de competir con la Ph. Eur (Figura N°1) y también realizaron alianzas con farmacopeas extranjeras, como la *Farmacopea China*, para su distribución (18). Hoy en día la USP tiene una frecuencia anual y editan dos suplementos por año (3).

Las primeras farmacopeas en México nacen, como muchas otras, con el objetivo de cubrir la necesidad de un formulario actualizado y moderno en el que se tratara de manera exclusiva la materia médica nacional, y se uniformaran, de una vez por todas, las metodologías y las nomenclaturas para preparar los medicamentos (19). Es así como 1846 nace la primera *Farmacopea Mexicana* editada por la Academia Farmacéutica de la Capital de la República (19,20), que además fue la segunda farmacopea en el continente americano después de la USP (19). Esta primera farmacopea estaba dividida en tres secciones, la primera referida a los medicamentos donde dominaban los productos de origen vegetal, la segunda sección recogía las preparaciones químicas más utilizadas en las farmacias con su respectivo método de preparación, uso, dosis e

incompatibilidades y la tercera sección estaba dedicada a las preparaciones farmacéuticas (19).

Con el regreso de la República en México se funda la Sociedad Farmacéutica Mexicana quien es la encargada de editar la primera edición de la *Nueva Farmacopea Mexicana* (1874) (20,21). Este texto, al igual que la anterior, se distribuye en tres secciones: productos naturales, productos químicos y preparaciones farmacéuticas (19). La segunda (1884) y la tercera edición (1896) se caracterizaron por un aumento paulatino de las monografías de especies vegetales y por una modernización en cuanto a las técnicas analíticas (20).

Durante el siglo XX aparece la cuarta edición (1904) y la Secretaría de Gobernación dicta que este libro será de consulta obligatoria para todas las oficinas de farmacia del Distrito Federal, transformándose en ese momento en una farmacopea propiamente tal. La estructura general de esta obra permaneció intacta, aunque las tres secciones del texto aumentaron su número de contenidos. Con la quinta edición (1925) y como en los casos anteriores, la primera sección siguió creciendo; además de que se añadieron algunas monografías de plantas nuevas, se enriqueció con láminas ilustrativas de numerosos ejemplares vegetales y animales. Es la obra más completa, la que consigue reunir el conocimiento científico acerca de las especies naturales vegetales propias del suelo mexicano, los productos químicos más utilizados, y las preparaciones emanadas de la práctica farmacéutica nacional (19).

En 1930 la farmacopea cambia su denominación a *Farmacopea Nacional de los Estados Unidos Mexicanos* y fue editada por el Departamento de Salubridad Pública. En este texto se excluyeron aquellos principios activos cuya utilidad o aplicación terapéutica no estuviese validada. Existió un aumento en los productos químicos y preparaciones farmacéuticas con el progresivo abandono de los extractos vegetales. La estructura del texto también cambió totalmente, se dividió en dos partes: la primera contenía las drogas, preparaciones químicas, preparaciones farmacéuticas, sueros y vacunas; mientras que la segunda abarcaba principalmente los métodos de análisis para la identificación de las sustancias medicinales (19,20). En la segunda edición (1952) se suprimió 407 monografías de la edición anterior, la gran mayoría de plantas medicinales y otros productos naturales, que habían estado presentes en los códigos farmacéuticos nacionales desde hacía más de un siglo. Por su parte, las monografías de productos químicos aumentaron en número y contenidos. En cuanto a los fármacos que se incluyeron por vez primera, aparecieron unos tan célebres como la penicilina, la sal de sodio del pentobarbital y la testosterona (19). Este patrón se repitió en las siguientes ediciones de 1962 y 1974.

La edición de 1988 cambió hasta en su nombre; a partir de ese momento se denominó *Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos* (FEUM) (20). En ese mismo año, y por iniciativa del Secretario de Salubridad y Asistencia, se formalizó la Comisión Permanente de la Farmacopea (CPFEUM), órgano responsable de mantener permanentemente actualizada a la FEUM y figura

fundamental en el desarrollo de la farmacopea mexicana moderna. En adelante, esta Comisión estará encargado de la elaboración, revisión permanente y actualización del texto y sus suplementos (19). En este año también se edita la primera Farmacopea Herbolaria de México (20).

La siguiente edición de la FEUM publicada en papel aparecería en el 2000. Esta edición marca un cambio al introducir nuevamente a la escena las plantas medicinales, ya que se modifica la tendencia iniciada con la farmacopea de 1930 y se retoma el criterio de reconocer a la materia médica mexicana como parte de los fármacos oficiales. Se edita por primera vez una *Farmacopea Herbolaria* oficial en la que se recogen las monografías de 76 plantas medicinales y dentro de ella un apartado que recibe el nombre de Extrafarmacopea que incluye 19 monografías. La Farmacopea Herbolaria ha sido recientemente actualizada en 2013 (19), mientras que la FEUM ya va en su onceava edición (2014) (20).

La Farmacopea Vegetal Caribeña (FVC) (2014) nació del esfuerzo colectivo durante 30 años del grupo Traditional Medicine in the Islands (TRAMIL). Tramil es un programa de investigación aplicada a la medicina tradicional del Caribe, cuyo propósito es racionalizar las prácticas de salud basadas en el uso de partes de plantas medicinales, ofreciendo una herramienta para la formación de médicos, farmacéuticos y personal de salud (21).

Para seleccionar los materiales vegetales de un total de 399 de partes de 130 especies vegetales reportadas en 11.004 encuestas etnofarmacológicas, llevadas a cabo en 64 comunidades, se utilizaron criterios químicos, farmacognósticos, farmacológicos y clínicos de de la Cuenca del Caribe. Cada monografía de la FVC poseó una ilustración de la especie, su nombre científico, sinonimia botánica, familia, distribución geográfica, descripción botánica, usos tradicionales significativos, análisis químico, actividades biológicas, preparación y dosificación, toxicidad y referencias (21).

Las farmacopeas han pasado por diferentes corrientes de pensamiento a nivel mundial. Un ejemplo de esto es la USP (5), que en su origen y desarrollo se declaró orgullosamente “autorizada por las Sociedades y Colegios Médicos” y no por el gobierno, constituyendo una empresa privada sin fines de lucro, dejando a cada estado hacer o no obligatorio que las farmacias posean un ejemplar de la última edición y de todos sus suplementos. *Este carácter ideológico también se observó en la aceptación de las diferentes farmacopeas en territorios extranjeros y a la generación de normas armonizadas que representaran a más de un país, con el fin de acelerar la elaboración de especificaciones de productos farmacéuticos y así promover el progreso económico, cultural, científico y social* (3). Además como consecuencia de la aplicación de las ciencias fundamentales a la terapéutica, la elaboración de las farmacopeas y sus monografías se ha convertido en un trabajo de equipo en el que la medicina y la farmacia están asociadas; la responsabilidad técnico y científica corresponde a la farmacia mientras que la medicina es responsable de la admisión u omisión de drogas. Con el

tiempo la balanza se inclinó hacia una mayor participación del farmacéutico (21).

La *Ph. Eur* nace en 1964 bajo el auspicio del Consejo de Europa y constituye un documento normativo cuyas monografías, tanto específicas como generales, son mandatorias para los 36 estados miembros, es decir, todos los países de la Unión Europea, con excepción de Polonia que actúa solo como observador al igual que 22 países y la Organización Mundial de la Salud (OMS) (3,22,23). Este texto es aceptado en un número importante de países y tiene como objetivo establecer los métodos de control, distribución, manufactura y especificaciones que deben cumplir los medicamentos y sus ingredientes que ahí aparecen (24). En el caso de otras sustancias particulares del contexto en que se encuentra cada estado miembro requerirá las especificaciones de sus propias farmacopeas nacionales (3). Por esta razón ciertos estados miembros han optado por integrar los textos de la *Ph. Eur* a sus respectivas farmacopeas o legalizar ambas farmacopeas. Otros países simplemente han optado por discontinuar sus propias farmacopeas y solo usar la *Ph. Eur* (3).

La elaboración y aprobación de las monografías de la Ph. Eur provienen de un proceso eficiente, continuo y transparente basado en una cooperación científica tecnológica entre miembros de varios grupos de expertos provenientes de la industria, academia, autoridades regulatorias y laboratorios (22). Los estados miembros de la *Ph. Eur* pueden contribuir al desarrollo, mientras que los observadores se benefician de la experiencia de otros países en áreas específicas y además pueden participar en grupos de opinión (23).

La *Ph. Eur* constituye un documento de referencia a nivel mundial en el campo del control de calidad de drogas y extractos vegetales y, tanto por su calidad como por el elevado número de productos que aborda en comparación con otros documentos normativos. Esta farmacopea tiene dos grupos de expertos que trabajan en el campo de las drogas vegetales, extractos y aceites esenciales, además de un grupo que se enfoca en aceites y sus derivados, lo que ha llevado a triplicar el número de monografías vegetales desde 1997 a 2005 (25). El desafío de la calidad de las monografías de los principios activos herbarios o preparaciones de las mismas es un reto permanente para los expertos de esta farmacopea al igual que el establecimiento de métodos validados para su determinación (26). La *Ph. Eur* se renueva cada tres años (hoy en día esta vigente la novena edición) y edita tres suplementos al año (3).

La *Farmacopea Internacional* (*Ph. Int*), publicada por la OMS, se remonta a 1874 (27), cuando la necesidad de estandarizar la terminología y conseguir una amplia armonización mundial de las especificaciones de calidad de los productos farmacéuticos, excipientes y formas farmacéuticas llevó a la idea de producir una farmacopea internacional, a causa del aumento de los costos de la atención de salud, incremento de los costos en investigación y necesidad de cumplir con las expectativas del público (23,28). La primera conferencia, que fue

convocada por el gobierno belga y celebrada en Bruselas en 1902, dio como resultado el “Acuerdo para la unificación de las fórmulas de medicamentos potentes”, que fue ratificado en 1906 por 19 países y que dio el punta pie inicial para comenzar a elaborar una farmacopea internacional (27,29).

La primera edición se publicó en dos volúmenes 1951-1959, luego de examinar un gran número de farmacopeas nacionales, y contenía 344 monografías sobre sustancias medicamentosas, 183 monografías sobre preparados farmacéuticos (cápsulas, inyecciones, tabletas y tinturas), métodos y requisitos generales (27,29). Esta primera edición no tenía carácter obligatorio, al igual que sus ediciones posteriores, salvo que algún país la adoptara como tal, sin embargo influyó en el desarrollo de las nuevas ediciones de diferentes farmacopeas nacionales (27).

La segunda edición data de 1967 bajo el nombre de “Especificaciones para el control de calidad de preparaciones farmacéuticas”. Incorporó numerosos cambios, debido al desarrollo de nuevas tecnologías como espectroscopía infrarroja, cromatografía (columna y en papel) y radiactividad. Se eliminaron 114 monografías pero se introdujeron nuevos métodos analíticos y 162 monografías nuevas (27).

1975 se publicó la tercera edición enfocada principalmente para satisfacer las necesidades de los países en desarrollo. Esta edición se dividió en cinco volúmenes. El primer volumen sobre métodos generales, el segundo y el tercero tiene las especificaciones de calidad para la mayoría de las drogas de las listas desarrolladas por la OMS, el cuarto posee métodos y especificaciones de calidad para sustancias farmacéuticas, excipientes y formas farmacéuticas y el quinto volumen trató sobre pruebas de calidad para formas farmacéuticas (27,29).

La selección de las monografías de la *Ph. Int* se basa en un análisis de prevalencia e incidencia de las enfermedades y los medicamentos relacionados a éstas, dando prioridad a aquellos medicamentos que se utilizan ampliamente en todo el mundo, con énfasis en su valor terapéutico (29). Esta selección se lleva a cabo en colaboración con los miembros del Cuadro de Expertos sobre la Farmacopea Internacional y Preparados Farmacéuticos, especialistas de diversos países y del Comité de Expertos en Especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas. El proceso implica la consulta y la participación de los estados miembros de la OMS y las autoridades reguladoras de medicamentos, los centros colaboradores y de los laboratorios nacionales de control de calidad de los medicamentos en las seis regiones de la OMS (África, Las Américas, Asia Sudoriental, Europa, Mediterráneo Oriental y Pacífico Occidental), organizaciones de normalización, incluyendo las farmacopeas nacionales, y con los fabricantes de todo el mundo (25). Actualmente la *Ph. Int* se encuentra en su cuarta edición (2006) dividida en dos volúmenes (29).

Las Farmacopeas del continente asiático contienen en gran parte, sino en su totalidad, monografías sobre

medicina tradicional que derivan desde sus raíces del conocimiento, adquirido a causa de la experiencia humana (23). Una de estas farmacopeas es la *Japonesa* (JP), que se estableció en 1886 por el Ministerio de Salud, Trabajo y Bienestar, pero no fue hasta 1960, en concordancia con el Artículo 41 de la Ley de Asuntos Farmacéuticos, que la farmacopea nipona se transformó en una norma oficial *que define las especificaciones, criterios y métodos de prueba estándar necesarios para asegurar adecuadamente la calidad de los medicamentos alopáticos, al igual que de algunas hierbas medicinales presentes en esta farmacopea, para asegurar su eficacia y seguridad* (30).

Según lo estipulado por el Ministerio de Salud, Trabajo y Bienestar las revisiones de la JP se presentarán por lo menos cada diez años, sin embargo, desde la novena edición de la JP, las revisiones se han hecho cada cinco años. Además de las revisiones, se ha promulgado un suplemento dos veces cada cinco años desde la duodécima edición, así como revisiones parciales que se han hecho necesarias para tener en cuenta los recientes avances de la ciencia y lograr la armonización internacional. *Las actualizaciones de la JP se han basado principalmente en cinco principios básicos* 1) *La inclusión de todos los medicamentos que son importantes desde el punto de vista de la atención sanitaria y el tratamiento médico;* 2) *Realización de mejoras cualitativas mediante la introducción de los últimos avances científicos y la tecnología;* 3) *La promoción de la internacionalización;* 4) *La pronta revisión parcial;* y 5) *Garantía de la transparencia en relación con la revisión, y la difusión de la JP al público* (31).

India sobresale por tener seis sistemas reconocidos de medicina: ayurveda, siddha, unani y yoga, naturopatía y homeopatía. Aunque la homeopatía llegó a la India en el siglo XVIII, encontrándose hoy completamente asimilada en la cultura de la India, se ha enriquecido como cualquier otro sistema tradicional, por lo tanto, se considera como parte de los Sistemas de Medicina (32).

La Medicina Ayurvédica se divide en tres clases, a saber aquella a base de hierbas, minerales y animales. Entre estos, la formulación a base de hierbas ha adquirido gran importancia y una gran atención mundial (33). Lo anterior se debe sobre todo porque la India es reconocida por ser uno de los centros de mega biodiversidad, con cerca de 45.000 especies de plantas. Esta riqueza de la flora ha contribuido a su condición de reserva de hierbas a lo largo de la historia de la humanidad. *En la India, se han registrado cerca de 15.000 plantas medicinales, y en la comunidad se utilizan entre 7.000 a 7.500 plantas para curar diferentes enfermedades* (33). Ayurveda tiene alrededor de 700 tipos de plantas que figuran en sus sistemas medicinales, sin embargo el problema se encuentra en el proceso de fabricación, lo que causa que la reproducibilidad clínica sea difícil de lograr, ya que los componentes de las materias primas, las hierbas crudas, pueden variar a causa de diferentes factores como la ubicación geográfica, las condiciones climáticas, los riesgos ambientales, métodos de cosecha y los protocolos

de recogida, entre otros, por lo que no es fácil de estandarizar el producto final para obtener una calidad reproducible, afectando directamente su eficacia y seguridad.

Como una forma de reducir estos problemas y asegurar la calidad, se desarrolló, por parte del Ministerio de Salud y Bienestar del Gobierno de la India, la *Farmacopea Ayurvédica de la India* (1989) (API), que incluye monografías de fármacos derivados de plantas, animales, minerales y fórmulas ayurvédicas (152 compuestos). Las monografías de esta farmacopea contienen los nombres populares de las hierbas, descripción macro y microscópica, límites de materias extrañas, cenizas totales e insolubles, material extraíble en diferentes solventes, metales pesados, compuestos químicos, uso terapéutico y dosis (34). Además estas monografías incluyen los respectivos *códigos de barras de ADN y la metabólica cuantitativa*, técnicas que se han vuelto cada vez más importante para la determinación de la potencia, pureza, consistencia y seguridad de los fármacos de la API y otros sistemas de medicina tradicional en todo el mundo (6). Aparte de API, en la India la *Farmacopea Siddha de la India*, la *Farmacopea Homeopática de la India* y la *Farmacopea Unani de la India* también conforman un conjunto de estándares disponibles para la regulación de hierbas medicinales de este país. En conjunto a las distintas farmacopeas vigentes en India, existe una obra no farmacopeica realizada por el Consejo Indio de Investigación Médica (ICMR) y que se denomina *Estándares de calidad para plantas medicinales de la India* (35).

Otro compendio oficial es la *Farmacopea de la India* (2007) que contiene especificaciones farmacopeicas con monografías para algunas plantas medicinales, la mayoría utilizadas comúnmente como agentes terapéuticos. Al igual que la API contiene especificaciones de calidad y sus respectivos ensayos (36).

La *Farmacopea de la República Popular de China* (FPRC), fue promulgada en 1949 por el Ministerio de Salud de China como respuesta a la necesidad de una norma nacionalista, científica y acorde con la situación de dicho país. La primera edición fue publicada en 1953, abarcando exclusivamente medicina tradicional china (37). La FPRC se renueva una vez cada 5 años desde 1985, incluyendo, respecto a la primera edición, monografías sobre medicamentos alopáticos y formulaciones a base de hierbas (28,37).

La décima edición de la FRPC (2015) comprende los volúmenes I al IV y contiene un total de 5.608 tipos de medicamentos, incluyendo 1.082 revisiones. El volumen I contiene un total de 2.598 tipos de materiales medicinales, el volumen II reúne un total de 2.603 tipos de medicamentos de síntesis, el volumen III comprende un total de 137 productos biológicos y el volumen IV contiene un total de 317 requisitos generales. Esta última edición ha consolidado los apéndices comunes de varios volúmenes de la farmacopea como parte de un proceso de armonización continua (38).

En cuanto a las *Farmacopeas de Sudamérica*, la primera farmacopea nacional de Chile, la *Farmacopea Chilena* (F.CH) fue promulgada en 1882 y estaba constituida por una obra elaborada por el médico don Adolfo Murillo y el farmacéutico don Carlos Middleton, la que en su origen fue desarrollada para participar en un certamen de la Facultad de Medicina y Farmacia de la Universidad de Chile en que obtuvo el primer premio y posteriormente el Gobierno de la época la estableció como Código Oficial de Medicamentos. Esta obra rigió hasta 1905 y se caracterizaba por incorporar un gran número de sustancias vegetales, con un total de 100 monografías. Fue en este año cuando surgió la segunda *Farmacopea* de los autores Dr. Federico Puga Borne y el farmacéutico don Juan Bautista Miranda. Este texto contaba con 391 páginas escritas en castellano, con monografías y preparaciones ordenadas en orden alfabético entre las que destacaban el antídoto del arsénico, agua de las carmelitas y productos químicos puros como teobromina (39).

En 1938 se designó una comisión para que redactara una tercera farmacopea, la edición le correspondió a la Asociación Chilena de Química y Farmacia y se aprobó en 1940. Este libro fue editado por última vez en 1941. Los medicamentos aquí incluidos debían demostrar su utilidad terapéutica y estar suficientemente difundidos en el país. Fue así como se constituyó con 724 páginas, mayoritariamente con productos de síntesis química, incluyendo solamente 52 especies vegetales (40).

Entre 2007-2011 surge el proyecto *Farmacopea Chilena*, y que tuvo por finalidad crear la *Institución Farmacopea Chilena*, como una entidad que aporte a la elaboración de normas y especificaciones de los productos farmacéuticos que se elaboran en Chile, y de contribuir a regular y potenciar este segmento del mercado. El proyecto nace con el objetivo de mejorar y actualizar la versión oficial de la F.CH, y su contenido se orientó especialmente a materias primas de origen vegetal de uso tradicional en el país (41).

Hasta la independencia de Brasil el código oficial vigente era la *Farmacopea General de los Estados* y los campos de Portugal (42). En 1882 aparece la primera mención legal sobre la farmacopea que regiría en Brasil, esta fue la *Farmacopea Francesa*, a pesar de las notables diferencias entre ambos países y que no satisfacía sus necesidades, se debió utilizar hasta que se desarrollara una farmacopea brasileña. La primera *Farmacopea Brasileña* (Ph. Br) se editó en 1929 y ya para las siguientes ediciones se contaba con un comité de revisión de las monografías contenidas en la primera edición y que continuaría en la segunda edición, cuando se sometió a una revisión completa con el fin de mantenerla vigente con respecto a los procedimientos de prueba, ensayo y otros requisitos para poder así responder a las demandas de la tecnología moderna. Después de un cuidadoso estudio se eliminó de la segunda edición un gran número de drogas y diversas preparaciones galénicas de poco empleo, teniendo en cuenta la obsolescencia de la acción terapéutica de muchos fármacos y medicamentos, así como el completo desuso de

otros. Se decidió excluir gran número de monografías y se incluyeron otras de medicamentos modernos, tales como antibióticos, hormonas, vitaminas y barbitúricos (42).

La *Farmacopea Argentina* (1893) tiene como objetivo principal promover la salud pública, estableciendo las especificaciones necesarias para definir la calidad física, química o biológica de sustancias medicinales y excipientes destinados para uso humano. Este texto es de uso obligatorio para todas las farmacias, droguerías, empresas elaboradoras e importadoras y establecimientos comercializadores y/o distribuidores de drogas. Con el propósito de no esperar el largo tiempo que siempre demandó una nueva edición, utiliza suplementos para actualizar aspectos parciales de la *Farmacopea* (43).

En el plano regional, Brasil en conjunto con Argentina, Paraguay, Venezuela y Uruguay desarrollan la *Farmacopea Mercosur*, proyecto que promueve la salud pública, estableciendo las especificaciones necesarias para definir la calidad física, química y biológica de sustancias medicinales y excipientes destinados al uso humano (2,44). Otra iniciativa a nivel regional es la llevada a cabo por el *Programa Iberoamericano de Ciencia y Tecnología para el Desarrollo* (CYTED), que a pesar que no tiene como objetivo la elaboración de una farmacopea, ha puesto en marcha un proyecto internacional (CYTED X.9) para la elaboración de monografías de calidad, seguridad y eficacia de drogas vegetales iberoamericanas (25). CYTED fue creado en 1984 mediante un Acuerdo Marco Interinstitucional firmado por 21 países de lengua hispano-portuguesa (Argentina, Bolivia, Brasil, Chile, Colombia, Costa Rica, Cuba, Ecuador, El Salvador, España, Guatemala, Honduras, México, Nicaragua, Panamá, Paraguay, Perú, Portugal, República Dominicana, Uruguay y Venezuela) (45).

A nivel mundial, el rápido avance de la tecnología y la creciente complejidad de los principios activos determinaron la necesidad de revisar frecuentemente las farmacopeas. Para facilitar estas revisiones y la introducción de nuevas monografías y los métodos de análisis necesarios, las comisiones a cargo de desarrollar las farmacopeas adoptaron una nueva forma de presentación que consistió en dos partes: *parte I con las generalidades y los métodos generales de análisis y parte II con las monografías de las materias primas y especialidades farmacéuticas*. Se establece además que en caso de cualquier omisión, se podía utilizar la Ph. Int, la Ph. Eur y otros códigos farmacéuticos en sus últimas ediciones (42).

En la actualidad el 74% de los países no poseen su propia farmacopea, de estos un 56% utiliza la Ph.Eur o la USP y un 30% no utiliza una farmacopea (36). Según datos de la OMS existen por lo menos 38 farmacopeas nacionales, dos regionales (Europa y África) y una internacional (Ph. Int.) (23). Como se mencionó con anterioridad algunos países han decidido suspender su propia farmacopea nacional, ejemplo de ello Suecia y Finlandia que solo utilizan la Ph. Eur. En otros países como Suiza, la farmacopea nacional coexiste con la Ph.

Eur, mientras que el Reino Unido ha decidido integrar plenamente los textos de la Ph. Eur en la BP. Algunas farmacopeas como la japonesa y la china presentan altos porcentajes de medicina tradicional y otras como la *DAB*, la *Ph. Br* y la *FEUM* poseen un amplio enfoque homeopático (23).

1.2. Monografía farmacopeica

Dentro del proceso que conlleva el desarrollo de principios activos y excipientes, destacan aquellas etapas enfocadas en demostrar seguridad y eficacia, es en este aspecto en que las farmacopeas han centrado sus esfuerzos, el que se traduce en sus monografías (46).

Una monografía es la unidad funcional de una farmacopea en formato escrito y, constituye un instrumento validado y clave que presenta especificaciones mínimas de calidad, seguridad y eficacia, elaborada con espíritu crítico y comprende métodos analíticos, especificaciones de calidad, indicaciones aceptadas y riesgos conocidos, otorgándole así un grado farmacopeico. Estas especificaciones de calidad son un conjunto de pruebas que confirman la identidad y la pureza del producto, determinan la potencia o cantidad de la sustancia activa y, cuando es necesario, las características de rendimiento (23). Las monografías facilitan la elaboración de la documentación de registro de medicamentos de origen vegetal, cumplimiento de los parámetros de calidad, seguridad y eficacia, constituyen elementos de información rigurosa y fiable para el profesional de la salud al compilar con espíritu crítico la información científica sobre química, farmacología, toxicología y clínica de las drogas y derivados, para elaborar sus monografías (25). Esto fundamenta su radical importancia, ya que otorgan a los científicos, gobiernos, fabricantes y otros, un estándar público para juzgar la calidad. Sin una monografía, la uniformidad, consistencia y calidad de las materias primas y los productos no se puede asegurar o al menos mantener y garantizar la salud pública (17).

Con frecuencia el proceso de desarrollo de una monografía comienza con los fabricantes, que presentan un proyecto de monografía de interés o a través de un análisis que demuestra alguna necesidad y que constituye el punto de partida para la norma pública oficial. El personal científico toma este proyecto de monografía, revisa los datos, lleva a cabo pruebas de laboratorio, y luego prepara una propuesta de monografía que se envía a un grupo de científicos expertos para que dictaminen los méritos relativos de la propuesta. En el caso de la USP una monografía aprobada por el Consejo de Europa se publica en el Pharmacopeial Forum (PF) para recibir comentarios de los actores relevantes (18).

El esquema general de las monografías es el siguiente: 1. Título y definiciones, 2. Producción. 3. Características, 4. Identificación macro y microscópica, perfil cromatográfico, 5. Ensayos físicoquímicos, tales como elementos extraños, pérdida por secado, cenizas totales, materia extraíble, posibles adulteraciones, constantes

físicas, otros, 6. Valoración, 7. Conservación, 8. Etiquetado, 9. Otras determinaciones como: metales pesados, pesticidas, contaminación microbiana y aflatoxinas (22) (**Figura 2**).

En el título de la monografía va el nombre del principio activo, en el caso de los medicamentos alopáticos; y el nombre de la planta medicinal y la parte que se utiliza, en el caso de las drogas de origen vegetal. Los títulos aparecen en español o bien, en francés o inglés, según las versiones correspondientes y en la *RFE*, la *Ph. Br* y la *FH* bajo el título figura un subtítulo en latín o el nombre científico, como es el caso de las materias primas vegetales (47).

-
- 1. Definición**
 - 2. Producción**
 - 3. Características**
 - 4. Identificación**
 - Macrocópica, microscópica
 - Perfil cromatográfica
 - Otros
 - 5. Ensayos generales**
 - Elementos extraños
 - Cenizas totales
 - Constantes fisicoquímicas
 - Materia extraíble
 - Pérdida por secado
 - 6. Valoración**
 - Métodos cromatográficos cuantitativos
 - Métodos espectroscópicos cuantitativos
 - Otros
 - 7. Posibles contaminantes**
 - Pesticidas
 - Aflotoxinas
 - Metales pesados
 - Contaminantes microbianos
 - 8. Conservación y etiquetado**

Figura 2. Esquema de una monografía. Fuente: elaboración propia.

La definición constituye una descripción oficial de la sustancia, preparación u otro objeto de la monografía. En el caso de drogas vegetales, la definición describe, por ejemplo, si se trata de una droga entera o pulverizada. La producción se refiere a aspectos particulares del método de fabricación pero no de forma exhaustiva. Contiene instrucciones de carácter obligatorio para los fabricantes y se puede referir por ejemplo a las materias primas, a los procedimientos de fabricación, su validación y su control. En el apartado de las características se incluyen algunas cualidades del principio activo o droga vegetal, por ejemplo su solubilidad. Aunque esta parte de la monografía no es obligatoria (48).

En la sección de identificación se incluyen ensayos que tienen como objetivo confirmar, con un grado de seguridad aceptable, que el producto se ajusta a la descripción dada en la etiqueta. Muchas veces existen dos identificaciones para una misma droga, siendo la primera para ser utilizada bajo cualquier circunstancia y la segunda para la

identificación siempre que se pueda demostrar, que la sustancia o la preparación proceden de un lote que esté certificado para el cumplimiento de los requisitos de la monografía. En esta sección destacan los ensayos botánicos macroscópicos, microscópicos, espectroscópicos (infrarrojo y ultravioleta-visible) y la cromatografía en capa fina (TLC). Con estas pruebas se obtienen patrones de identificación, que se pueden utilizar para detectar marcadores negativos o compuestos adulterantes, que se pueden caracterizar y registrar (49). En especial para drogas de origen vegetal, se incluyen datos de cenizas insolubles en ácido, cenizas totales, materias solubles, contenido de agua y aceites esenciales (48).

La valoración, es un apartado muy importante dentro de la monografía farmacopeica, más aún, para las materias primas herbarias, pues están compuestas por una gran cantidad de metabolitos que se encuentran formando matrices complejas, lo que dificulta la elección de los componentes a valorar. Dentro de los compuestos que conforman esta matriz, se encuentran aquellos que son determinantes de la actividad biológica de la droga vegetal o sus principios activos, aunque éstos son desconocidos para un gran número de drogas de origen vegetal. En otros casos se conocen marcadores activos que contribuyen a la actividad biológica, pero se desconoce si son los únicos responsables de esta. En las drogas que no tienen principios definidos, ni marcadores activos, se utilizan marcadores analíticos para generar especificaciones de calidad. Se usan aquellos compuestos que se encuentran en mayor o menor cantidad en la droga vegetal. Por último, existen otros constituyentes de la matriz de las drogas de origen vegetal que no son analizados en la sección de valoración como toxinas, alérgenos, sustancias inertes como azúcares o sales inorgánicas y sustancias no solubles como celulosa y lignina. Además, en esta sección se describe el método analítico utilizado, generalmente de tipo espectroscópicos y cromatográficos y la forma en que se calculan los resultados (50). Los ensayos de valoración en conjunto con los anteriores son cruciales, ya que entregan una información de sustancial relevancia tanto para conocer la calidad de la materia prima como para identificarla (49).

Finalmente en la monografía, se encuentra la sección de conservación de la droga vegetal, ahí se exponen las condiciones que permiten mantener la estabilidad del producto, el etiquetado, que describe aquellas condiciones necesarias para mostrar la conformidad y por último, se encuentran otros tipos de ensayos, como por ejemplo, determinación de impurezas tales como aflatoxinas, metales pesados y materias extrañas (12). Cabe destacar que a pesar de que una monografía se considera la unidad funcional de la farmacopea, no son el único componente de la misma, sino que también contiene otras secciones como métodos generales, especificaciones de reactivos, procedimientos de elaboración de soluciones (reactivo y valorada) y descripción de equipos (4).

1.3. Evolución de los contenidos

En los comienzos de la humanidad la medicina basada

en plantas era la base para satisfacer las necesidades de salud y enfermedad (51). Sin embargo, en los papiros descubiertos en Egipto, se observó que las secreciones y partes de animales fueron importantes elementos de la farmacopea, en conjunto con las plantas. Esto se mantuvo sobre todo en la época de las primeras civilizaciones (8).

Hasta el siglo XV la mayoría de los agentes medicinales fueron a base de plantas, minerales y animales, utilizados en formas farmacéuticas como jarabes, extractos y aceites. Fue entonces cuando aparecieron los principios de Paracelso, considerados como los progenitores de la medicina moderna. A pesar de la reacción que se generó al incluir los principios de Paracelso, al considerar que estas sustancias no eran adecuadas, sino más bien eran venenos que atentaban contra la vida, en la *Farmacopea de Londres* se incluyó sales, extractos y metales de Paracelso (24).

A finales del siglo XVIII y principios del siglo XIX los médicos europeos habían olvidado completamente la tradición herbaria, a diferencia de países asiáticos como China e India (52). Sin embargo, fue en ese momento que comenzó el estudio de la composición química de las plantas, pero poniendo foco en el principio activo y no en la planta completa. Con este enfoque los investigadores consideraron que la planta entera no es necesaria como preparación, sino más bien como una fuente para aislar el compuesto activo. Estas entidades químicas individuales se utilizaron para ser candidatas para drogas modernas, ejemplo de esto es el cambio en la USP desde su primera edición que incluía aproximadamente 150 hierbas de una lista de 300 drogas (50%) y ahora son 50 de 1100, casi un 4% (36). *Así fue como los productos naturales derivados de plantas disminuyeron* por el advenimiento de la síntesis guiada por la actividad de la estructura orgánica, la química combinatoria y el diseño computacional de fármacos (in silico) (33,53)

Las farmacopeas comenzaron a remover las monografías y métodos obsoletos, por ejemplo preparaciones que contenían hasta 30 compuestos diferentes (8), y mantener aquellos que habían sido acreditados por la experiencia y que cubrían las necesidades terapéuticas de la época (7). Fue así como las farmacopeas modernas fueron siendo modeladas con drogas de síntesis de origen químico, todo esto potenciado por un elevado énfasis en la investigación, especialización de la tecnología y aprobación de procesos costosos, lo que causó un desmedro de la representación del área herbolaria en las farmacopeas (36). Además esto se acompañó de la incorporación de nuevas técnicas analíticas, las cuales desempeñan una función determinante en todos los estadios de la vida de un fármaco, es decir, en la investigación, el desarrollo de un nuevo compuesto, el estudio de la forma farmacéutica idónea y en la producción y el control, así como en el conocimiento del estado de conservación del mismo (3).

En el periodo que abarca la primera guerra mundial, *los medicamentos biológicos como vacunas, antibióticos y agentes inmunológicos comenzaron a ser elementos de*

estudio y se incorporaron sus monografías en las farmacopeas (7). Posteriormente, también se comenzaron a adicionar diferentes radiofármacos y antiretrovirales (29).

En 1989, con el nombramiento de Jerome Halperin como Director Ejecutivo de la USP se marcó el inicio del proceso de *armonización de las farmacopeas*, con la creación del Grupo de Discusión de la Farmacopea (PDG). La globalización del mercado farmacéutico motivó esta iniciativa (22), que ocurrió tanto prospectiva como retrospectivamente (18), lo que causó que las farmacopeas participantes de estos grupos comenzaran a adaptar tanto metodologías como monografías, así se generó un proceso de mejora, adaptación de nuevos contenidos y actualización constante de estos textos (23).

Las farmacopeas comenzaron a incluir monografías de impurezas, metodologías para detectarlas y límites de tolerabilidad (29), debido a la aparición de diferentes metodologías de fabricación para lograr un mismo producto, pero con un menor gasto de recursos, pudiendo afectar la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos (23), a causa de la generación de diferentes impurezas derivadas de estos procesos.

En las últimas dos décadas ha resurgido con gran fuerza a nivel mundial la utilización de plantas medicinales, favorecido esto por las diferentes investigaciones que generaron conocimiento científico sobre el uso fundamentado de distintas drogas vegetales (51,54). Según lo reportado por la OMS se estima que el 80% de la población mundial utiliza medicina tradicional. Por lo mismo las farmacopeas han enfocado su esfuerzo en desarrollar monografías tanto a plantas con reconocido efecto terapéutico como sobre plantas endémicas de su geografía y extranjeras, un ejemplo de esto es la Ph. Eur que se encuentra elaborando modernas monografías de calidad para compuestos utilizados en la medicina tradicional China (55). Esto no ha sido una tarea fácil y un importante desafío, ya que existe una alta variabilidad en los constituyentes tanto de la droga vegetal en estado crudo como procesada debido a factores ambientales y genéticos (51), lo que dificulta su estandarización y regulación, lo cual limita el desarrollo, producción y comercialización de estos productos (25). A raíz de esto han establecido métodos para la identificación de código de barras de ADN, métodos para evaluar pigmentos y determinación de toxinas fúngicas, métodos por detección de espectrometría de masas, cromatografía líquida de alta resolución acoplado inductivamente a espectroscopía de masas, entre otros (38)

Algunas farmacopeas sobre hierbas son la *American Herbal Pharmacopea* (AHP), *British Herbal Pharmacopea* (BHP), y la ya nombrada *Farmacopea Ayurvédica de la India* (API). En la AHP se desarrollan, desde 1994, monografías cualitativas y terapéuticas sobre ingredientes botánicos, incluyendo muchas hierbas ayurvédicas, chinas y occidentales utilizadas con más frecuencia en los Estados Unidos. Estas monografías representan el cuerpo más completo de información sobre medicamentos a base de hierbas (35,56). Mientras que las monografías de la BHP

proporcionan normas de calidad de 169 materias primas a base de hierbas (35). En Latinoamérica destaca la próxima edición de la F.CH, texto que tiene un énfasis en monografías de plantas medicinales (nuevas y actualizadas), de uso tradicional en Chile (41). Finalmente en este ámbito también destacan las monografías de calidad sobre plantas medicinales de CYTED, del European Scientific Cooperative for Phytotherapy (ESCP) y de la OMS, que a pesar de no conformar una farmacopea propiamente tal, contribuyen a la armonización del control de calidad y de la utilización de los medicamentos a base de plantas (25).

Hoy en día, las monografías abarcan varios tipos de sustancias tales como principios activos, excipientes, productos a base de hierbas, productos biológicos (vacunas y hemoderivados), biotecnológicos, radiofármacos, suplementos y preparaciones homeopáticas, en conjunto con procedimientos de control de calidad de materias primas y excipientes, de fabricación de productos biológicos, monografías generales para vacunas humanas y monografías generales para productos basados en anticuerpos monoclonales (38), todo esto gracias a la armonización, avances tecnológicos continuos, y la unión entre tradición y actualización (23).

1.4. Proyecciones

De los 132 medicamentos (incluyendo péptidos, anticuerpos y ácidos nucleicos) aprobados por la FDA desde 2008 a 2012, aproximadamente el 30% se originó a partir de fuentes naturales biológicas, lo que demuestra que *el aporte de los productos de origen natural para el reciente desarrollo de medicamentos sigue siendo robusto y puede que aun esté siendo ignorado* (57).

El surgimiento del desarrollo de *medicamentos biológicos* ha sido un enfoque de larga data en la industria farmacéutica sobre todo por la oportunidad de generar fármacos selectivos contra dianas complejas como proteasas, transferasas, receptores, oncogenes, entre otros. Dentro de éstos se incluyen anticuerpos monoclonales, factores de crecimiento, citoquinas, antagonistas/agonistas para receptores, hormonas y proteínas para bloquear la función de una variedad de agentes infecciosos (58). El desarrollo de este tipo de fármacos sigue en aumento sobre todo gracias al progreso de la industria biotecnológica y, a que las herramientas de la genómica han permitido elucidar funciones celulares y su relación con la fisiopatología de las enfermedades. Es probable que las proteínas terapéuticas se seguirán desarrollando a un ritmo creciente, y no cabe duda que en un futuro sean una parte importante de las farmacopeas. *Ejemplo de esto son esbozos de una clasificación, según el blanco terapéutico, de 186 principios activos tales como receptores, enzimas, canales iónicos y transportadores* (59).

2. CONCLUSIONES

Farmacopea, recetario, antidotario, oficina, concordia, etc., han permitido a lo largo de los siglos a muchos farmacéuticos elaborar medicamentos. A pesar que estos textos nacieron como textos que establecían normas y

especificaciones de referencia locales, estas se tuvieron que modificar y evolucionar en cuanto a sus contenidos, actualizando e incorporando tanto metodologías como monografías, por ejemplo de productos biotecnológicos, radiofármacos y productos a base de plantas medicinales. Esto se llevó a cabo para responder a las necesidades de la población, en cuanto a seguridad, eficacia y calidad de los medicamentos. Todo lo anterior se sustentó gracias al progreso tecnológico y al elevado énfasis en la investigación. Además esta modernización, generó la necesidad de armonizar los contenidos entre las distintas farmacopeas, sobre todo por la globalización, caracterizado por el tránsito internacional de materias primas, entre las que destacan plantas medicinales, con distinto origen e idiosincrasia molecular. Por tanto las farmacopeas forman parte de la historia de la ciencia y de la cultura, pues están relacionadas con la vida diaria, son parte esencial de la historia de la humanidad y sin ellas no se podría comprender bien la profesión farmacéutica, pues, si el núcleo de la misma es el medicamento, en dichos libros se reglamenta indirectamente este carácter profesional.

3. REFERENCIAS

1. Gaud R, Yeole P, Yavd A, Gokhale S. A text books of pharmaceutics. 10th ed. Shivaji Nagar: NiraliPrakashan 2008.
2. Prieto JM. La regulación global de los medicamentos herbarios. BLACPMA 2007; 6: 92-101.
3. Organización Mundial de la Salud (OMS). International Meeting World Pharmacopoeias. Disponible en: (www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/resources/InternationalMeetingWorldPharmacopoeias_QAS_13-512Rev1_25032013.pdf).
4. Belz S. Das Arzneibuch, Ein wichtiger Pfeiler der Arzneimittelsicherheit. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 2006; 49: 1205-11.
5. Urdang G. Evolución de las farmacopeas: Repaso con referencias especial a la Pharmacopea Internationalis. OSP 1952; 33: 538-64.
6. Lafont O. A stroll through the collections of pharmacopoeias of the order of pharmacist in Paris. Disponible en: (www.histpharm.org/ISHPWG%20France.pdf).
7. Rodríguez MA, García-Jiménez E, Rodríguez A, Pérez EM. Las farmacopeas españolas publicadas en los últimos 500 años (siglo XI-XXI). Farmacéuticos comunitarios 2012; 4: 176-181.
8. Marriott J, Wilson K, Langley C, Belcher D. Pharmaceutical compounding and dispensing. 2nd ed. London: Pharmaceutical Press 2010.
9. Vallejo JR, Cobos JM. El recetario de la Escuela de Salerno conocido como el "Antidotarium Nicolai". Medicina Naturista 2013; 7(1): 35-41.
10. Villano R. Pharmacopoeias from the Ducky of Naples to Kingdom of the Two Sicilies. Disponible en:

- <http://es.slideshare.net/raimondovillano5/raimondovillano-farmacopee-regno-na-en>.
11. Del Castillo B. De las Farmacopeas de ayer y de hoy. Academia de Farmacia “Reino de Aragón” 2014. Disponible en: [www.academiadefarmaciadearagon.es/docs/Documentos/Documento72 .pdf](http://www.academiadefarmaciadearagon.es/docs/Documentos/Documento72.pdf)).
 12. González A. An account on the history of the Spanish pharmacopoeia. Disponible en : www.histpharm.org/ISHPWG%20Spain.pdf).
 13. Folch G. Las primeras farmacopeas españolas. Disponible en: [www.iris.paho.org/xmllui/bitstream/handle/123456789/11966/v35n6p710 .pdf?sequence=1](http://www.iris.paho.org/xmllui/bitstream/handle/123456789/11966/v35n6p710.pdf?sequence=1)).
 14. Lefont O. Medicines, apothecaries, and society, in latin countries. Disponible en: www.pharmaziegeschichte.at/ichp2009/penarvortraeg_e/plenarvortraege_power_point_pdf/PPP_PL01.pdf).
 15. Ruiz M. Pesas y medidas en las farmacopeas españolas de los siglos XVIII al XXI. *Ars Pharm* 2010; Supl 3: 667-73.
 16. Dunlop D, Denston T. 1958. The history and development of the “British Pharmacopoeia”. *Br Med J* 1958; 12: 1250-2.
 17. The United States Pharmacopoeial Convention. *Farmacopea de los Estados Unidos de América (USP)*. 38th ed. Rockville: The United States Pharmacopoeial Convention 2015.
 18. The United States Pharmacopoeial Convention. *USP’s global impact*. Disponible en: www.usp.org).
 19. Schifer L. Las farmacopeas mexicanas en la construcción de la identidad nacional. *Rev Mex Cienc Farm* 2014; 2: 43-54.
 20. Secretaría de Salud Mexicana. *Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos*. 10th ed. Colonia Tabacalera: Publicaciones e impresiones de calidad, S.A 2013.
 21. *Traditional Medicine in the Islands (TRAMIL)*. *Farmacopea Vegetal del Caribeña*. Disponible en: www.cicy.mx).
 22. Directorate for the Quality of Medicines and Healthcare of the Council of Europe (EDQM). *European Pharmacopoeia (Ph. Eur)*. 6th ed. Strasbourg: Council of Europe 2008.
 23. Organización Mundial de la Salud. *The international Pharmacopoeia*. WHO drug information. 2013; 27: 119- 28.
 24. Council of Europe. *Convention on the elaboration of a European Pharmacopoeia*. Strasbourg, Francia. Disponible en: www.edqm.eu).
 25. Cañigueral S. Las monografías de calidad, seguridad y eficacia en el uso racional de los preparados a base de plantas medicinales. *Revista de fitoterapia* 2006; 6(S1): 25-9.
 26. Cooper E y Yamaguchi N. *Complementary and alternative approaches to biomedicine*. 5th ed. New York: Springer Science+Business Media 2013.
 27. Organización Mundial de la Salud (OMS). *Farmacopea Internacional*. 3th ed. Vol 5. Genève: Organización Mundial de la Salud 2003.
 28. Lazotre PL. *International cooperation, convergence, and harmonization of pharmaceutical regulations*. 1st ed. Oxford: Elsevier 2014.
 29. Organización Mundial de la Salud. *The International Pharmacopoeia*. Disponible en: apps.who.int).
 30. Das E. *History and status of homeopathy around the world*. 1st ed. New Delhi: B. Jain Publishers Ltd 2005.
 31. *Pharmaceutical and Medical Devices Agency. The Japanese Pharmacopoeia*. 16th ed. Tokio: The Ministry of Health Labour and Welfare 2011.
 32. Ravishankar B y Shukla VJ. *Indian systems of medicine: a brief profile*. *Afr J Trad* 2007; 4: 319-37.
 33. Parasuraman S, Thing GS y Dhanaraj SA. *Polyherbal formulation: Concept of ayurveda*. *Phcog Rev* 2014; 8: 73-80.
 34. Chandra L. *Scientific basis for Ayurvedic therapies*. 1st ed. Danvers: CRC PRESS 2004.
 35. Kumar S. *Herbal Pharmacopoeias- as overview of international and Indian representation*. *J Ayu Herb Med* 2015; 1: 59-60.
 36. Mukherjee P. *Evidence-based validation of herbal medicine*. 1st ed. Oxford: Elsevier 2015.
 37. Saxer M. *Manufacturing Tibetan medicine*. 1st ed. USA: British library 2013.
 38. *Chinese Pharmacopoeia Commision. Pharmacopea China*. Disponible en: www.wp.chp.org).
 39. Salvatierra A. *La clasificación y el control de calidad*. 1st ed. Santiago: Jurídica de Chile 1966.
 40. *Asociación Chilena de Química y Farmacia. Farmacopea Chilena*. 3th ed. Santiago: Nacimiento 1941.
 41. *Farmacopea Chilena y la Universidad de Valparaíso. La Farmacopea Chilena*. Disponible en: www.farmacopea.cl).
 42. *Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA). Farmacopea Brasileña*. 4th ed. Rio de Janeiro: Fiocruz 2010.
 43. *Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Farmacopea Argentina*. 7th ed. Buenos Aires: Imprenta de la Nación 2003.
 44. *Facultad de Ciencias Exactas. Importante encuentro de la Farmacopea Mercosur*. Disponible en : www.exactas.unlp.edu.ar).
 45. *Programa Iberoamericano. Ciencia y Tecnología para el Desarrollo (CYTED)*. Disponible en: www.cyted.org).
 46. Misiuk W. *The role of assay methods in characterizing the quality of bulk pharmaceuticals*. *J Pharm Bioall Sci* 2010; 2: 88-92.
 47. *Secretaría de Salud Mexicana. Farmacopea Herbolaria de los Estados Unidos Mexicanos*. 1st ed. Colonia Tabacalera: Publicaciones e impresiones de calidad, S.A 2001.
 48. *Ministerio de Sanidad y Consumo. Real Farmacopea Española*. 3th ed. Madrid: Imprenta nacional del Boletín Oficial del Estado 2005.
 49. Bandoni A. *Evaluación farmacopeica de la calidad de*

- drogas vegetales y productos relacionados. Estado actual en las farmacopeas argentina y brasilera. *Dominguezia* 2011; 27: 35-56.
50. Li S, Han Q, Qiao C, Song J, Lung C, Xu H. Chemical markers for the quality control of herbal medicines: an overview. *Chinese Medicine* 2008; 3: 7-23.
51. Kunle OF, Egharevba HO, Ahmadu PO. Standardization of herbal medicines- A review. *Int J Biodivers Conserv* 2012; 4: 101-12.
52. Shikov AN, Pozharitskaya ON, Makarov VG, Wagner H, Verpoorte R, Heinrich M. Medicinal plants of the Russian Pharmacopoeia; their history and applications. *J Ethnopharmacol* 2014; 154: 481-536.
53. Schmidt B, Ribnicky DM, Poulev A, Logendra S, Cefalu WT, Raskin I. A natural history of botanical therapeutics. *Metabolism* 2008; 57(S): S3-9.
54. De Vos P. European materia médica in historical texts: Longevity of a tradition and implications for future use. *J Ethnopharmacol* 2010; 132: 25-47.
55. Wang M, Franz G. The role of the European Pharmacopoeia (PhEur) in quality control of traditional Chinese herbal medicine in European member states. *WJTCM* 2015; 1: 1-11.
56. Upton R, Graff A, Jolliffe G, Langer R y Williamson E. *Microscopic characterization of botanical medicines*. 1st ed. Boca Raton: CRC Press 2011.
57. Tao L, Zhu F, Qin C, Zhang C, Xu F, Tan C, Jiang Y, Chen Y. Nature's contribution to today's pharmacopoeia. *Nat Biotechnol* 2014; 32: 979-80.
58. Burke PA, Putney SD. Improving protein therapeutics: the evolution of the modern pharmacopoeia. In: Buckle P, Ed. *Recombinant protein drugs*. Berlin: Birkhauser 2001; pp. 151-69.
59. Overington JP, Al-Lazikani B, Hopkins A. How many drugs targets are there? *Nat Rev Drug Discov* 2006; 5: 993-6.

ANEXO

Alcance	Nombre de la Farmacopea
Organización Mundial de la Salud	Farmacopea Internacional
Regional	Europa
Unión Europea	Farmacopea Europea
Nacional	Europa
Alemania	Farmacopea Alemana/Farmacopea homeopática
Croacia	Farmacopea Croata
España	Real Farmacopea Española
Finlandia	Farmacopea Europea
Francia	Farmacopea francesa
Gran Bretaña	Farmacopea Británica
Portugal	Farmacopea Portuguesa
Republica Checa	Farmacopea Checa
Serbia	Farmacopea Yugoslava
Suecia	Farmacopea Europea
Suiza	Farmacopea Helvética
Nacional	Europa del Este
Rusia	Farmacopea del Estado de la Federación Rusa
Ucrania	Farmacopea del Estado de Ucrania
Nacional	Asia
China	Farmacopea de la Republica Popular China
Corea	Farmacopea Coreana
Japón	Farmacopea Japonesa
India	Farmacopea de la India/Farmacopea Ayurvédica
Nacional	América
Estados Unidos	Farmacopea de los Estados Unidos/ Farmacopea Herbolaria Americana
Argentina	Farmacopea Argentina
Brasil	Farmacopea Brasileira/ Farmacopea Homeopática
Chile	Farmacopea Chilena
México	Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos/ Farmacopea Herbolaria/ Farmacopea Homeopática