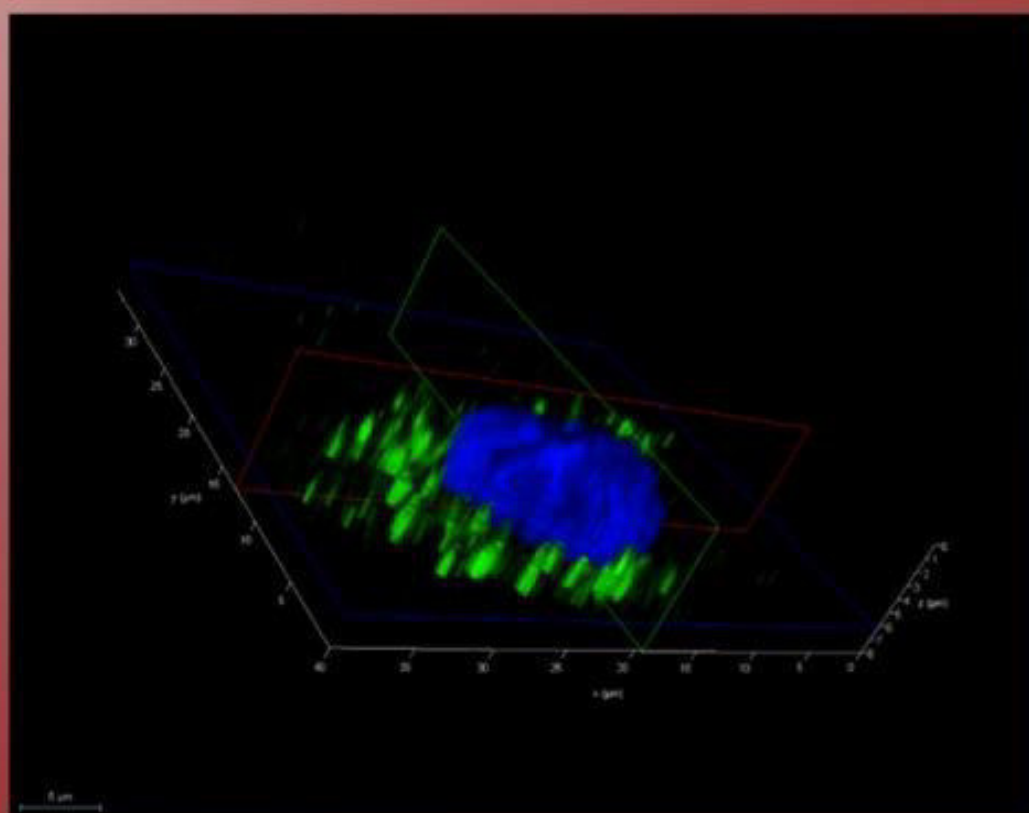


ANALES DE LA REAL ACADEMIA NACIONAL DE FARMACIA

Volumen 85 | Número 2 | Abril-Junio 2019 | Páginas 96-221



www.analesranf.com

ISSN 1697-4271



REAL ACADEMIA
NACIONAL DE
FARMACIA



Instituto
De España



Ministerio de
Educación
Cultura y Deporte

Publicación científica electrónica trimestral

Madrid, Spain



NOTICIAS CIENTÍFICAS: ANÁLISIS

ARMONIZACIÓN CURRICULAR FARMACÉUTICA EN IBEROAMÉRICA. DOCUMENTO DE TRABAJO DE LA CONFERENCIA IBEROAMERICANA DE FACULTADES DE FARMACIA (COIFFA) 99

Antonio Doadrio Villarejo, Iván Torres Marquina, Patricia Parra Cervantes, Carlos Tomás

Quirino-Barreda, Elfego Rolando López García, Benito del Castillo García, Fidel Ortega

Ortiz de Apodaca, Agustín García Asuero

REVISIONES

ALGUNAS CONTRIBUCIONES DE MÉDICOS Y FARMACÉUTICOS AL ANÁLISIS VOLUMÉTRICO CON DETALLES ADICIONALES DE SU VIDA Y OBRAS 123

Julia Martín, Purificación Sáez-Plaza, Agustín García Asuero

LA FARMACIA EN LA SECCIÓN DE QUÍMICAS DE LA REAL ACADEMIA DE CIENCIAS DE FRANCIA (1666-1793) 153

Julia Martín, Purificación Sáez-Plaza, Agustín García Asuero

ARTÍCULOS

INTERACCIONES ENTRE ANTINEOPLÁSICOS ORALES Y ALIMENTOS 167

Molinero Muñoz María, José Manuel Martínez Sesmero, Francisco José Sánchez-Muniz

IDENTIFICACIÓN DE ERRORES DE MEDICACIÓN EN PACIENTES CON ENFERMEDADES CRÓNICAS NO TRANSMISIBLES EN UN HOSPITAL DE TUNGURAHUA, ECUADOR 182

Adriana Carolina Rincón Alarcón

EFFECT OF THE B-AMYLOID PEPTIDE ON MICROGLIA ACTIVATION: ATP RELEASE 189

Aida Menéndez Méndez, Juan Ignacio Díaz Hernández, Felipe Ortega de la O, Rosa

Gómez Villafuertes, Javier Gualix Sanchez

NANOCANNABINOIDES COMO TERAPIA FRENTE A GLIOMA 198

Juan Aparicio Blanco, Ignacio A. Romero, Jean P Benoit, Ana I. Torres Suárez

SESIONES CIENTÍFICAS

MESA REDONDA SOBRE INTERACCIONES FÁRMACO-NUTRIENTES. RANF 14 DE MARZO DE 2019217

Sánchez Muniz Francisco José

INFORMACIÓN ACADÉMICA

INFORMACIÓN ACADÉMICA SEGUNDO TRIMESTRE 2019 219

Antonio R. Martínez Fernández



Pharmaceutical Curriculum Harmonization in Ibero-America. Working document of the Ibero-American Conference of Faculties of Pharmacy (COIFFA) ^a

Title in Spanish: *Armonización Curricular Farmacéutica en Iberoamérica. Documento de trabajo de la Conferencia Iberoamericana de Facultades de Farmacia (COIFFA)* ^{aa}

Antonio Doadrio Villarejo^{1,*}, Iván Torres Marquina², Patricia Parra Cervantes³, Carlos Tomás Quirino-Barreda⁴, Elfego Rolando López García⁵, Benito del Castillo García^{1*}, Fidel Ortega Ortiz de Apodaca¹, Agustín García Asuero^{1,6}

ABSTRACT: The Ibero-American Conference of Faculties of Pharmacy (COIFFA) has been developing a wide-ranging task in the field of pharmaceutical training and education since its foundation as Hispanic-American Conference (COHIFFA) in 1992, at the Universidad de los Andes (Mérida, Venezuela). This work has been materialized into successive statements from the one made in Santiago (Chile) to the most recent one in Xochimilco (Mexico). The degree of progress that the sciences and pharmaceutical practice have experienced in recent decades has been spectacular. This is reflected in documents from national and international organizations and forums. To this is added the facilities that, in the field of international mobility, universities get through their bilateral agreements, as well as with national and international organizations in Latin America and the European Union, through the relevant projects and calls. All this makes advisable the elaboration on the part of COIFFA of a framework document of consensus, where the problematic that the transcendental subject of the harmonization of the pharmacy studies entails be covered. The efforts that COIFFA has been carrying out have resulted in the elaboration of a working document at the Biregional European Union-Latin America Symposium held in June 2018 in Xochimilco (Mexico). Three coordinated working groups were there devoted to: I) the analysis and definition of the graduate profile, as well as the common minimum topics to be included in the “pensum”; II) the analysis of the terms to be used in the denomination of academic programs, university degrees and various related activities; III) the analysis and proposals for cooperation mechanisms and properly ways of University-Government-Company co-financing. The review and updating of some of the topics approached in the aforementioned document have been carried out by COIFFA within the First World Congress of Faculties of Pharmacy (IPAP 18), held in Salamanca (September, 2018). This document is provisional and subject to the elements of improvement that will be gradually introduced in future COIFFA meetings

RESUMEN: La Conferencia Iberoamericana de Facultades de Farmacia (COIFFA) viene desarrollando desde su fundación como Conferencia Hispanoamericana (COHIFFA) en 1992, en la Universidad de los Andes (Mérida, Venezuela) una amplia labor en el ámbito de la formación y educación farmacéutica. Esta labor se ha traducido en declaraciones sucesivas desde la efectuada en Santiago (Chile) hasta la más reciente de Xochimilco (México). El grado de avance que han experimentado las ciencias y la práctica farmacéutica en las últimas décadas ha sido espectacular. Así se refleja en documentos de organismos y foros nacionales e internacionales. A esto se une las facilidades que en el ámbito de la movilidad internacional procuran tanto las Universidades a través de sus convenios bilaterales, como los organismos nacionales e internacionales de América Latina y de la Unión Europea, a través de los proyectos y convocatorias pertinentes. Todo ello hace aconsejable la elaboración por parte de COIFFA de un documento marco de consenso, en donde se recoja la problemática que el trascendental tema de la armonización de los estudios de farmacia conlleva. Los esfuerzos que ha venido realizando COIFFA se han traducido en la elaboración durante el Simposio Biregional Unión Europea-América Latina celebrado en junio de 2018 Xochimilco (México), de un documento de trabajo. Tres mesas de discusión coordinadas han tenido por objeto: I) el análisis y definición de perfil de egreso y de los mínimos curriculares; II) el análisis de los términos utilizados en la denominación de programas académicos títulos universitarios y distintas actividades; y III) el análisis y propuestas de mecanismos de colaboración y cofinanciación interinstitucionales Universidad-Gobierno-Empresa. La revisión y actualización de algunos aspectos contemplados en el citado documento se han llevado a cabo en el seno del First World Congress of Faculties of Pharmacy (IPAP18), celebrado en Salamanca en septiembre de 2018. Este documento es provisional y está sujeto a los elementos de mejora que se irán introduciendo de forma paulatina en las sucesivas reuniones que COIFFA seguirá llevando a cabo.

¹Real Academia Nacional de Farmacia, ²Universidad Privada Antonio Guillermo Urrel, ³Universidad Nacional Autónoma de México, ⁴Universidad Autónoma de Xochimilco-México, ⁵Universidad del Valle de Guatemala, ⁶Academia Iberoamericana de Farmacia

1. PREÁMBULO

Considerando la labor que viene desarrollando la Conferencia Iberoamericana de Facultades de Farmacia (COIFFA) (1), Figura 1, en el ámbito de la formación y educación farmacéutica, desde su fundación como Conferencia Hispanoamericana (COHIFFA) en la Universidad de los Andes en Mérida (Venezuela), Figura 2, las sucesivas declaraciones efectuadas por la misma, desde la de Santiago (Chile) (2), Figura 3, hasta la más reciente de Xochimilco (México) (3), y el grado de avance que han experimentado las ciencias (4-9) y la educación (10-33) y práctica (11, 34-42) farmacéuticas en las últimas décadas, reflejados en documentos de organismos (13, 17, 33, 43-46) y de foros nacionales e internacionales (e.g. Figuras 4 a 7), entre los que podemos destacar la declaración de Vancouver del farmacéutico siete estrellas (47-50) de la Organización Mundial de la Salud, el Plan Básico de Educación Farmacéutica (51) de la Organización Panamericana de la Salud (OPS, Lima, 1998), las auspiciadas por la Federación Internacional Farmacéutica (FIP), e.g. la Declaración de Viena Buenas Prácticas de Educación Farmacéutica (52), o el Libro Blanco de Grado en Farmacia (53-54) de la Conferencia Nacional de Decanos de Facultades de Farmacia de España, y otras más recientes de la Federación Panamericana de Farmacia (FEPAFAR) (45) y de la Conferencia Panamericana de Educación Farmacéutica (CPEF) (55-58), unido a las facilidades que en el ámbito de la movilidad internacional (59-62) procuran tanto las Universidades a través de sus convenios bilaterales, como los organismos nacionales e internacionales de Latinoamérica y de la Unión Europea, a través de los proyectos y convocatorias pertinentes, parece aconsejable la elaboración por parte de COIFFA de un documento marco de consenso, en donde se recoja la problemática que el trascendental tema de la armonización de los estudios de farmacia (63-67) conlleva, esfuerzo que se está llevando a cabo también en otros entornos geográficos (68), además de en Iberoamérica (60, 64-65, y en la Unión Europea (53, 62).

Se trata de un documento provisional, de un primer borrador que irá perfilándose con la introducción de los necesarios elementos de mejora en sucesivas ediciones. Una mayor información en el ámbito educativo concerniente a los países miembros de COIFFA, se irá incorporando en un futuro próximo, conforme las

circunstancias lo vayan permitiendo. Esto es obra de muchos, por lo que COIFFA desea agradecer expresamente a todos aquellos protagonistas directa o indirectamente implicados, en particular a los organizadores de los eventos que han hecho posible los encuentros en la primera fase entre los colegas, que tanta vitalidad le dan a una Organización e Institución de la que nos honramos en formar parte. Un listado de los acrónimos utilizados a lo largo del documento se muestra en el apéndice, previo a la bibliografía.



Figura 1. Anagrama de COIFFA.



Figura 2. Mérida, Los Andes, Venezuela, 29 Sep a 2 Oct 1992: Alfredo Carabot, Ángela de Aguilar, María Pilar Fernández Otero, José Bolufer, Domitila Burgos, Benito del Castillo...

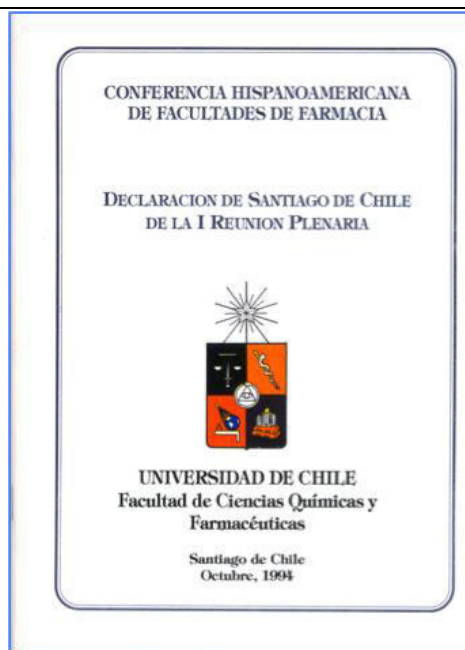


Figura 3. Declaración de Santiago de Chile, Octubre 1994.

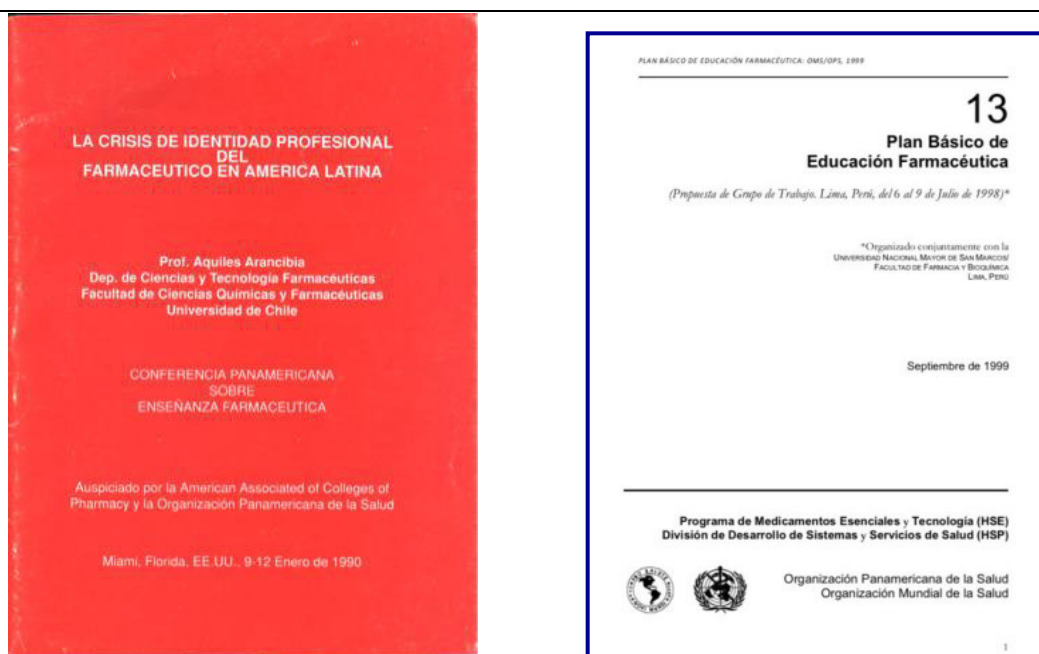


Figura 4 (izquierda). Conferencia Panamericana sobre Enseñanza Farmacéutica de Aquiles Arancibia (Miami, 1990). Figura 5 (derecha). Plan Básico de Educación Farmacéutica (Lima, 1998).



Figura 6 (izquierda). Discurso sobre Política Académica Internacional y Armonización Curricular en Farmacia. Figura 7 (derecha). Discurso sobre Integración Farmacéutica Iberoamericana de Blas Vázquez.

2. ANTECEDENTES: MISIÓN Y OBJETIVOS DE COIFFA

La Conferencia Iberoamericana de Facultades de Farmacia (COIFFA), Asociación Civil¹, es un organismo internacional representado hasta la fecha por los decanos de Facultades de Farmacia iberoamericanas, o asimilados, la cual nace en una reunión de los representantes de Facultades de Farmacia (Tabla 1), en el año de 1992 en la Universidad de los Andes, en Mérida, Venezuela. A lo largo de todo el documento se entiende iberoamericano como perteneciente o relativo (69-71) a Iberoamérica, España y Portugal (Figura 8)

La COIFFA, tiene (72) como **Misión:**

Armonizar y perfeccionar la formación universitaria para el ejercicio profesional farmacéutico en Iberoamérica.

Algunos de sus **objetivos** (72) fundamentales son:

- Realizar de manera permanente y continua, análisis y reflexión crítica sobre los principios, métodos, programas y líneas de desarrollo de la Educación Farmacéutica en países de Iberoamérica, en los niveles de pregrado, posgrado y formación continua.
- Formular propuestas y recomendaciones generales relativas a la formación y ejercicio de la profesión farmacéutica ante los organismos competentes en distintos países.

¹ La COIFFA está clasificada como una Asociación de ámbito internacional, según consta en el acta constitutiva número 7, 323 del 23 de septiembre de 2015 ante la fe del notario público número 245 del Distrito Federal, hoy Ciudad de México.

- Buscar la armonización de los planes de estudio y la formación farmacéutica al servicio de la Sociedad.

En la actualidad, la COIFFA está constituida por 32 universidades de diversos países de Iberoamérica. En el año 2002, la COIFFA llevó a cabo algunas acciones fundamentales para su desarrollo siendo reconocida como par por la Conferencia Panamericana de Educación Farmacéutica² (CPED) (73), y la “American Association of Colleges of Pharmacy” (AACP) (74). La CPDE fue creada en el marco de la III Conferencia de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) celebrada en Buenos Aires (Figura 9) en 1996.

² Denominada en el documento original de fundación Comisión Panamericana de Educación en Farmacia



Figura 8. José Guimaraes Morais (Portugal) y Benito del Castillo (España), en el 2006.



Figura 9. Comisión Permanente de COHIFFA: Carlos Tomás Quirino (México), Alberto Boveris (Argentina), Delfina Egüez de Magariños (Bolivia) y Benito del Castillo (España), Buenos Aires, Argentina, 1996.

3. DEFINICIONES PRELIMINARES

A los fines de los objetivos propuestos, se establecen (72) las siguientes definiciones:

- **Estudiante Permanente.** Contar con la capacidad de aprender a aprender en el contexto científico y tecnológico de cambios permanentes y súbitos.

- **Docente.** Contar con la responsabilidad social de apoyar la tarea formativa al compartir sus conocimientos y experiencias en los diversos campos de su ejercicio profesional.

- **Investigador.** Contar con la habilidad para la investigación, manejo y análisis de los datos, así como con

el uso de la información sistematizada, en respuesta a la toma de decisiones.

- **Innovador.** Contar con la habilidad y el liderazgo para superar fronteras tradicionales, afrontar nuevos retos, y establecer nuevos paradigmas, generando nuevas ideas y soluciones, en pos de la mejora del bienestar general, la salud, el medio ambiente y la calidad de vida.

4. V REUNION PLENARIA DE CAMPECHE AÑO 2002

Además, durante la V Reunión Plenaria, efectuada el mismo año en Campeche (Figura 10), México, se acordaron (72), entre otros temas:

- Nombrar a la Comisión de seguimiento y calendarización referente a la conformación de COIFFA, como Entidad Acreditadora.

- Elaborar la base de datos para Posgrado y Educación Continua, así como efectuar la máxima difusión, entre los miembros de COIFFA, de las convocatorias de cursos de Posgrado y Educación Continua, y de intercambio académico.



Figura 10. Patricia Parra Cervantes (México) y Benito del Castillo (España). Campeche.

5. EL FARMACEUTICO SIETE ESTRELLAS (WHO, VANCOUVER, 1997)

Por su parte, las recomendaciones para la formación farmacéutica establecidas por la COIFFA, constituyen elementos fundamentales para alcanzar las competencias del farmacéutico como profesional científico y sanitario, las que han sido difundidas y aprobadas por otros organismos como parte de las Buenas Prácticas de Educación Farmacéutica, las que se conocen como las cualidades del profesional farmacéutico de siete estrellas auspiciadas (47-50, 65, 72) por el grupo consultivo de Vancouver (Figura 11) de la “Word Health Organization”.

- **Prestador de servicios farmacéuticos en un equipo de Salud.** En su capacidad de interactuar con individuos y grupos de población, otorgando un servicio

de alta calidad e indispensable en todos los campos laborales.

- **Responsable de la toma de decisiones.** Se fundamenta en el uso apropiado, eficaz y coste-efectivo, de distintas fuentes de información; así como en su habilidad para tomar decisiones sobre una terapia con responsabilidad compartida.

- **Comunicador.** Con la confianza en sí mismo sobre sus conocimientos y sus habilidades de comunicación verbal y no verbal, de escuchar y de escribir.

- **Líder.** Asumir el liderazgo en todo lo relacionado con los medicamentos y el cuidado de la Salud, particularmente en situaciones multidisciplinarias, en permanente grado de formación y actualización.

- **Gerente.** Capacidad en el manejo de recursos humanos, materiales y financieros y con la habilidad en el manejo y análisis de las fuentes de información, así como en la generación de información.

Estas cinco cualidades y las de estudiante de por vida (permanente) y educador (docente), antes definidas, conforman las siete estrellas, cualidades ampliadas (76) por la “European Association of Faculties of Pharmacy” (EAFP), a propuesta de Benito del Castillo, “*con otras dos más, que no son menos importantes y más bien tendrían que ser cualidades intrínsecas en cada una de las siete, la del farmacéutico como profesional científico y sanitario, en su actividad profesional cotidiana*” (53, p. 127, 65, 75-76).

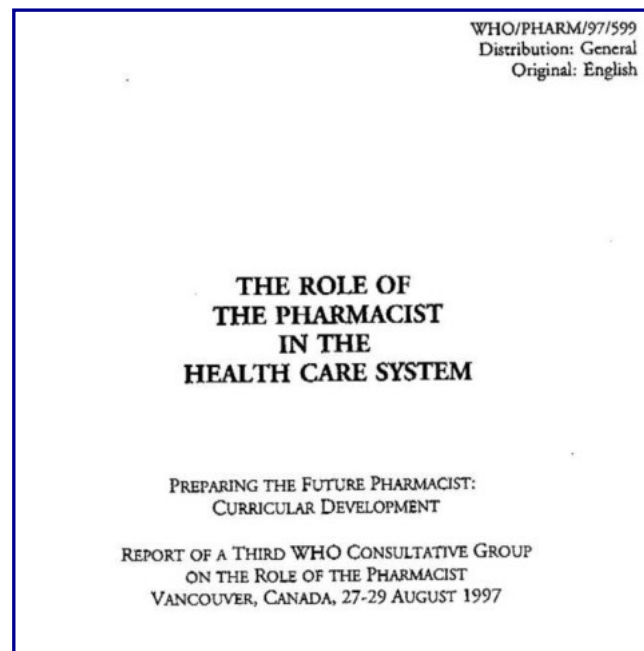


Figura 11. Documento de Vancouver de la Organización Mundial de la Salud (47).

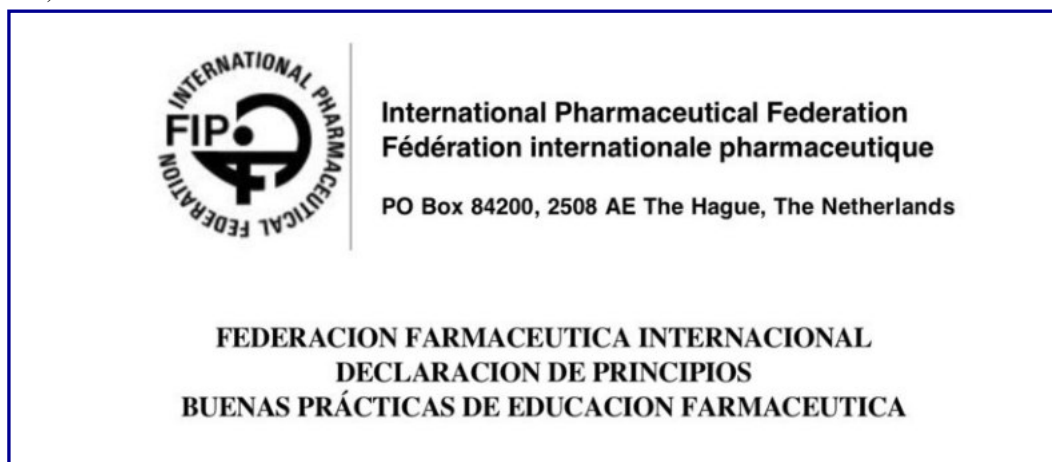


Figura 12. Cabecera de la declaración de la F.I.P. de Viena (52).



Figura 13. Fernando Quevedo Ganoza, guadalupano. Congreso IPAP 18: Innovation in Pharmacy: Advances and Perspectives, Salamanca, Septiembre 2018).

La “*Fédération Internationale Pharmaceutique*” (FIP) en Viena en su declaración estratégica (Figura 12) sobre “Buenas Prácticas de Educación Farmacéutica (52) adopta la Declaración de Vancouver, al igual que lo hizo la Organización Panamericana para la Salud (OPS), previamente, y en concreto el Grupo de Trabajo de Lima, 1998 (51), que lidera Fernando Quevedo (Figura 13), y que más adelante añade la décima (77): innovador.

De esta manera, previo al simposio efectuado en junio de 2018 en ciudad de México, la COIFFA ha venido realizando esfuerzos y ha consensuado los siguientes acuerdos en materia de armonización curricular.

6. DEFINICIONES ADICIONALES (72)

Armonización Curricular Farmacéutica. Es el establecimiento de recomendaciones comunes entre países, basadas en principios científicos que propicien la formación de un farmacéutico capaz de brindar un servicio eficiente en beneficio de la población.

Perfil farmacéutico. Conjunto de competencias que posee el profesional farmacéutico, cuya misión fundamental es la dirección y responsabilidad en lo que se refiere a la formulación, la elaboración y el control de medicamentos, la información y dispensación, integrado con las demás áreas de la salud, además de su necesaria participación en la protección de la salud y medioambiente y la mejora de la calidad de vida. Así, el objetivo fundamental del profesional farmacéutico debe ser salvaguardar el derecho de la persona en el contexto socio cultural y ambiental para la que se le otorgue calidad, seguridad, eficacia y dispensación informada y responsable de los medicamentos.

Armonización curricular. Es el establecimiento de recomendaciones generales sobre educación farmacéutica, que garanticen que el ejercicio profesional se desarrolla conforme a su perfil profesional y dentro del marco de las normativas de cada país y de las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Competencias Profesionales. Se reconocen (54, 56-57, 78) como los conocimientos, procedimientos y actitudes relacionados con:

- a. Los medicamentos y las sustancias utilizadas para la fabricación de medicamentos, entendidos éstos en el concepto tradicional como así también aquellos que forman parte de las terapias alternativas y complementarias validadas científicamente.
- b. La tecnología farmacéutica y de control físico, químico, biológico y microbiológico de los medicamentos.
- c. Los efectos y metabolismo de los medicamentos y sustancias tóxicas.
- d. La evaluación de los datos científicos relativos a los medicamentos, para proporcionar información adecuada.
- e. Las condiciones legales y de otro tipo relacionadas con el ejercicio de las actividades farmacéuticas.
- f. La salud pública y la educación sanitaria, así como los análisis relacionados con la salud necesarios en materia de ejercicio de las actividades farmacéuticas -
- g) El seguimiento farmacoterapéutico, la farmacovigilancia y la farmacoeconomía.

7. ÁREAS DEL CONOCIMIENTO PARA LA FORMACIÓN FARMACÉUTICA: REUNIONES DE SANTIAGO DE COMPOSTELA Y LA HABANA

Se reconocen como áreas del conocimiento para la formación científica y sanitaria del profesional farmacéutico, al conjunto de materias (51, 54, 72, 78-80) que se agrupan desde un punto de vista científico, con la siguiente recomendación de carga curricular:

Área	Porcentaje
a) Ciencias Básicas	20
b) Ciencias Biomédicas	25
c) Ciencias Farmacéuticas	20
d) Ciencias Sociales y Humanidades	10
e) Práctica Farmacéutica	25

Las mencionadas áreas han sido difundidas y aprobadas por otros organismos (50, 51) y propuestas por primera vez por el (entonces) “Comité Consultivo para la Formación de los Farmacéuticos de la Comunidad Europea” en 1995, según se recoge en el Libro Blanco (Figura 14) de Grado en Farmacia (10, pp 21-22).

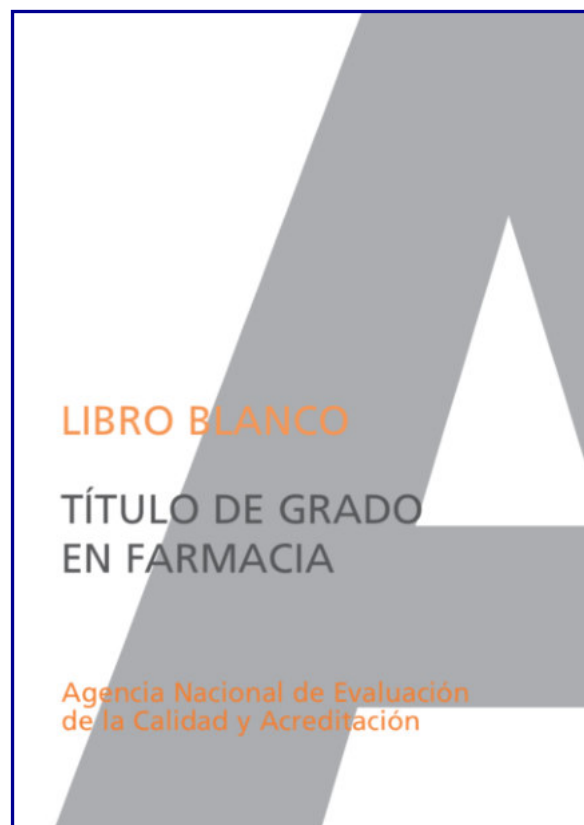


Figura 14. Libro Blanco de Grado en Farmacia (ANECA) (53)

Es importante señalar que COIFFA, en respeto a la autonomía de cada país y de cada universidad, así como al empleo de los idiomas español y portugués, utilizados en la región, acepta el uso de denominaciones distintas respecto a la agrupación de las ciencias, por lo que se considera necesario trabajar en la elaboración de un glosario de términos que permita el entendimiento mutuo

de las posibles equivalencias.

Así, se reconocen las siguientes disciplinas o materias para cada área:

Ciencias Básicas. Análisis instrumental, análisis químico, biología general y celular, fisicoquímica, física, matemáticas, química general, química orgánica y química analítica.

Ciencias Biomédicas. Anatomía, bioestadística, biología molecular, bioquímica, farmacología, fisiología, fisiopatología, inmunología, microbiología y parasitología y toxicología.

Ciencias Farmacéuticas. Análisis y control de calidad de fármacos y medicamentos, farmacognosia, química terapéutica, (farmacéutica) y tecnología farmacéutica, farmacología, semiología, biogénica y farmacocinética.

Ciencias Sociales y Humanidades. Administración farmacéutica, bioética, deontología, ética, farmacoconomía, historia de la farmacia y socioeconomía y legislación.

Práctica Farmacéutica. Involucra la elaboración, administración, distribución y dispensación de medicamentos, prevención de enfermedades y promoción de la Salud, interpretación de datos clínicos, farmacoterapia, documentación oficial, evaluación de la literatura científica, e información de fármacos y medicamentos, psicología y sociología farmacéutica.

8. XIX REUNION DE COIFFA EN QUITO (ECUADOR) Y SIMPOSIO BIREGIONAL UNION EUROPEA-AMERICA LATINA (UE-LAC) EN XOCHIMILCO (MEXICO)

Por lo anterior, en la XIX reunión de la COIFFA efectuada en Quito, Ecuador, se inició la revisión y actualización de estos mínimos curriculares. Es así que, en junio del 2018, en la Universidad Autónoma Metropolitana, unidad Xochimilco, se desarrolló el SIMPOSIO BI-REGIONAL UNION EUROPEA-AMERICA LATINA Y EL CARIBE (UE-LAC) SOBRE ARMONIZACIÓN CURRICULAR EN FARMACIA. Dicho simposio fue convocado por las siguientes instituciones y gremios: Universidad Autónoma Metropolitana-Xochimilco^[SEP] (UAM-Xoch)^[SEP], Conferencia Iberoamericana de Facultades de Farmacia (COIFFA), European Association of Faculties of Pharmacy^[SEP] (EAFP)^[SEP], Real Academia Nacional de Farmacia de España^[SEP] (RANF), Conferencia Española de Decanos de Facultades de Farmacia (CEDFF)^[SEP], Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos de México (CNQFBM) y la “Pharmacy Education in Europe” (PHARMINE), para dar cumplimiento a los siguientes objetivos:

Objetivo general:

Analizar la situación de la formación y del ejercicio profesional del farmacéutico en la Unión Europea (UE), y en América Latina y el Caribe (LAC), para proponer y difundir Mínimos Curriculares que favorezcan la armonización curricular, la movilidad estudiantil, el ejercicio profesional y la colaboración científica y

tecnológica bi-regional, en base a los planteamientos de organismos nacionales e internacionales.

Objetivos específicos:

1. Analizar el contexto actual y futuro del ejercicio profesional farmacéutico en la UE-LAC, así como los últimos planteamientos sobre armonización curricular de organismos internacionales.

2. Proponer tras la necesaria reflexión contenidos curriculares mínimos en los estudios de Farmacia, así como las prácticas de enseñanza-aprendizaje vigentes y emergentes en la UE-LAC, que favorezcan los mecanismos institucionales de establecimiento de equivalencias, homologación de títulos y el ejercicio de los profesionales en ciencias farmacéuticas a nivel internacional.

3. Identificar líneas de investigación, pertinentes y relevantes para el fortalecimiento de los programas de Maestría y Doctorado en Ciencias Farmacéuticas en la UE-LAC, y con ello contribuir al incremento de recursos humanos altamente especializados, así como al desarrollo de la ciencia y la tecnología en ambas regiones.

El simposio incluyó el trabajo en mesas de discusión, talleres de análisis situacional y redacción de Acuerdos, con la finalidad de elaborar un documento que incluya propuestas para la UE y LAC, referente a los mínimos curriculares y un perfil profesional farmacéutico armonizado, así como un sistema de reconocimiento o de equivalencias mediante años de formación o número de créditos, entre programas y denominaciones de títulos.

9. MESA DE DISCUSIÓN COORDINADA I.

En esta mesa se lleva a cabo el análisis y definición del perfil de egreso y de los mínimos curriculares que proporcionan la formación universitaria del profesional farmacéutico en la EU y LAC.

El desarrollo del trabajo en las mesas incluyó la comprensión de algunos términos, que siguen, tratados en reuniones previas de la COIFFA: armonización, competencias, equivalencia de estudios, reconocimiento, homologación, transferencia de créditos, y acreditación. Se adoptan para uso las definiciones propugnadas por ANUIES (81-82), en su glosario de términos vinculados con la cooperación académica. La acreditación es el proceso para garantizar la calidad de una institución o de un programa educativo. Es la evaluación respecto de estándares y criterios de calidad establecidos previamente por una agencia u organismo acreditador. La acreditación –o certificación– reconoce la calidad de los programas o de la institución acreditada.

MODALIDAD DE TRABAJO

Para cumplir cada uno de los objetivos enunciados en las mesas de trabajo se desarrollaron actividades colegiadas, obteniéndose los siguientes resultados y productos, a partir de las aportaciones de los asistentes al mencionado simposio.

Para iniciar con el proceso de armonización y establecer los mínimos curriculares fue necesario definir el

perfil de egreso, que será reconocido como producto del consenso de las regiones, quedando como sigue:

Perfil de egreso

Profesional de la salud, experto en medicamentos, que posee competencias científicas, tecnológicas y humanísticas que velan por el mantenimiento de la salud pública mediante su participación activa en la promoción de la salud y prevención de la enfermedad en un contexto socio cultural ambiental.

Capacitado para la investigación, desarrollo, producción, distribución, comercialización, regulación, control, dispensación y utilización del medicamento y otros insumos para la salud de los seres vivos. Será capaz de integrarse a equipos multidisciplinarios y interdisciplinarios para liderar procesos de cambio.

Posteriormente se discutió el tema de los créditos curriculares, por hora de docencia y de práctica.

Créditos

16 horas docencia = 1 crédito

1 crédito = 1 hora / semana

Cursos de 15 a 18 semanas

Práctica 6 a 12 meses de práctica

Currículo de 5 años

Áreas de conocimiento para la educación farmacéutica

Se agrupan como hemos visto previamente en Ciencias Básicas, Ciencias Biomédicas, Ciencias Farmacéuticas, Ciencias Sociales y Humanidades, y Práctica Farmacéutica. A estas se añaden:

Optativas. Aquellas asignaturas o actividades que se consideran complemento de la formación curricular y necesarias para el ejercicio profesional.

Libre elección o electivas. Son las asignaturas que no son del campo de las ciencias farmacéuticas y que el estudiante elije cursar para complementar sus actividades profesionales.

Con objeto de facilitar el encaje de la optatividad y libre elección curricular se modifica ligeramente la recomendación previa formulada sobre la carga curricular según se sigue

Área	Porcentaje
<i>Ciencias Básicas</i>	20 % +/- 5 %
<i>Ciencias Biomédicas</i>	25 +/- 5 %
<i>Ciencias Farmacéuticas</i>	20 +/- 5 %
<i>Ciencias Sociales y Humanidades</i>	10 +/- 5 %
<i>Práctica Farmacéutica</i>	25 +/- 5 %
<i>Optativas</i>	5 %
<i>Libre elección</i>	5 %

Asimismo, se discutieron y debatieron las áreas de desempeño profesional, por país, universidad y facultad obteniendo el siguiente consenso.

Áreas de desempeño profesional:

Farmacia comunitaria
Farmacia hospitalaria
Docencia
Investigación
Industria farmacéutica
Asuntos regulatorios
Desarrollo farmacéutico
Farmacia veterinaria
Gestión de calidad
Cuidado farmacéutico en paciente ambulatorio
Práctica farmacéutica en los cuidados paliativos
Gerencia o Administración Farmacéutica
Biotecnología farmacéutica

Otras áreas de incidencia profesional

Además de las reseñadas, cabe destacar que en algunos países existen otras áreas de incidencia profesional, tal como se muestra a continuación:

Laboratorio de análisis clínicos
Cosmética
Alimentación
Toxicología
Ecofarmacovigilancia
Biotecnología
Química legal/ toxicología/ forense
Mercadeo farmacéutico

Farmacología
Productos Naturales, Fitoterapia y terapias complementarias y alternativas validadas científicamente
Farmacogenómica
Medicina personalizada
Modelado molecular
Telemedicina
Terapias génicas
Terapias biológicas
Agrofarmacia
Sanidad medioambiental
Práctica farmacéutica en situaciones de desastre
Logística Farmacéutica
Esterilización
Vacunación

En posteriores reuniones de COIFFA, las funciones del farmacéutico en los campos profesionales anteriormente descritos serán el tema central y prioritario de trabajo.

10. MESA DE DISCUSIÓN COORDINADA II.

En esta mesa se lleva a cabo el análisis de los términos utilizados en la denominación de programas académicos, títulos universitarios y distintas actividades que se realizan como parte de la formación universitaria de los farmacéuticos en EU y LAC, para establecer acuerdos sobre armonización o equivalencias.

Para lo anterior, la mesa de trabajo diseñó un instrumento que incluye elementos que se considerarán para la posterior creación de un cuadro comparativo de la terminología con la finalidad de homologar los términos empleados por los países adscritos a COIFFA.

ARMONIZACIÓN DE TERMINOLOGÍA FARMACÉUTICA

México, 28 de junio de 2018

Universidad: _____

País: _____

Esta encuesta permitirá, unificar y armonizar la terminología académica y profesional en los diferentes países y regiones que conforman la COIFFA.

Muy atentamente solicitamos su valiosa colaboración, respondiendo las preguntas que se plantean a continuación (responder según término que aplique, según su institución o país).

1. ¿Qué significado tiene en su universidad y país, los siguientes términos:

- a. Graduado
- b. Licenciado
- c. Egresado
- d. Diplomado
- e. Pregrado (o Grado según corresponda a la denominación en cada país)
- f. Postgrado
- g. Acreditado (Personal)
- h. Acreditación (Institucional)
- i. Certificado (Personal)
- j. Certificación (Institucional)
- k. Prácticas profesionales
- l. Practicas tuteladas/Estancias
- m. Estancias profesionales
- n. Pasantías profesionales

2. ¿Qué requisitos debe reunir para ser llamado pasante/practicante?

3. ¿Existe remuneración económica o responsabilidad durante estos períodos de formación mencionados en el apartado 4?

4. ¿Qué es un?

- a) Técnico en farmacia
- b) Auxiliar de farmacia
- c) Técnico de laboratorio
- d) Técnico laboratorista
- e) Laboratorio

5. ¿Cuáles son las opciones y los requisitos para la titulación según corresponda?

6. ¿Qué es crédito o unidad de medida de las actividades académicas?

COMENTARIOS/SUGERENCIAS:

11. MESA DE DISCUSIÓN COORDINADA III

Análisis y propuestas de mecanismos de colaboración y co-financiación interinstitucionales universidad-gobierno-

empresa, que favorezcan el fortalecimiento o la generación, del posgrado en Farmacia en las instituciones de cada país de la EU-LAC.

En esta mesa de discusión se trabajó con una serie de preguntas que permitieron reunir información de las dos regiones, por lo cual se tiene un panorama de cada situación en torno al tema planteado en la mesa de

discusión.

El producto obtenido fue clasificado en los siguientes temas: situación actual y recursos, directrices y estrategias, y acciones de corto, mediano y largo plazo.

I. ¿EN DÓNDE ESTAMOS? / ¿CON QUÉ SE CUENTA?

1. Financiamiento público

1.1 México

- **Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT)**

Sistema Nacional de Investigadores (SNI)

- ✓ Programa Nacional de Posgrados de Calidad (PNPC)
- ✓ Fondos y Apoyos a Proyectos de Investigación
- ✓ Becas (Alumnos de Posgrado)
- ✓ Becas Mixtas (Alumnos de Posgrado con estancia en el Extranjero)
- ✓ Becas Postdoctorado

- ✓ Cátedra Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT)

- **Programa para el Desarrollo Profesional Docente de Educación Superior (PRODEP-SEP)**

- ✓ Reconocimiento Programa para el Desarrollo Profesional Docente para el tipo Superior (PRODEP).
- ✓ Apoyos a Nuevos Profesores de Tiempo Completo (PTC) (Para Proyectos de Investigación)
- ✓ Apoyo al Fortalecimiento de Cuerpos Académicos

- **Comisión Intersintitucional para la Formación de Recursos Humanos para la Salud (CIFRHS) – Secretaría de Educación Pública (SEP) – Secretaría de Salud Pública (SSP)**

- ✓ Becas para estudiantes de Servicio Social

1.2 España

- Ministerio de Economía y Competitividad (MINECO)
- Unión Europea, Financiamiento para Diversos Proyectos HORIZON 2020; European Research Council (ERC)
- Programa de Comunidades Autónomas
- Planes Propios de las Universidades
- Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) (Investigación en Salud)
- Programa de Especialidades Sanitarias (Recursos Humanos, Formación de Especialistas (Farmacéuticos Internos Residentes, FIR) de Farmacia Hospitalaria)

2. Financiamiento privado

2.1. México

- ✓ **Industria**

- ✓ Servicios de la Universidad a Diferentes Industrias
- ✓ Cámara Nacional de la Industria Farmacéutica (CANIFARMA) (Programa de Apoyo a Estímulos Fiscales)

- **Fundaciones**

- ✗ Banco Santander – UNIVERSIA

2.2 España

- Apoyo para la Formación de STARTUP (Incubadora de Empresas / Empresa Emergente).
- Contratos por Servicios a Industrias.
- Programas Público-Privados
- Fundaciones
- Asociaciones de Departamentos, Docentes o Cátedra

3. Colaboraciones entre Instituciones de Educación Superior

3.1 México

- Convenios Interinstitucionales
- Vinculación entre Cuerpos Académicos
- Vinculación entre Profesores

3.2 España

- Programas Interuniversitarios

- Programas con el Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), Institutos y Centros Mixtos de Investigación

II ¿QUÉ QUEREMOS? /¿A DÓNDE VAMOS?

Situación actual: existe una vinculación parcial que debe ser eficiente, para lo que se requiere:

1. Vinculación efectiva Academia-Gobierno-Empresa

- 1.1. Vinculación Academia-Sector Salud
- 1.2. Vinculación Academia-Industria
- 1.3. Creación de apoyos para formación de STARTUPS (empresas emergentes)

2. Posgrados

- 2.1. Crear y fortalecer la movilidad nacional e internacional inter-universitaria entre Instituciones de Educación Superior.

III. ¿CÓMO? / ¿QUIÉN PUEDE APOYARNOS? /¿ALIADOS?

1. Vinculación efectiva

1.1. **a)** Creación de grupos de investigación nacionales e internacionales en farmacia, **b)** crear grupos o centros de investigación multidisciplinarios **c)** cada IES debe favorecer interacciones entre grupos de investigación o cuerpos académicos de otras IES para usar la infraestructura y contactos de uno u otro, logrando que se cubran las necesidades de cada proyecto de investigación por medio de la generación de un catálogo de universidades (proyectos, líneas de investigación, etc).

1.2. **a)** Creación y/o fortalecimiento de oficinas / departamentos / coordinaciones de vinculación que permita difundir las tecnologías (campo de aplicación, nivel de desarrollo, etc.) con las que se cuenta y pueden comercializarse, licenciarse, etc. **b)** Favorecer canales de información entre académicos y responsables de las áreas de vinculación logrando un acompañamiento efectivo durante el proceso, **c)** Participar en eventos de innovación tecnológica que permitan contar con ejemplos (historias de éxito) que demuestren la conveniencia del desarrollo de vinculaciones efectivas entre la academia y el sector privado que permitan el desarrollo de nuevos productos y servicios.

1.3. Fortalecer la participación multidisciplinaria (ciencias sociales y humanidades, económico-administrativas, ciencias básicas, ciencias farmacéuticas y ciencias biomédicas) para la creación de empresas universitarias.

2. Posgrados

2.1. **a)** Gestionar el apoyo de organizaciones profesionales nacionales e internacionales para la difusión, la vinculación de la investigación farmacéutica y para la movilidad de académicos-investigadores y estudiantes, **b)** Crear y fortalecer líneas de investigación clínica, farmacocinética clínica, farmacotecnia, farmacoepidemiología, atención farmacéutica, toxicología, farmacoeconomía, farmacogenética y farmacogenómica, **c)** Incorporar asignaturas / seminarios tanto en pregrado como posgrado sobre emprendimiento, incubadoras de negocio y propiedad intelectual, **d)** Proponer a Ministerios/Secretarías de Estado programas que apoyen la creación de empleos para alumnos de posgrado.

A. ACCIONES INMEDIATAS

A.1. Creación de la Red de Farmacia (CONACYT).

A.2. Organizar Foros de Discusión encaminados al acercamiento Empresa- Universidad- Gobierno (Primer Semestre de 2019).

- Formación de un grupo organizador.
- Organización de un programa (definición de necesidades y campos de oportunidad).

A.3. Creación de un Catálogo de Universidades (Segundo Semestre 2019- Primer Semestre de 2020).

- Descripción de líneas de investigación.
- Convenios con otras instituciones (públicas y privadas).
- Infraestructuras con la que cuenta la institución.
- Planes y programas de estudio de posgrado.

B. ACCIONES A LARGO PLAZO

B.1. Homologar Planes y Programas de Estudios de Posgrado.

B.2. Poner en marcha las acciones de las propuestas de los Foros de Discusión.

B.3. Difundir el Catálogo de Universidades.

Al finalizar el Simposio Bi-Regional UE-LAC sobre Armonización Curricular en Farmacia, Figura 15, se emitió por unanimidad la Declaración de Xochimilco (3), de fecha, Ciudad de México, 29 de junio de 2018, se

publicará en los tres idiomas oficiales de COIFFA, español, portugués e inglés.



Figura 15. Participantes en el Simposium Bi-regional Unión Europea-América Latina y El Caribe, celebrado en la Universidad Autónoma Metropolitana de Xochimilco (México), Junio de 2018

12. DECLARACION DE XOCHIMILCO (29 de Junio de 2018)



CONFERENCIA IBEROAMERICANA DE FACULTADES DE FARMACIA- COIFFA –DECLARACIÓN DE XOCHIMILCO

Ciudad de México, 29 de junio de 2018

La Farmacia como un campo del ejercicio profesional del ámbito de la salud, exige una sólida formación científica y alto nivel de habilitación sustentado en valores y compromiso social; lo cual ha sido promovido por más de medio siglo por diversos organismos nacionales e internacionales teniendo como principal referente las directrices emanadas de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Es así que la diversidad, complejidad y transversalidad de las áreas científicas y humanísticas son necesarias para la formación del Farmacéutico (F) que, no obstante las singularidades que pueda adoptar su denominación en cada país o región, este profesional habrá de contribuir al acceso, calidad, disponibilidad y uso racional de los medicamentos, así como de otros productos y servicios necesarios para garantizar la salud, la alimentación y el cuidado del ambiente para el bienestar de las personas y otros seres vivos.

Por lo expuesto, se torna indispensable que, desde las instituciones de educación superior en alianza con el gobierno, los sectores productivos y de servicios, así como con los organismos profesionales y la sociedad en general; se garantice que la referida formación se realice en el ámbito universitario, así como en el extrauniversitario, que en una convergencia de Mínimos Curriculares con una práctica pre-profesional que identifica y articula la formación farmacéutica (F) con propósitos en común, habrán de contribuir al fortalecimiento de esta profesión y a la necesaria sinergia entre creación científica (vía I+D+I), docencia, extensión y Responsabilidad social.

Con relación a la formación farmacéutica de posgrado, COIFFA identifica como una necesidad urgente que, para el fortalecimiento de este nivel de habilitación, las IES establezcan redes de colaboración con académicos e investigadores y profesionales, así como con los representantes del sector de gobierno, industria y de la salud pública y privada; con lo cual se pueden fortalecer las líneas de investigación vigentes y emergentes, así como los programas actuales o generar nuevos; de tal forma que responda a las necesidades del mercado de trabajo y al desarrollo científico – tecnológico en los países de

La CONFERENCIA IBEROAMERICANA DE FACULTADES DE FARMACIA (COIFFA), reunida en la Universidad Autónoma Metropolitana-Xochimilco en el Simposio Bi-Regional Unión Europea-Latino América y el Caribe sobre Armonización Curricular en Farmacia, ratifica y mantiene el paradigma de un mínimo de 5 años de formación universitaria de la Farmacia, que incluya las prácticas tuteladas por la Universidad; existiendo el acuerdo de continuar impulsando lo anterior, así como la educación continua y la formación de posgrado, mediante un compromiso permanente de colaboración interinstitucional a través de redes nacionales e internacionales entre en los países que conforman la Unión Europea, América Latina y el Caribe.

13. PARTICIPANTES EN EL SIMPOSIO BI-REGIONAL.

En el Simposio Bi-Regional, participaron los siguientes profesionales:

Nombre	Institución y cargo
MFC. Patricia Elisa Molina Prior	Secretaria de Salud de Veracruz . Jefe de Farmacia Hospitalaria. México
Dr. Jaime Córdoba Espinoza	Farmacia industrial de la Universidad de Costa Rica (UCR). Costa Rica.
M.S. Lidiette Fonseca González	Facultad de Farmacia Universidad de Costa Rica (UCR). Decana. Costa Rica.
Dra. Marcela Longhi	Facultad de Ciencias Químicas. Universidad Nacional de Córdoba. Argentina
Dra. Wanda T. Maldonado	Escuela de Farmacia, Recinto de Ciencias Médicas, Universidad de Puerto Rico. Puerto Rico
Dra. María Álvarez de Sotomayor	Decana Facultad de Farmacia. Universidad de Sevilla. España
Dr. Fidel Ortega Ortiz de Apodaca	Facultad de Farmacia Universidad de Alcalá. España
QFB Carlos Adolfo Edmundo Salzillo Meyer	Presidente Consejo Mexicano de Certificación de Profesionales de las Ciencias Químico Farmacéuticas (COMECEF) y asesor especializado en Industria Farmacéutica. México.
Dra. Rosa Salgado Brito	Universidad Simón Bolívar Dirección de Facultad de Ciencia y Tecnología. Coordinación de Químico Farmacéutico Biólogo (QFB). México.
M.en C.F. Eduardo Soei Sarmiento Sánchez	Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" del Instituto de Seguridad Social de los Trabajadores del Estado. México.
Dra. Laura Martino Roaro	Maestro de Tiempo-Completo-Investigador Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia Universidad La Salle México Facultad de Ciencias Químicas. México.
M en C. Maricela López Orozco	Profesora Investigadora de Tiempo Completo. Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, Instituto de Ciencias de la Salud, Área Académica de Farmacia. México.
M en C. Ana María Téllez López	Profesora Investigadora de Tiempo Completo. Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, Instituto de Ciencias de la Salud, Área Académica de Farmacia. México.
Dra. Teresa Corona Ortega	Profesor Titular Definitivo FES-Zaragoza, Universidad Nacional Autónoma de México. México.
MC Teresa Márquez Cabrera	Profesora Investigadora de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla. México.
Lic. Katia Eunice Leyton Barrientos	Profesora y Administradora Académica Universidad de El Salvador. El Salvador.
QFB Rodolfo Cruz Rodríguez	Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán de la Universidad Autónoma de México. México.
QFB Helgi Jung Cook	Facultad de Química. Universidad Autónoma de México. México.
QFB Ana Soledad Bravo Heredia	Profesora Investigadora. Universidad Autónoma Metropolitana. Unidad Xochimilco. México

QFB Juan Esteban Barranco Florido	Docente Investigador. Universidad Autónoma Metropolitana. Unidad Xochimilco. México
QFB Abraham Heriberto Soto Cid	Docente Investigador Universidad Veracruzana. Fac. de QFB Xalapa. México.
QFB Alma E. Ibarra Cazares	Profesor investigadora. Universidad Autónoma Metropolitana. Unidad Xochimilco. México
Dra. Laura Estela Castrillón Rivera	Profesor investigadora. Universidad Autónoma Metropolitana. Unidad Xochimilco. México
Dr. Martín Gómez Hernández	Profesor investigador. Universidad Autónoma Metropolitana. Unidad Xochimilco. México.
Dra. Julia Pérez Ramos	Profesor investigador. Universidad Autónoma Metropolitana. Unidad Xochimilco. México.
Dr. José Locia Espinoza	Profesor de tiempo completo. Universidad Veracruzana. México
Dra. Patricia Parra Cervantes	Profesor investigador. TC Facultad de Estudios Superiores FES-Zaragoza. Universidad Nacional Autónoma de México
Dr. Iván André Torres Marquina	Vicerrector Académico Universidad Privada Antonio Guillermo Urrel. Perú
Dr. Benito del Castillo Garcia	Vicepresidente Real Academia Nacional de Farmacia. España.
Dra. Fela Viso Gurovich	Consultora en FH y FC. México
QFB Miguel Ángel Trejo Rodríguez	Coordinador de la Licenciatura en Farmacia Facultad de Estudios Superiores (FES) Cuautitlán. Universidad Autónoma. Metropolitana. Unidad Xochimilco. México.
M en C María Luisa de Lourdes Pérez González	Profesor investigadora. Universidad Autónoma Metropolitana. Unidad Xochimilco. México
Dra. Verónica Barón Flores	Prof-Inv. titular. Universidad Autónoma Metropolitana. Unidad Xochimilco. México
Dra. María Guadalupe Maldonado	Directora Académica. Facultad de Ciencias Químico Biológicas. Universidad de Campeche. México
Dra. Mirna Uc Encalada	Universidad de Campeche. México
Dr. Ramón Soto Vázquez	Profesor Titular Definitivo de Tiempo Completo. FES-Zaragoza. Universidad Nacional Autónoma de México
Dr. Carlos Tomas Quirino Barreda	Profesor del Departamento de Sistemas Biológicos. Universidad autónoma Metropolitana. México
Dr. Elfego Rolando López García	Director Departamento de Química Farmacéutica. Universidad del Valle de Guatemala

Este documento se perfila en el seno del “First World Congress of Faculties of Pharmacy”, Salamanca, Spain, 24th-28th September, 2018, IPAP 2018, “Innovation in Pharmacy: Advances and Perspectives, en el que COIFFA participa y celebra sus correspondientes sesiones y reuniones de trabajo (Figura 16 y 17).



Figura 16. Carlos Tomas Quirino Barreda (izquierda, Secretario Administrativo de COIFFA), Iván Torres Marquina (centro, Presidente de COIFFA) y Benito del Castillo (derecha, Vicepresidente de la Real Academia Nacional de Farmacia).



Figura 17. Participantes de la reunión de COIFFA celebrada en Salamanca, en el marco del IPAP 18 (Septiembre, 2018).



Figura 18. Benito del Castillo (España), Lavive Rebaje (Colombia), Lidiette Fonseca y Jaime Córdoba (Costa Rica). Reunión de COIFFA en Medellín (2012).



Figura 19. Conferencia de Benito del Castillo en la Facultad de Farmacia de Sevilla.



Figura 20. Cabecera del trabajo sobre armonización curricular publicado en *Ars Pharmaceutica* (65) por Tomás Quirino y Benito del Castillo.

COLOFÓN

Desde su creación, primero como Hispanoamericana y después como Iberoamericana, COIFFA, se ha venido

reuniendo de manera regular, e.g. Medellín (Figura 18) en 2012. El interés de COIFFA por fomentar las relaciones en el ámbito académico ha sido patente (Figura 19). Esto conlleva en último término (Figura 20) al avance en el

tema de la armonización curricular. También se ha fomentado desde COIFFA el estudio de la historia de la farmacia en los países iberoamericanos, habiéndose llevado a cabo estudios en Bolivia (83-83), Guatemala (85), Figura 21, o México.



Figura 21. Elfego Rolando López García (Guatemala).

La reunión Bi-regional surge de una iniciativa que engloba en primer término a una serie de Instituciones: COIFFA, Universidad Autónoma Metropolitana de Xochimilco, Coord. Tomás Quirino (Jefe del Área de Tecnología Farmacéutica. Departamento de Sistemas Biológicos. Laboratorio de Farmacia Molecular y Liberación Controlada. Unidad Interdisciplinaria de Docencia, Investigación y Servicio, IDIUS), Conferencia Nacional de Decanos de Facultades de Farmacia representada por María Álvarez de Sotomayor (Sevilla), y la Real Academia Nacional de Farmacia, RANF, representada por Fidel Ortega Ortiz de Apodaca (Figura 22) y Benito del Castillo (Vicepresidente). Las autoridades de la Universidad Autónoma Nacional de Xochimilco, con su Rector al frente Dr. Eduardo Abel Peñalosa Castro, así como la Jefa del Departamento de Carlos Tomás Quirino-Barreda, se han volcado con esta iniciativa haciendo posible la celebración del evento.

En el capítulo de agradecimientos figuran también el Colegio nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos de México, apoyo gestionado por Patricia Parra Cervantes. Destacar asimismo los avales académicos de la “European Association of Faculties of Pharmacy”, gestionados por Benito del Castillo a través de la Presidenta Lilian Assopardi. A esto se suman intervenciones y aportaciones vía WEB, de PHARMINE (Antonio Sánchez Pozo), Geraldo Alécio y Patricia Acuña. Conviene resaltar por su importancia tanto cualitativa como cuantitativa la iniciativa adoptada por el Excmo. Sr. Presidente de la Real

Academia Nacional de Farmacia, Antonio Doadrio Villarejo (Figura 23), para la firma de un Convenio de Colaboración con COIFFA (Figura 24), que pronto dará sus buenos frutos.



Figura 22. Fidel Ortega Ortiz de Apodaca (España).

Este documento es provisional e irá sufriendo las modificaciones que se requieran conforme las futuras reuniones y congresos de COIFFA vayan teniendo lugar. COIFFA desea dar las gracias a todos los miembros que han hecho posible que este documento de partida salga adelante, en especial a los Dres./Dras. José Augusto Guimarães, Wanda Maldonado, Lidiette Fonseca, Camila Contreras, Geraldo Alecio, María Luján, Rubén Manzo, María Eugenia Olivera, Marcela Longhi y Ana Isabel Suárez Torres. *Se hace camino al andar.*



Figura 23. Antonio Doadrio Villarejo (España) (Excmo. Sr. Presidente de la RANF).

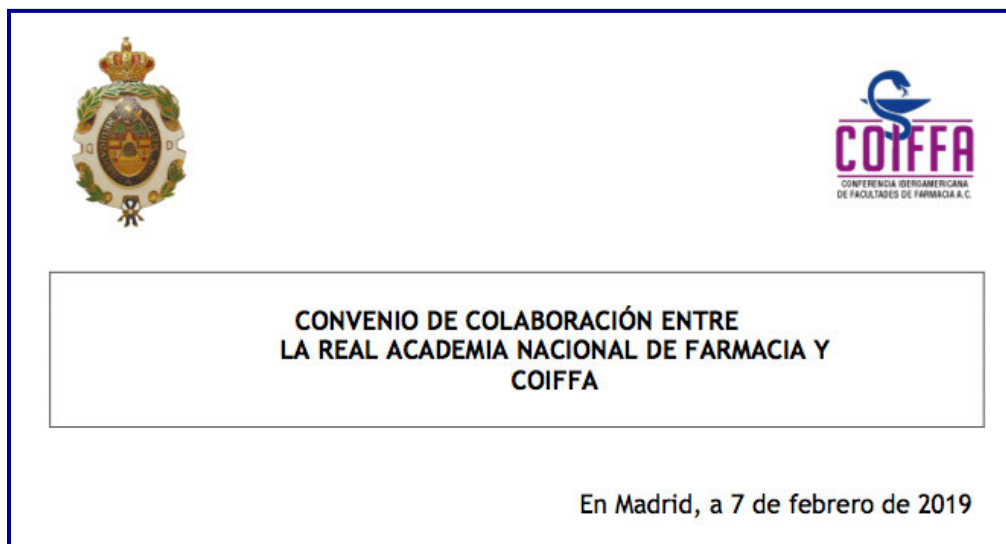


Figura 24. Cabecera del Convenio de Colaboración entre la Real Academia Nacional de Farmacia y COIFFA.

14. LISTADO DE ACRÓNIMOS

Acrónimo	ORGANISMO / INSTITUCIÓN
AACP	American Association of Colleges of Pharmacy (EEUU). Asociación Americana de Escuelas (Facultades) de Farmacia.
CANIFARMA	Cámara Nacional de la Industria Farmacéutica (México)
CEDFF	Conferencia Española de Decanos de Facultades de Farmacia
CIFRHS	Comisión Interinstitucional para la formación de recursos humanos para la salud
CNQFBM	Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos de México
COIFFA	Conferencia Iberoamericana de Facultades de Farmacia
CONACyT/CONACYT	Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (México)
CSIC	Consejo Superior de Investigaciones Científicas (España)
EAFP	European Association of Faculties of Pharmacy
ERC	European Research Council
FIP	Fédération Internationale Pharmaceutique (francés). Pharmaceutical International Federation (inglés). Federación Farmacéutica Internacional (español)
FIR	Farmacéuticos Internos Residentes (España)
Horizon-2020	The European Union Framework Programme for Research & Innovation Performance. Programa de financiación e innovación de la Unión Europea
IES	Institución de Enseñanza Superior
ISCIII	Instituto de Salud Carlos III
MINECO	Ministerio de Economía y Competitividad (España)
OMS	Organización Mundial de la Salud; World Health Organization (WHO)
OPS	Organización Panamericana para la Salud
PHARMINE	Pharmacy Education in Europe
PNPC	Programa Nacional de Posgrados de Calidad (México)
PROPER	Programa para el Desarrollo Profesional Docente para el tipo Superior (México)
PTC	Profesor a tiempo completo (México)
RANF	Real Academia Nacional de Farmacia (Madrid)
SEP	Secretaría de Educación Pública (México)
SNI	Sistema Nacional de Investigadores (México)
SSA	Secretaría de Salud Pública (México)
STARTUP	Incubadora de Empresa/ Empresa emergente

UE-LAC	Unión Europea-América Latina y El Caribe
UNESCO	United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization. Organización de las Naciones Unidas para la Educación, la Ciencia y la Cultura
UNIVERSIA	Red Universitaria de referencia para Iberoamérica con mecenazgo del Banco de Santander

15. REFERENCIAS

- del Castillo B. Editorial ¿Qué significa COIFFA? An R Acad Farm 2017; 83(4): 378-379.
- COIFFA. Declaración de Santiago de Chile de la 1ª Reunión Plenaria, Universidad de Chile, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas, Santiago de Chile, Octubre, 1994.
- COIFFA. Declaración de Xochimilco, Ciudad de México, 29 de junio de 2018.
- Borchardt RT. Value of pharmaceutical sciences. Pharm Res 1998; 14(8): 958-966; J Pharm Biomed Anal 1998; 16(8): 1387-1401.
- Ekens S. The next era: deep learning in Pharmaceutical Research. Pharm Res 2016; 33: 2594-2603.
- AACP Reports and Minutes. The future of pharmaceutical sciences and graduate education: recommendations from the AACP graduate education special interest group. Am J Pharm Educ 2013; 77(4): article S2, 8 pp.
- AAPS. Is a career in the pharmaceutical sciences right for me?, American Association of Pharmaceutical Scientists.
- FIP. Transforming Pharmacy and Pharmaceutical Sciences Education in the Context of Workforce Development, International Pharmaceutical Federation, The Hague, 2017.
- Singhal P, Kaushik RD, Kumar VJ, Singhal RV. Why should one choose Pharmacy as a career? Asian J Pharmaceutics 2015; 9(4): 219-233.
- ACPE (American Council of Pharmaceutical Education), Background paper from the Commission to implement change in pharmaceutical education. What is the mission of pharmaceutical education? Am J Pharm Educ 1990; 54: 211-212.
- Arancibia A. La crisis de identidad profesional del farmacéutico en América Latina, Presentado en la "Pan-American Conference on Pharmaceutical Education", Miami, Florida, USA, Enero 9-12 de 1990; Pharmakinik 1990; 4(3): 99-106.
- Asuero AG. Boticarios secundum artem, ABC de Sevilla, Lunes 06-04, 2009.
- Asuero AG. Discurso de respuesta al Ilmo. Sr. D. Héctor Zayas de Bazán y Perdomo (Tradición, experiencias, y futuro en el ámbito profesional de un mundo nuevo). Ars Pharmaceutica 1998; 39: 47-65.
- Asuero AG. Prólogo, en "Las Enseñanzas de Farmacia en la Sevilla del Siglo XIX", Área de Cultura, Ayuntamiento de Sevilla, 1999, pp 11-14.
- Asuero AG. Guión de Farmacia. El espejo de la diversidad. Boll. Hermandad Estudiantes 2015: 22-23.
- Beck DE. Where will we be tomorrow? We need a 2020 vision. Am J Pharm Educ 2002; 66(2): 208-210.
- de Pablo F, del Castillo B, Hidalgo T, Fariña J, Herreros de Tejada A, Zaragoza F, Asuero AG, Ferrándiz F, Valls O, Miras T, Astiasarán I, Suárez D, Heras A, Troncoso AM. Formación universitaria, especializada y continuada en Farmacia Consejo Asesor de Sanidad, Ministerio de Sanidad y Consumo, Junio de 2007.
- del Castillo B. El futuro farmacéutico español en la encrucijada de la Farmacia europea e hispanoamericana. Ars Pharmaceutica 1994; 35(4): 567-578.
- del Castillo B, Evolución de los Planes de Estudio de Farmacia en España; <http://www.publicacions.ub.es/revistes/edusfarm0/documentos/50.pdf>
- del Castillo B. Panorama futuro de la farmacia y papel del farmacéutico en "La formación de los profesionales de la Salud, Formación pregraduada, postgraduada y formación continuada, Fundación BBV, Madrid, 1999.
- del Castillo García B. Updates to degrees in Pharmacy directed to the professional development for future pharmacists as health specialists. Europharma Faculties News (Journal of the EAEP), April 2015: 6-11.
- Domínguez-Gil Hurlé A (Coord.), Asuero AG, Lozano R. Mesa redonda sobre el Plan de Estudios de Bolonia, Real Academia Nacional de Farmacia (Madrid), jueves 19 de noviembre 2009; <https://www.ranf.com/sesiones-y-actos/mesas-redondas/1772-mesa-redonda-sobre-el-plan-de-estudios-de-bolonia.html>
- Basante R. La Farmacia. Ayer y Hoy. Reflexiones en torno al Medicamento y sus Profesionales, 28 de abril. Real Academia Nacional de Farmacia. Madrid, 2011.
- Francés Causapé MC. Consideraciones sobre creencias, farmacia y terapéutica. Discurso leído en la Solemne Sesión Inaugural del curso celebrada el 15 de enero, Real Academia Nacional de Farmacia, RANF, 2009, Madrid.
- Puerto Sarmiento, La Alegría de Enseñar y la Farmacia, Lección inaugural del Curso Académico 2008/2009, Universidad Complutense de Madrid, Madrid., 2008
- Feola DJ, Black EP, McNamara PJ, Romanelli F (2019). Development of guiding principles for a new era in graduate education. Am J Pharm Educ 2019, in press.
- Triggle DJ & Miller KW (1999). Commission of the future of graduate education in the pharmaceutical

- sciences: final report. *Am J Pharm Educ* 1999; 63(2), 218-248.
28. CNE. La Formation des Pharmaciens en France. Rapport d'Evaluation, Compté National d'Evaluation des Etablissements Publics à Scientifique, Culturel et Professionnel, Juillet 1998.
 29. Driesen, A., Verbeke, K., Simoons, S., Laekeman, G. (2007). International Trends in Lifelong Learning for Pharmacists (Review). *Am J Pharm Educ* 2007; 71(3): Article 52, 10 pp.
 30. Tran D, Tofade T, Thakkar N., Rouse M (2014). US and International Health Professions' Requirements for Continuing Professional Development (Review). *Am J Pharm Educ* 2014; 78(6): Article 129, 9 pp.
 31. Dong OM, Howard RM, Church R, Contrell M, Forrest A, Innocenti F, Moselade M, Kashuba A, Gonzalez D, Wiltshire T, Challenges and solutions for future pharmacy practice in the era of precision medicine. *Am J Pharm Educ* 2018 ; 82(6) : 620-626.
 32. FIP/ OMS. Buenas Prácticas en Farmacia. Directrices conjuntas FIP/OMS sobre Buenas Prácticas en Farmacia. Estándares para la calidad de los servicios farmacéuticos, La Fédération Internationale Pharmaceutique/ International Pharmaceutical Federation, The Hague, The Netherlands, 2011.
 33. Facultades de Farmacia y Colegios Profesionales, Encuentro Farmacéutico, Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, Madrid, 1990.
 34. Boveris A, Lopez NC. El escenario internacional en el ejercicio profesional orientado al paciente. *Bol. Farm. Bonaerense* 1997; 308: 3-7.
 35. CGCOF (Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos). Estudio sobre el Futuro y Necesidades de la Farmacia Española, Vinces, 2019.
 36. Dirección General de Farmacia. Consenso sobre Atención Farmacéutica, Ministerio de Sanidad y Consumo, Madrid, 2003.
 37. Wiedenmayer K, Summer RS, Mackie CA, Gous AGS, Everard M, Tromp D. Desarrollo de la práctica de la farmacia centrada en la atención del paciente, OMS/FIP, Ginebra (Suiza) y La Haya (Holanda), 2006.
 38. FIP. From Making Medicines to Optimising Outcomes: The evolution of a profession 1912-2012, 88pp.
 39. FIP. International Pharmaceutical Federation, Advanced Practice and Specialisation in Pharmacy: Global Report, The Hague, 2015.
 40. Sedeño Argilagos CC. Retos de los servicios farmacéuticos en el siglo XXI. *Revista Cubana de Farmacia* 2014; 48(1): 1-4.
 41. Taylor D. The Apothecary's return?. A brief look at pharmacy's future. En Anderson, S. "Making Medicines: a Brief History of Pharmacy and Pharmaceuticals", Pharmaceutical Press, London, 2005; Chapter 15, pp 283-299.
 42. Zayas de Bazán y Perdomo H, y Asuero AG. Tradición, experiencias y futuro en el ámbito profesional de un mundo nuevo. Discurso de entrada en la Academia Iberoamericana del Dr. Héctor Zayas Bazán y Perdomo, y Discurso de repuesta por el Dr. D. Agustín García Asuero, El Salvador, 22 de noviembre de 1995. *Ars Pharmaceutica* 1998; 39(1): 47-65.
 43. Académie nationale de Pharmacie. Activités et responsabilités du Pharmacien dans ses secteurs professionnels habituels. Évolution, situation actuelle, raisons a la base de cette situation, propositions. Enquête réalisée, en 1999-2000. Rapport rédigé par Francis Puisieux, 93 pp.
 44. Académie nationale de Pharmacie. Santé Publique – Médicament -une force de proposition, 7 juin 2018, 45 pp.
 45. FEPAFAR. Declaración de las Américas sobre la Profesión Farmacéutica y su impacto en los sistemas de salud, Federación Panamericana de Farmacia, Asunción, 2008, 10 pp.
 46. Sánchez Jorquera C. XXIII Congreso Centroamericano y El Caribe de Ciencias farmacéuticas y VIII Congreso Nacional de Ciencias Farmacéuticas, Panamá, 24 a 28 de noviembre, 1996.
 47. WHO. The role of the pharmacist in the health care system. Preparing the Future Pharmacist, World Health Organization, Vancouver, 25-27 August 1997.
 48. Thamby SA (2014). Seven-star pharmacist concept by World Health Organization. *J Young Pharm* 2014; 6(2): 1-3.
 49. Galea G, Seven star pharmacists. *J Malta Coll Pharm* 2007; 12: 8-9.
 50. Sam AT, Parasuraman S, The nine-star pharmacist: an overview. *J. Young Pharmacist* 2015; 7(4): 281-284.
 51. OPS / OMS. Plan Básico de Educación Farmacéutica, Propuesta de Grupo de Trabajo. Lima, Perú, del 6 al 9 de Julio de 1998, Quevedo, F. (Coord.), Programa de Medicamentos Esenciales y Tecnología (HSE). División de Desarrollo de Sistemas y Servicios de Salud (HSP), OPS y OMS, Septiembre 1999.
 52. FIP. Statement of Policy, Good Pharmacy Education Practice, Approved by FIP Council in Vienna in September 2000, International Pharmaceutical Federation, The Haguen, The Netherlands.
 53. Asuero AG (Coord.). Libro Blanco. Título de Grado en Farmacia, Agencia Nacional de Evaluación de la Calidad y Acreditación, ANECA, Madrid, 2005; http://aneca.es/media/150368/libroblanco_farmacia_def.pdf
 54. Asuero AG. El Libro Blanco de Grado en Farmacia, tierra de llegada o punto de partida ¿Quo vadis Pharmacy?. *An Real Acad Nac Farm* 2011; 77(3): 24-32.
 55. Badilla B. Propuesta de acreditación para carreras de Farmacia de América Latina, School of Pharmacy, University of Maryland, IX Conferencia

- Panamericana de Educación Farmacéutica, Maryland, 2 a 4 de junio 2014.
56. CPEF/ OPS (2012). Competencias del farmacéutico para desarrollar los servicios farmacéuticos (SF) basados en Atención Primaria de Salud (APS) y las Buenas Prácticas de Farmacia (BPF), Grupo Técnico para el desarrollo de competencias para los Servicios Farmacéuticos (GT-CSF), 2012, Washington, DC, EEUU, 2013 (desarrollado en colaboración con la FIP)
57. CPEF/ OPS. Plan Básico de Educación Farmacéutica y Competencias del Farmacéutico para la práctica profesional (versión noviembre de 2016). Conferencia Panamericana de Educación Farmacéutica (CPEF), OPS/OMS, 47 pp.
58. CPEF/ OPS. Propuesta de acreditación de las carreras de farmacia de América Latina, IX Conferencia Panamericana de Educación Farmacéutica (CPEF), Baltimore, EEUU, Junio 2-4, 2014, Organización Panamericana de la Salud, Washington, DC, 2016, 51 pp.
59. del Castillo García B. Las relaciones hispanoamericanas en el ámbito académico de la Farmacia, Facultad de Farmacia de Sevilla, Secretariado de Medios Audiovisuales de la Universidad de Sevilla, 2015.
60. del Castillo García B. Política Académica Internacional y Armonización Curricular en Farmacia, Discurso de recepción como Académico correspondiente, y contestación de Asuero AG, Academia Iberoamericana de Farmacia, Granada, 2002.
61. Vázquez B. Integración Farmacéutica Iberoamericana, Discurso de Ingreso a la Real Acadèmia de Farmàcia de Catalunya, Barcelona, 12 de Julio 2004.
62. Sánchez Pozo (Coord. Universidad de Granada) Cooperation in Quality Assurance for Pharmacy Education and Training between Europe and Latin America. Start 15-11-2018. End 14-11-2021. Project Reference: 598807-EPP-1-2018-1-ES-EPPKA2-CBHE-JP.
63. del Castillo García B. y Quirino Barreda C.T. Armonización Curricular en Farmacia. Aportaciones de la Conferencia Hispanoamericana de Facultades de Farmacia (COHIFFA). (Editorial), Rev. OFIL, 1998; 8 (4): X - XIII.^[1]_{SEP}
64. Quirino-Barreda CT. Formación y perfil profesional del farmacéutico. Reflexiones en torno a las directrices de COIFFA. Revista Perspectiva 2012; 13 (15): 15-60.
65. Quirino-Barreda CT, del Castillo B. Los retos de la armonización curricular en farmacia. Ars Pharmaceutica 2002; 44(1): 22-42.
66. Sánchez Pozo A. La Convergencia en los Estudios de Farmacia en Europa. Discurso de Entrada, Academia de Farmacia Santa María de España de la Región de Murcia, 15 noviembre 2005.
67. Haug G, Algo más que “cumplir con Bolonia”: la renovación metodológica en la educación superior en Europa, Seminario “El estado actual de las metodologías educativas en las Universidades españolas, Cátedra Unesco de Gestión y Política Universitaria, Universidad Politécnica de Madrid, Secretaría de Estado de Educación, Madrid, 3 de noviembre de 2005.
68. Alkhateeb FM, Arkles, McDonough SLK, Latif DA (2018). Review of national and international accreditation of pharmacy programs in the Gulf Cooperation Council. Am J Pharm Educ 2018; 82(10): Article 5980, 14 pp.
69. Diccionario de la Lengua Española, Edición del Tricentenario, Real Academia Española, Actualización 2018, iberoamericano, na; <https://dle.rae.es/?id=KrlCINl>
70. Iberoamérica; <https://es.wikipedia.org/wiki/Iberoamérica>
71. Definición de Iberoamérica; <https://definicion.de/iberoamerica/>
72. COIFFA, Contenidos mínimos curriculares para la formación farmacéutica, Conferencia Iberoamericana de Facultades de Farmacia A.C.; http://www.coiffa.org.mx/index.php?option=com_spp_agebuilder&view=page&id=15&Itemid=527
73. CPED. Introducción al Reglamento de la Conferencia Panamericana de Educación Farmacéutica, actualizado según acuerdos de la III, VI y VIII Conferencia Panamericana de Educación Farmacéutica, 4 pp; https://www.observatoriorh.org/sites/default/files/webfiles/fulltext/2014/ix_cpef/Reglamento.pdf
74. AACP. American Association of Colleges of Pharmacy; <https://www.aacp.org>
75. del Castillo B. Farmacia y Universidad, pp 8-21, en “Las Universidades y los Farmacéuticos del mañana”, Mesa Redonda 28 de febrero de 2002, Real Academia Nacional de Farmacia, Fundación Casares Gil, 2002.
76. Berlioux P (Ed.). The Role of Pharmacist, Euro Pharma Faculties News, Special Issue 3.4.
77. Juárez, J (2019). Comunicación privada, E-mail 22-02; 16:30 h.
78. Directiva del Consejo 82/432/CEE de 16 de septiembre de 1985, relativa a la coordinación de las disposiciones legales y administrativas para ciertas actividades farmacéuticas. N° L 235/34 de 24 de septiembre de 1985.
79. COHIFFA. Declaración de La Habana. Acuerdos de la III Reunión Plenaria de la COHIFFA. La Habana, Cuba, Junio 1998, 8 pp.
80. ORDEN CIN/2137, de 3 de julio de 2008, por la que se establecen los requisitos para la verificación de los

títulos universitarios oficiales que habiliten para el ejercicio de la profesión de Farmacéutico, BOE núm 174, de sábado 19 de julio de 2008, pp 31692-31695.

81. de Allende CM, y Morones Díaz, Glosario de términos vinculados con la Cooperación Académica, ANUIES. Asociación de Universidades e Instituciones de Educación Superior, México, 2006; 13 pp.

http://www.cucs.udg.mx/avisos/PDC_19_02_08/glosario_t_erminos_vinculados_con_cooperacion_acad.pdf

82. RIACES, Red Iberoamericana para la Acreditación de la Calidad Superior. Glosario Internacional RIACES de Evaluación de la Calidad y Acreditación, 43 pp.; www.riaces.org

83. Egüez de Magariños D. Evolución Histórica de la Farmacia en Bolivia y la “Ciudad de Los Charcas”. Creación de la Carrera de Farmacia. Discurso de entrada como Académica Correspondiente y contestación del Ilmo. Sr. D. Agustín García Asuero, Academia Iberoamericana de Farmacia, Cartagena de Indias, Colombia, 3 junio 2006.

84. Campero Carrasco HI. Elementos para la Historia de la Farmacia Boliviana en la Real Audiencia de Charcas, Tesis Doctoral, Universidad Complutense: Madrid.

85. López García ER. Historia de la Farmacia en Guatemala: Tesis Doctoral, Universidad Complutense: Madrid, 2012.



Some contributions from physicians and apothecaries to titrimetric analysis with additional details of your life and works

Title in Spanish: *Algunas contribuciones de médicos y farmacéuticos al análisis volumétrico con detalles adicionales de su vida y obras*

Julia Martín¹, Purificación Sáez-Plaza², Agustín García Asuero^{2,*}

¹Departamento de Química Analítica, Escuela Politécnica Superior, Universidad de Sevilla, 41011 Sevilla. ²Departamento de Química Analítica, Facultad de Farmacia, Universidad de Sevilla, 41012 Sevilla.

ABSTRACT: In this paper we review the life and work of pharmaceutical and medical authors not included in previous contributions recently published in these Annals, detailing in a special way their contributions to the titrimetric analysis. The determinations of the organic matter in waters due to the Danish Forchhammer, of the hardness of the water carried out by the Scottish Clark and the French Boutron and Boudet, of iron with dichromate made by the Englishman living in Scotland Frederick Penny, and the argentometrics of cyanide modified by the French Denigés, are among the most outstanding contributions. The paper covers the period from the seventeenth century, e.g. Newman to the first decade of the twentieth century, e.g. Szily. Analytical chemistry during this period, as indicated by Labrude, has always been one of the concerns and important activities of pharmacists.

RESUMEN: En este trabajo se pasa revista a la vida y obra de autores farmacéuticos y médicos no contemplados en contribuciones previas recientemente publicadas en estos Anales, detallando de manera especial sus aportaciones al análisis volumétrico. Las determinaciones de la materia orgánica en aguas debida al danés Forchhammer, de la dureza del agua llevada a cabo por el escocés Clark y los franceses Boutron y Boudet, de hierro con dicromato realizada por el inglés afincado en Escocia Frederick Penny, y la argentometría de cianuro modificada por el francés Denigés, se encuentran entre las aportaciones más destacadas. El trabajo cubre el periodo que abarca desde el siglo XVII, e.g. Newman hasta la primera década del siglo XX, e.g. Szily. La química analítica durante ese periodo, como indica Labrude, ha constituido siempre una de las preocupaciones y de las actividades importantes de los farmacéuticos.

*Corresponding Author: asuero@us.es

Received: April 22, 2019 Accepted: June 18, 2019

An Real Acad Farm Vol. 85, Nº 2 (2019), pp. 123-152

Language of Manuscript: Spanish

1. INTRODUCCIÓN

La barrilla y la sosa sintética (1-2), la contribución de Francis Home y William Lewis a los álcalis y al blanqueo (3), el descubrimiento de los halógenos (4-6), el papel de Descroizilles como padre del análisis volumétrico (7-8), los métodos yodométricos de análisis desde sus inicios a Bunsen (9), desde Bunsen a Karoly Tham (10), la aportación húngara a los métodos yodométricos (11), el método de Kjeldahl (12), la oxidación de etanol por dicromato y la bromación del fenol (13), y los primeros textos de análisis volumétrico (14), han sido objeto de recientes publicaciones, derivadas directa o indirectamente de la Tesis de Sáez-Plaza (15). El desarrollo antiguo del análisis volumétrico (16) y los tratados de análisis químico mediante el uso de disoluciones valoradas, e.g. (14, 17-18) constituyen referentes obligados para situar las reacciones utilizadas en el análisis volumétrico en su contexto. La historia de la química analítica también (19-20) ha sido

objeto de excelentes estudios monográficos. El Catálogo de Publicaciones Científicas (21) del Siglo XIX, publicado por la Chemical Society, hoy Royal Society, constituye una obra de consulta fundamental para localizar las fuentes primarias, en su caso. En este trabajo vamos a pasar revista a contribuciones no reseñadas en los trabajos previos (1-14), llevadas a cabo por farmacéuticos y médicos.

2. ALGUNAS CONTRIBUCIONES FARMACÉUTICAS Y MÉDICAS AL ANÁLISIS VOLUMÉTRICO

A continuación se recogen en forma tabular (Tabla 1) algunas contribuciones importantes en el campo del análisis volumétrico, realizadas por farmacéuticos y médicos, no reseñadas en nuestras aportaciones previas. La cantidad y la calidad de las aportaciones descritas (1-14), y esta última aportación, revelan el significativo papel que ha tenido la farmacia tanto en el descubrimiento como en el desarrollo del análisis volumétrico, en diferentes

situaciones y contextos, y en diferentes países, como puede observarse echando una ojeada a los datos recopilados en la Tabla 1 (22-61).

En el ámbito de los equilibrios ácido-base los trabajos seleccionados versan sobre la determinación punto final o de la acidez con indicadores, la determinación del contenido de álcali con ácido sulfúrico, la valoración de ácido acético en vinagre con disolución de carbonato de potasio hasta la aparición de precipitado (turbidez debido posiblemente a la presencia de Ca^{2+}), y la determinación colorimétrica de los iones hidrógeno o uso de las disoluciones reguladoras.

Los equilibrios de óxido-reducción se encuentran

representados por la determinación de impurezas oxidables en el agua de bebida mediante el uso del permanganato de potasio (un precedente de la demanda química de oxígeno), la de ácido arsenioso en medio clorhídrico, la de ioduro y bromuro en aguas minerales, la de ácido nítrico y nitratos de manera indirecta (según una modificación del método de Margueritte para la determinación del hierro ferroso), o por el análisis de compuestos de azufre. El dicromato de potasio permite la determinación de Fe(II) con hexacianoferrato (III) de potasio como indicador externo. Algunos métodos clorométricos son también objeto de consideración.

Tabla 1. Algunas contribuciones de farmacéuticos y médicos al análisis volumétrico

Autor	Años	Comentario vida	Comentario trabajo	Ref
Caspar Newman	1683-1737	Farmacéutico de la corte del rey de Prusia (Friedrich I); profesor de química del Colegio de Médicos de Berlín	Primero que probablemente considera la posibilidad de observar el punto final en los procesos de neutralización con un indicador	(22)
Johann Christian Wiegand	1732-1800	Farmacéutico en Langensalza, trabaja en química analítica	Determina el contenido de álcali de mezclas de sales con ácido sulfúrico (en lugar de mediante cristalización fraccionada), y determina también la fuerza del ácido sosa	(23)
George Fordice	1736-1802	Médico en Londres	Describe por primera vez el uso del hidróxido alcalino, en lugar del carbonato alcalino, para la determinación de ácido sulfúrico	(24)
Johann Carl Friedrich Meyer	1739-1811	Farmacéutico en Stettin y autor de muchos trabajos analíticos	El extracto de violetas tiene un punto de saturación diferente al de la tintura de litmus (precursor de la idea de los indicadores)	(25)
Johann Tobias Lowitz	1757-1804	Formado en San Petersburgo y Göttingen. Farmacéutico de la corte rusa en 1787	Disolución acuosa de carbonato de potasio para la valoración de ácido acético hasta aparición de precipitado	(26)
François Gaultier de Claubry	1792-1878	Farmacéutico, Profesor de química y de toxicología en la Academia de Farmacia de París	Determinación de ácidos carbónico o sulfhídrico libres o combinados con bases en las aguas minerales	(27)
Johan Georg Forchhammer	1794-1865	Geólogo; estudia química y farmacia en Kiel	1849: utiliza permanganato de potasio para determinar las impurezas oxidables en aguas de bebida; método precursor de los de demanda química de oxígeno	(28)
Antoine Alexandre Brutus Bussy	1794-1883	Farmacéutico y profesor de química en la Academia Farmacéutica de París; miembro de la Academia de Ciencia	1847: Utiliza permanganato de potasio en la valoración de ácido arsenioso, en un medio ácido clorhídrico diluido	(29)
Etienne Ossian Henry	1798-1873	Farmacéutico, Director del laboratorio de la Academia de Medicina de Francia	1834: alcaloides con ácido tánico 1845: precipita potasio como perclorato potásico 1847: valoración de precipitación de cobre con ferrocianuro 1855: uso del permanganato potásico para la determinación de yodo y bromo en las aguas minerales	(30) (31) (32) (33)
Antoine Morin	1800-1879	Farmacéutico en la Grand-Rue de Genève,	1828. Investiga el uso de manganeso(II) para valorar cloruro de cal	(34)

			autor de varias publicaciones químicas		
Thomas Clark	1801-1867		Médico en el Hospital de Glasgow y profesor de química en Aberdeen	Determinación de la dureza del agua, método basado en la valoración del agua con una disolución estándar de jabón hasta la formación de espuma persistente tras agitación de la disolución durante cinco minutos	(35-36)
Antoine François Boutron Charlard y Félix Henri Boudet	1796-1879		Farmacéutico en el 12 Boulevard de Bonne-Nouvelle, miembro de la Academia de Medicina.	Método hidrotimétrico de la determinación de la dureza del agua	(37-38)
	1806-1878		Farmacéutico en la Croix-Rouge, miembro de la Academia de Medicina		
Adolphe Ferdinand Duflos	1802-1889		Profesor de farmacia y química en Breslau	cianuro se compleja y se valora con nitrato de plata	(39)
Théophile Jules Pelouze	1807-1867		Farmacéutico, miembro de la Academia de Ciencias	1846: sulfuro de sodio como precipitante de cobre, hasta la desaparición del color azul del complejo de cobre (medio amoniacal) 1847: utiliza el método de Margueritte (42) para la valoración indirecta de ácido nítrico y nitratos, en base a su reacción con exceso de Fe(II)	(40-41) (43)
Frederick Penny	1816-1869		farmacéutico; Profesor de química de la Universidad de Glasgow	1850: Dicromato potásico como valorante de Fe(II), con hexacianoferrate(III) de potasio como indicador externo 1852 (1855): Valoración de protocloruro de estaño 1853: Valoración de índigo	(44) (45-46) (47)
Mathurin Joseph Fordos y Amadée Gelis	1816-1878		Farmacéutico Jefe del Hospital "Charité" en París	1855: Clorometría y transformación espontánea de hipocloritos en cloritos 1859: Empleo del permanganato de potasio en el análisis de los compuestos de azufre	(48) (49)
	1815-1882		Propietario de una planta química cerca de París		
August Dupré	1835-1907		Médico alemán (Heidelberg) que vivió en Inglaterra. Profesor de química el Hospital Westminster en Londres	Método de determinación de ioduro, cuya sensibilidad es amplificada por Mohr (52-54). Segundo presidente de la "Society of Public Analysts", escribe el primer trabajo en el primer número del The Analyst: "The examination of whisky"	(50-51)
George Noël Fort Denigés	1859-1951		Doctor en Medicina farmacéutico de primera clase, 1888; Doctor en Ciencias, 1891 y en Farmacia Superior, 1892	usa ioduro potásico en medio amoniacal como indicador en la valoración de cianuro con plata; mejora el método de Liebig (57-58)	(55-56)
Hans Wilhelm Carl Friedenthal	1870-1942		Estudia en Heidelberg, Berlín y Bonn, y se gradúa en medicina en 1895; profesor de química fisiológica en Berlín	1904: Primero en idear la determinación colorimétrica de iones hidrógeno por medio de disoluciones de concentración de iones hidrógeno conocidas. Contiene la primera referencia a las disoluciones reguladoras	(59)
Wilhelm Böttger	1871-1949		Farmacéutico; estudia farmacia en Göttingen y Leipzig 1893-1895. Trabaja con Ostwald en Leipzig, en cuya Universidad llega a ser profesor de química	1897: Valoraciones ácido-base usando el electrodo de hidrógeno (potenciométricas). Indica que la forma de las curvas de valoración se encuentra relacionada con la constante de disociación de la sustancia en cuestión.	(60)

Pál Szily	1878-1945	analítica Estudia medicina en la Universidad de Budapest. Trabaja en el Instituto de Fisiología Química (Budapest y Berlín) y en varios hospitales	Recomienda el uso de las disoluciones reguladoras, pudiendo considerarse su inventor.	(19, 61)
-----------	-----------	---	---	----------

Los equilibrios de precipitación raras veces satisfacen los requisitos exigibles al análisis volumétrico (interacción estequiométrica entre valorante y reactivo, elevada velocidad de reacción, e interacción cuantitativa). No obstante, podemos destacar en este grupo un método desarrollado por Etienne Ossian Henry (1798-1873) para la precipitación de potasio con una disolución de perclorato de sodio, en medio hidroalcohólico. La aplicación de este procedimiento despertó un gran interés, porque incluye la descripción por primera vez, de una bureta con llave. Se han propuesto también determinaciones de cobre(II) con ferrocianuro de potasio o con sulfuro de sodio. Sin duda, la reacción más importante de este grupo es la determinación de la dureza del agua con jabón estándar ideada por Thomas Clark (1801-1867), solo desplazada cuando entran en escena las complexonas (19-20), introducidas en el análisis químico por el químico suizo Gerold Schwarzenbach (1904-1978) en 1945, un siglo después.

La determinación argentométrica de cloruro por precipitación es adaptada por Adolphe Ferdinand Duflos (1802-1887) en 1837 para su aplicación a la determinación de cianuro, en su complejación con plata(I), abriéndose el campo de las valoraciones de formación de complejos. Justus von Liebig (1803-1873) publica un método similar en 1851, añadiendo cloruro de sodio para hacer más nítido el punto final. La determinación se mejora notablemente en 1893 cuando George Noël Fort Denigés (1859-1951) propone yoduro de potasio en medio amoniacal para la determinación del punto final.

3. DETALLES DE LA VIDA Y DE LA OBRA DE LOS AUTORES

A lo largo de la historia, la química y en concreto la analítica han sido actividades con la que se han comprometido destacados farmacéuticos

“La chimie analytique a toujours été des préoccupations et une des activités importantes de pharmaciens” (17)

“From the end of the seventeen century, apothecaries played an increasingly active role in scientific research, especially in chemistry. The expansion of the number of medicines through the addition of chemical preparations, begun by Paracelsus, was at first supported by physicians. Later this development stimulated apothecaries to undertake investigations of their own, however, many of which went far beyond the confines of their professional interest” (62)

Caspar Neumann (1683-1737)

Caspar Neumann (63-64; 65, pp 173-174), Figuras 1 y 2, nace en Zullichau (Silesia), huérfano a los doce, entra de aprendiz de farmacia con su padrino, y transcurridos tres años, dada su capacidad, es encargado de una farmacia, cervecería y destilería, cerca de Unruhstadt, hasta 1704, año en el que abandona Berlín a causa de la Gran Guerra del Norte. Asistente del farmacéutico de Frederick I, toca el violín para el Rey, y viaja a través de Alemania y Holanda, despertándose en él un interés creciente por la ciencia y la medicina. En 1711, año clave en su formación científica, es enviado al extranjero a aprender química, a instancias del médico real Hoffman. En las ciudades mineras de Harz (Alemania Central) aprende ensayo y fundición.

En Holanda estudia a Herman Boerhaave (1668-1738), una de las grandes figuras de la medicina de la época y en 1713 visita Londres. Tras la muerte de su patrón, se emplea en un laboratorio como asistente, y dedica el tiempo libre a impartir cursos privados de química y a participar en la vida científica de la metrópolis. Una vez nombrado Georg Ernst Stahl (1659-1734) médico real, logra persuadir a Neumann para que entre de nuevo al servicio del Rey de Prusia, apoyando su periplo y prometiéndole el cargo de boticario de la corte. En su segundo viaje acude a Londres, y a París, donde sigue cursos de química y botánica, imparte un curso propio, y trabaja con Claude Joseph Geoffroy (1685-1752) el viejo, y Etienne François Geoffroy (1672-1731), consiguiendo el reconocimiento de sus colegas, retornando a Berlín, a través de Roma. Miembro de la Sociedad Berlinesa de Ciencia (1721), de la prestigiosa Junta Médica de Prusia y profesor de química experimental práctica en el Nuevo Colegio Médico de Cirujanos (1724) hasta su muerte.

La importancia de Neumann radica en la influencia que tuvo en el desarrollo de la química por varios motivos:

a) Durante su “Wanderjahre” (viaje de estudios) da a conocer las teorías y técnicas alemanas a los químicos londinenses y parisinos.

b) Como maestro farmacéutico y profesor inicia al joven Andreas Sigismund Marggraf (1709-1782) en la química, animándolo al desarrollo de la “vía húmeda” de análisis.

c) Contribuye como autor a la aceptación de la química (flogística) de Stahl en Alemania y en el extranjero.

d) Distingue, al igual que Stahl y sus discípulos, Johann Heinrich Pott (1692-1777), Johann Friedrich Hencke (1679-1744) y Johann Juncker (1679-1759) entre química pura y aplicada, y sostiene que la aproximación

Some contributions from physicians and apothecaries to trimetric analysis with additional details of your life and works

química a la naturaleza es muy superior a la de la filosofía mecánica.

e) Se concentra en la química farmacéutica, siendo un referente para una generación de farmacéuticos entre

los que se encuentran Carl Wilhelm Scheele (1742-1786) y Martin Heinrich Klaproth (1743-1817).

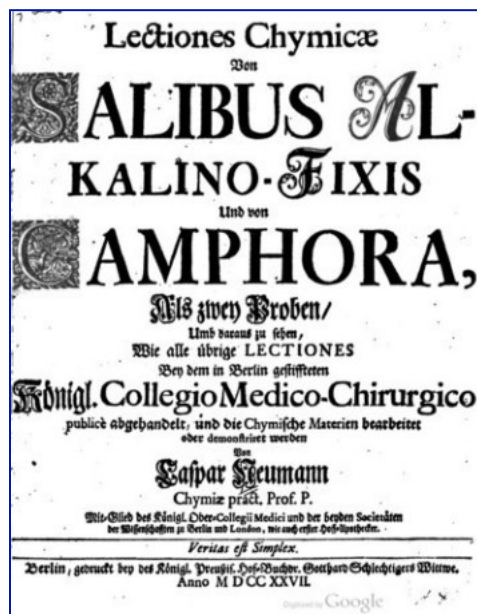


Figura 1. Caspar Neumann (1638-1737), (63). Figura 2. Lectiones chimicae von Salibus Alkalino-Fixis und von Camphora (22).

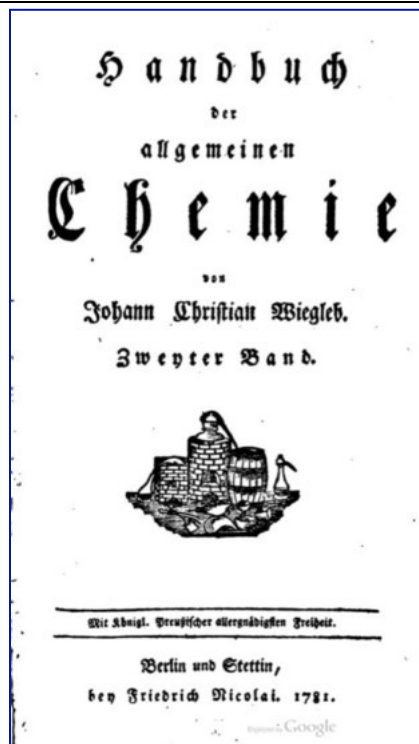
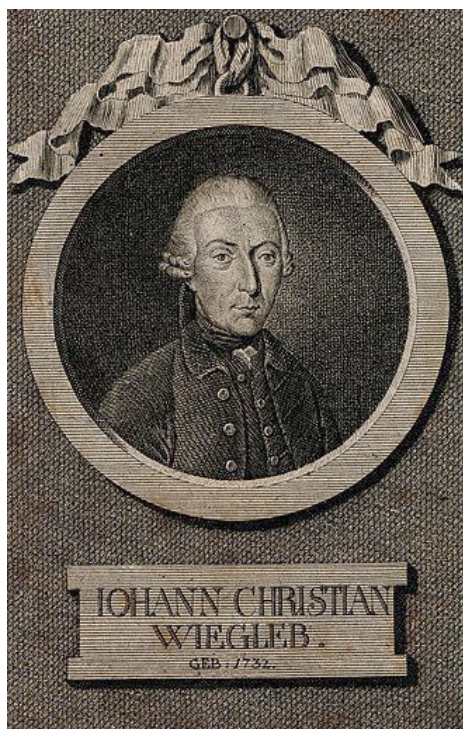


Figura 3. Johann Christian Wiegleb (1732-1800), (66). Figura 4. Handbuch der allgemeinen und angewandten Chemie, (23).

Johann Christian Wiegleb (1732-1800)

Wiegleb (62, 66), Figura 3 y 4, estuvo empleado en varias boticas locales interesándose de esta manera en el ejercicio profesional, aunque la familia pensaba dirigir sus pasos hacia la teología. A los 16 años de edad, en 1748, comienza su aprendizaje en Dresden, en la

Marienapotheke. El propietario dejaba la tarea en manos de sus asistentes, por lo que solo adquiere allí la destreza manual. Aprende por sí mismo, y mejora su conocimiento del latín con la practica de los libros (anticuados) que encuentra en el establecimiento. Transcurridos lo seis años de aprendizaje, permanece allí otros seis meses más, y se

coloca después como asistente de boticario en Quedlinburg. Retorna a Langensalza, donde el dueño de una botica acaba de fallecer y a la edad de 26 años se le presenta la oportunidad de gestionar el establecimiento de la viuda. Declina la oferta, ya que desea ser independiente y con el dinero heredado de sus padres adquiere su propia farmacia, cuya construcción termina en 1759, con una planta espléndida y un laboratorio modélico.

Hace entonces amistad con Ernst Gottfried Baldinger (1738-1804) médico interesado en la investigación científica (más tarde profesor en Jena y Marburg). Investiga las sales alcalinas en las plantas y confirma el descubrimiento de Marggraf de este tipo de sustancias. Repite con notable exactitud las experiencias de Bergman corrigiendo incluso los errores en sus análisis. En 1779 crea un Instituto para la enseñanza de los farmacéuticos, en el que los estudiantes asisten a clase, participan en experiencias de laboratorio y realizan tareas independientes. Una crítica posterior algo sesgada considera que la enseñanza estaba más dirigida hacia la química que a la adquisición de un conocimiento general de todas las ramas de la farmacia. En los 20 años de existencia del Instituto se forman unos cincuenta estudiantes entre los que se encuentran Johann Friedrich August Götling (1753-1809), profesor de química en Jena; Klaproth, Sigismund Friedrich Hembstädt (1760-1833), y el botánico Carl Ludwig Willdenow (1765-1812), lo que sugiere que el programa de estudios, de hecho, tenía una base amplia.

Su reputación trasciende las fronteras de la propia Alemania visitándole científicos de toda Europa. Wiegand estaba interesado en las industrias del teñido y de la cerveza, y estudia los problemas económicos de su región, siendo miembro del Concejo de la Ciudad y tesorero municipal. Al final de su vida un accidente con fulminato de mercurio casi lo deja ciego. Vendió su botica pero perdió la mayor parte del dinero conseguido en la venta. Publica la "Historisch-kritische Untersuchung der Alchemie", que alcanza una segunda edición. Su lema favorito era

"To doubt is the beginning of knowledge"

No obstante fue un firme partidario de la teoría del flogisto durante toda su vida. Estaba interesado en la historia de la química y escribió una historia sobre la pólvora. Tenía un excelente conocimiento de los procedimientos analíticos. A su muerte era uno de los docentes alemanes mejor conocidos, a pesar de que nunca abandonó su ciudad natal, salvo para realizar un viaje educacional por casi todos los países de Europa.

George Fordyce (1736-1802)

George Fordyce (67), Figura 5, es un producto de la Ilustración escocesa. Alumno de William Cullen (1710-1790) en Edimburgo, se interesa por la química y su relación con la medicina, realizando valiosas contribuciones. Buen químico y buen profesor, hombre de gran vitalidad y valía intelectual. En 1758 se traslada a Londres donde imparte conferencias sobre química,

materia médica y práctica médica durante treinta años, que atraen a numerosos alumnos. Impartía las clases en horario de 7:00 a 10:00, seis días a la semana, dedicando una hora a cada materia. Cada curso de 100 conferencias duraba cuatro meses y los repetía tres veces al año. Su oferta viene a cubrir un vacío, y Fordyce debe recordarse al menos por sus contribuciones a la educación química y médica. Se conservan varias copias manuscritas de las notas de sus conferencias. Crea con John Hunter (1728-1793) dos nuevas sociedades médicas en Londres. Sus estudios abarcan desde los primeros dedicados a la agricultura hasta la invención a edad avanzada de un péndulo compuesto. En un intento de verificar la teoría antiflogística en química, hace una contribución útil (67, p. 401) al uso de los indicadores en el análisis cuantitativo volumétrico

"To decide the origins of the gain in weight of the calx he first found the precise weight (10,148 grains) of pure caustic potash solution required to neutralize 1000 grains of his diluted acid. This was done by a rudimentary volumetric method using the juice of violets as an indicator to determine the neutral point."

Médico en el Hospital de Santo Tomás en 1771, se granjea el respeto del "Royal College of Physicians" por su conocimiento de la química y sus contribuciones a la Farmacopea de Londres, revisada en 1788. Aborda el estudio de la digestión y la fiebre desde un punto de vista fisiológico, gracias a la experiencia clínica adquirida de primera mano, con lo que consigue una gran reputación. Recibe críticas no obstante por su forma de ser y de vestir excéntricas, lo que unido a su actitud hacia los pacientes le resta la ocasión de desarrollar una práctica privada afín a la moda seguida entonces por sus coetáneos.

Buscaba compañía en cafés y tabernas y aunque no era un gran conversador le gustaba escuchar a los demás. Invitado a unirse al Club de Samuel Johnson en 1764, conoce a escritores, artistas y otros intelectuales de Londres. Pasó la mayor parte de su vida inmerso en el trabajo o en la vida social fuera del hogar. Solía cenar solo, lo que junto a su afición por el alcohol sugiere un matrimonio desgraciado, aunque se desconoce si su estilo de vida fue la causa o la consecuencia de este proceder. A pesar de años de arduo trabajo, Fordyce cae en una relativa oscuridad hasta que es "redescubierto" en el siglo pasado.

Johann Carl Friedrich Meyer (1739-1811)

Meyer (68-69), Figura 6, procede de una familia de farmacéuticos de Stettin. Su padre era desde 1728 farmacéutico de la corte y del destacamento de Stettin y su madre hija de un farmacéutico de Berlín. Tras completar el aprendizaje en la farmacia de su padre, amplía estudios con Marggraf en Berlín y luego en Uppsala (Suecia) con Torbern Olof Bergman (1735-1784) y Carl von Linnæus (1707-1778). En 1760 hereda en Stettin la farmacia de su padre. En 1782 funda una fábrica (con subsidio del estado) en la que se produce ungüento de alcohol (Franzbranntwein), licores, y desde 1795 agua mineral artificial. En 1796 el número de empleados era de quince.

Publicó más de treinta trabajos sobre materias variadas

(e.g. hierro, ácido fluorhídrico y sílice) en los *Annalen der Chemie*. Mantiene contacto con Suecia (correspondencia con Linneo) y ayuda a difundir en Alemania los logros de los químicos suecos. Miembro de la Leopoldina (Real Academia Prusiana de Ciencias), de la Academia Imperial de Ciencias de Rusia (como extranjero), de la Sociedad de Amigos de Ciencias Naturales de Berlín, y del Colegio de Medicina de Pomerania (1775). Hace campaña a favor de la educación científica de los farmacéuticos y de su independencia con respecto a médicos, de la regulación de las farmacias y del control de los precios de los medicamentos.

Se casa en 1765 en Nürnberg con Maria Susanne, hija del farmacéutico y naturalista de Nürnberg Johann Ambrosius Beurer (1716-1754). Su esposa fallece en Stettin en 1785. En 1803 vende su fábrica al hijo de su hermana, y en 1805 la farmacia a un farmacéutico de Berlín. Miembro en 1811 de la Asamblea de Diputados de Estado de Pomerania, aunque muere en Berlín tres días antes de su apertura (23 de febrero de 1811). Su hijo Heinrich Meyer (1767-1828), médico en Berlín, se casó con Sophie Gedike, hija del reformador escolar prusiano Friedrich Gedike (1754-1803).

Johann Tobias Lowitz (1757-1804)

Lowitz (70-72), Figura 7, conocido por su talento e inventiva, activo solo durante unos 20 años, al afectarse su salud debido a las experiencias de laboratorio (sobrevive a unos cuantos accidentes). Natural de Göttingen, estudia en el “Academy Gymnasium” de St. Petersburg y dos años después entra como estudiante en la farmacia más importante de la ciudad. En 1779 llega a empleado, y al año siguiente prosigue su educación en Göttingen. Su salud, precaria en la edad escolar, se resiente y su carrera universitaria se interrumpe. Tras un largo viaje por Europa recupera fuerzas y retorna a St. Petersburg en 1784, retomando sus estudios en la farmacia principal, antes indicada. El estudio de la química le ocupa en esa época todo su tiempo libre. Es nombrado boticario de la corte. En 1790 es elegido adjunto y en 1793 numerario de la Academia de Ciencias de St. Petersburg.

Desarrolla nuevos métodos analíticos, y en 1785 descubre las cualidades adsorbentes del carbón en polvo, que utiliza en la eliminación de impurezas, y como agente purificador del Vodka, sirope de azúcar y agua. Estudia la cristalización de sustancias e introduce los conceptos de sobreenfriamiento y supersaturación. Usa el microscopio para observar las formas cristalinas obtenidas tras la evaporación de las disoluciones madre, sentando las bases del análisis microquímico. En química analítica investiga el estroncio, cromo, titanio, manganeso, niobio y sus sales. Desarrolla un método de distinguir bario de calcio (como sulfato) por su solubilidad en alcohol. Establece la forma cristalina de un mineral de plomo de Siberia, e independientemente de Nicolas Louis Vauquelin (1763-1829), en 1798, extrae el cromo del mismo.

En 1794 descubre una técnica para valorar ácido acético con tartrato de potasio. La aparición de un

sedimento consistente en bitartrato de potasio marca el punto final del proceso. Es el primero en aislar un número de sustancias orgánicas en estado puro, usando las técnicas de cristalización, destilación y adsorción, en aislar la glucosa de la miel, y en observar la emisión de la llama de los metales alcalinos y alcalinotérreos. Obtiene los ácidos dicloro y tricloroacético sometiendo el ácido acético a la acción del cloro. Marggraf (73-74) nota la diferencia en el color que imparte la llama al sodio y potasio.

François Gaultier de Claubry (1792-1878)

Detalles de la vida y de la obra de Gaultier de Claubry (75) en lo que concierne a la iodometría se han considerado en un trabajo previo (9, p 277). La hidrología reviste una importancia fundamental, de la que se ocupan tanto los químicos como los gerentes y los médicos, siendo necesario como indica el propio Gaultier de Claubry (27, p. 167) poner a punto métodos simples, fáciles de aplicar, que no requieran complejos cálculos, ni el uso de instrumentos especiales, y que permitan operar con volúmenes de líquidos suficientemente grandes como para que se eviten las causas de error que afectan a la medida de volúmenes de gases

“Aujourd’hui que l’hydrologie occupe, et avec tant de raison les chimistes, les administrateurs et les médecins, il m’a paru qu’il devenait important de fournir pour la détermination ces divers éléments, des moyens simples, facilement applicables, n’exigeant aucun calcul, ne reposant sur aucune donnée hypothétique pour l’appréciation des résultats, pouvant être mis en usage sans aucun instrument spécial et permettant d’opérer sur des volumes de liquides assez considérables pour voir disparaître toutes les causes d’erreurs afférentes à des expériences qui exigent dans la mesure des volumes de gaz, une précision souvent incompatible avec certaines conditions de l’opération.”

Johan Georg Forchhammer (1794-1865)

Forchhammer (76-77), (Figura 8), ejerce de aprendiz de farmacia en Husum (Dinamarca) durante 5 años. En 1815 se matricula en la Universidad de Kiel estudiando física, química, farmacia, matemática y mineralogía. Marcha a Copenhagen en 1818 y participa en una investigación de las capas de carbón y hierro en Bornholm, una isla rocosa del báltico. Hans Christian Oersted (1777-1851), de padre farmacéutico y con estudios en farmacia, y medicina, en esa época profesor de química y física en la Universidad de Copenhagen, era uno de los miembros de la comisión. Recibe el título de Doctor en 1820 por su Tesis “De Mangano”, viajando a continuación a Inglaterra para continuar su formación geológica. Conoce a William Prout (1785-1850), Humphry Davy (1778-1829), John Dalton (1766-1844), William Hyde Wollaston (1776-1828), Robert Jameson (1744-1854) y Charles Lyell (1797-1875). Junto a Sir Walter Calverley Trevelyan (1797-1879) investiga la geología y las formaciones de carbón de las Islas Feroe, lo que le lleva a ser miembro de la Real Academia de Ciencias danesa. Profesor de química y geología en el Instituto Politécnico y responsable de uno de sus dos laboratorios desde su apertura hasta su muerte, siendo durante sus últimos 14 años Director del mismo.

Estudia la composición del agua del mar. Es considerado padre de la geología danesa. Sus trabajos se encuentran impregnados de conocimientos químicos. Señala por ejemplo que cantidades trazas de metales pesados están presentes en casi todas las rocas como resultado de su movilidad en las aguas del suelo, que circulan a través de sus fisuras. Estuvo además interesado en la química del suelo y su efecto sobre el crecimiento de las plantas.

La determinación de la materia orgánica del agua no era una tarea fácil y los métodos de ignición existentes en aquella época daban valores aproximados. Forchhammer (28, 78-79) propone un método volumétrico sencillo, precursor de los de determinación de demanda química de

oxígeno, para lo que

“heats a certain quantity of the water to boiling, runs in a dilute solution of permanganate from a burette, till a faint but permanent redness occurs, he then allows to cool, and to a like quantity of pure distilled water adds permanganate from the same burette till a similar coloration is formed; lastly, he finds from the difference the quantity of permanganate reduced by the substances contained in the water.”

No obstante, el agua contiene a veces otras sustancias tales como nitritos, sulfuro de hidrógeno y sales ferrosas que tienen la propiedad de reducir al permanganato por lo que los valores obtenidos por Forchhammer son tan solo comparativos.



Figura 5. George Fordice (1736-1802), (67). Figura 6. Johann Carl Friedrich Meyer (1731-1811), (69).



Figura 7. Johann Tobias Lowitz (1757-1804), (70-71). Figura 8. Johan Georg Forchhammer (1794-1805), (77).

Antoine Alexandre Brutus Bussy (1794-1883)

Bussy (80-93), Figura 9, natural de Marsella, estudia en el Liceo de Lion. A los 19 años entra en la Escuela Politécnica y participa en la campaña de Francia de 1815. Emprende tras estar durante tres años en una farmacia en Lion, los estudios de Farmacia en París, pasando por las farmacias de Félix Henri Boudet (1806-1878), y de Pierre-Jean Robiquet (1740-1840), situada ésta en la rue de la Monnai, con quien colaboró en muchas de sus investigaciones. Llega a ser director del laboratorio que Robiquet tenía en su factoría de productos químicos y farmacéuticos. Entra como preparador de la Escuela de Farmacia de París en 1821, y tras graduarse (y doctorarse) como farmacéutico en 1823, es promovido primero a profesor adjunto y siete años después a titular. Publica en 1829 con Boutron-Charlard un tratado sobre los medios de reconocer las falsificaciones de los medicamentos (86), continuando la labor previa iniciada por Faure (87). La obra es traducida (88) al español por José Luis Casaseca (89-90), de quien hablaremos algo más adelante. Bussy se doctora en ciencias médicas en 1832, con la tesis titulada “Comparaison de la classification des corpus organisés et organiques”. Lleva a cabo una larga carrera científica y administrativa que le conduce a la dirección de la escuela, sustituyendo a Edme Jean-Baptiste Bouillon-Lagrange (1764-1844), quien a su vez había sucedido a Nicolas Vauquelin (1763-1829). Bussy permanece como Director 29 años, hasta su retiro en 1873.

En el ámbito científico sus contribuciones son descolantes. Citemos algunas. Primeros análisis exactos de alcaloides (en particular de morfina), poder adsorbente del carbón y puesta a punto en la fabricación de azúcar, licuefacción de nuevos gases (dióxido de azufre, cloro, amoníaco, cianógeno, sulfuro de hidrógeno),

descubrimiento del trióxido de azufre y puesta en evidencia del sulfato ácido de nitrosilo como producto intermedio en la fabricación del ácido sulfúrico por el método de las cámaras de plomo. Aísla el berilio, entonces glucinio, independientemente de Friedrich Wöhler (1800-1882), y el magnesio tratando los cloruros con potasio. Estudia la formación del aceite de mostaza y pone en evidencia de la acción del fermento nitrogenado mirosina.

A la largo de su carrera universitaria no deja de perfeccionar las enseñanzas de farmacia. Profesor titular de química en 1830, encargado de idear una escuela práctica y de asegurar su funcionamiento. Esta medida (la de las manipulaciones prácticas), se mostró revolucionaria, ya que ningún docente disponía entonces de una organización similar en Francia. Como Director de la Escuela de 1844 a 1873 favorece la extensión de los trabajos prácticos de química y bajo su impulso se crean los de física, que Robiquet y Henry Victor Regnault (1810-1878) instauran, primero en condiciones restringidas, y después generalizados por Jean Louis Henry Buignet (1815-1876). Se ocupa del proyecto de creación de una nueva Escuela, que se construye no obstante tras su retiro, entre 1876 y 1889.

Elegido por la Sociedad de Farmacia de Paris en 1824 (Presidente en 1836 y 1868), ha sido miembro de la Academia Nacional de Medicina en 1824 (Presidente en 1856) y de la Academia de Ciencias en 1850 (sección libre). Fundador de la Unión Científica de Farmacéuticos de Francia. Tras su retiro a los 79 años, Bussy funda en la Escuela de Farmacia un laboratorio para los jóvenes farmacéuticos que desean proseguir sus estudios y realizar una Tesis, y publicar subsiguientemente sus trabajos en el “Journal de Pharmacie.”

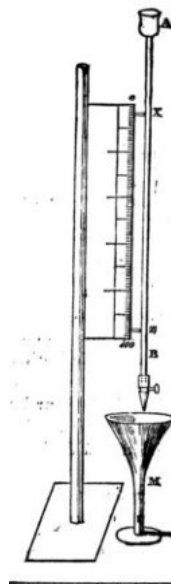


Figura 9. Antoine Alexandre Brutus Bussy (1794-1865), (92). Figura 10. Bureta de Ossian Henry, la primera (31) con llave.

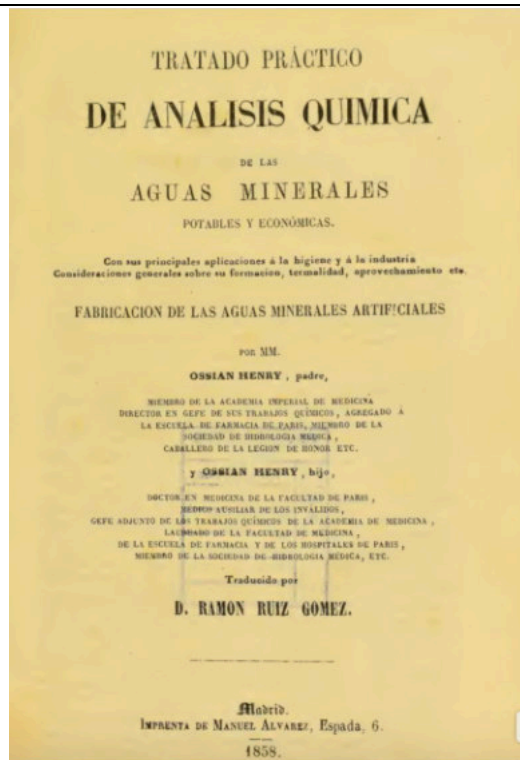
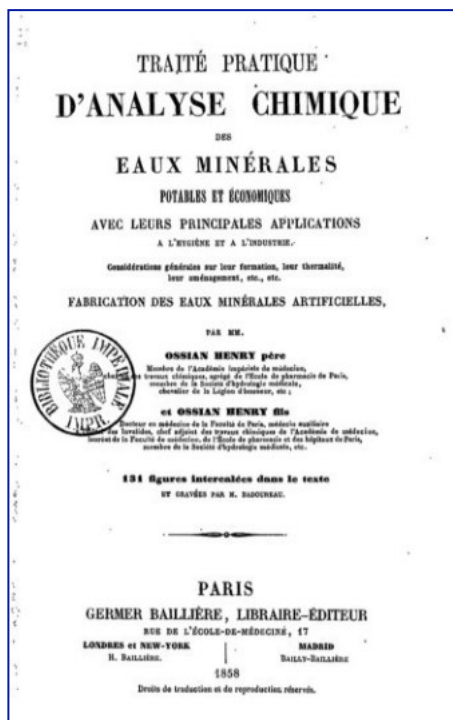


Figura 11. Traité Pratique d'Analyse Chimique des Eaux Minérales (95). Figura 12. Traducción española del Tratado sobre aguas minerales (96).

En lo que respecta a la valoración de ácido arsenioso (29) en medio clorhídrico (Tabla 1) expresa

«Je me sers de réactifs titrés, suivant la méthode qui a été introduite dans l'analyse chimique par M. Gay-Lussac, méthode dont la science et l'industrie ont tiré un si grand parti. Le réactif dont je fais usage est le permanganate de potasse, celui que M. Marguerite a déjà appliqué avec succès a la détermination quantitative du fer. Lorsqu'on

verse une dissolution rouge de permanganate de potasse dans une dissolution d'acide arsénieux le réactif lui cède une portion de son oxygène et le fait passer instantanément à l'état d'acide arsénique. La dissolution ne commence à se colorer, par l'addition du permanganate, que lorsqu'il n'y a plus d'acide arsénieux; l'on a ainsi dans cette coloration elle-même un caractère très-exact et très-facile à saisir pour reconnaître le moment où la transformation est complète. La quantité de réactif employé fait connaître

alors la quantité d'acide arsénieux existant dans la dissolution.»

Etienne Ossian Henry (1798-1873)

Ossian Henry (94) es formado por su padre, Noël Etienne Henry (1769-1832), Director de la Farmacia Central de los hospitales parisinos y profesor de la Escuela de Farmacia. Ossian Henry, miembro de la Academia de Medicina llega a ser Director del Laboratorio químico de la misma. Descubre la sinapina y estudia las aguas minerales. Profesor agregado de la Escuela de Farmacia, contribuye al Diccionario de Pierre-Hubert Nysten (1771-1818), junto con Isidore Bricheteau (1789-1861) y J. Briand, y adquiere una fuerte notoriedad por sus trabajos de hidrología.

La “Société de Pharmacie» había propuesto como premio un tema sobre (31)

“la recherche d'un procédé facile pour apprécier avec exactitude le mélange des potasses du commerce avec les sels de soude, era el tema de un premio propuesto por la Société de Pharmacie.”

El procedimiento que Henri propone se basa en un hecho reconocido por George Serullas (1774-1832), la propiedad que presenta el ácido perclórico de formar con la potasa una sal completamente insoluble en alcohol y precipitar así cuantitativamente esta base de sus diferentes combinaciones salinas. La potasa, en medio acético, incluso en ligero exceso, se disuelve en el alcohol frío de 37 grados, y se separa enteramente cuando se mezcla esta disolución con otra, igualmente alcohólica de perclorato de sodio. En este trabajo sobre la determinación de potasio se describe (Figura 10), por primera vez, una bureta de llave (31, p. 218).

En un trabajo que versa sobre la determinación de oro por vía húmeda y otros ensayos adicionales, Henry lleva a cabo (32) la precipitación del cobre con ferrocianuro potásico

"Lorsque tout l'or a été précipité sur le cuivre, on sature avec soin le liquide au moyen de l'acide sulfurique pur et de manière à obtenir un léger indice d'acidité. On dissout ainsi tout le cuivre précipité à l'état de carbonate, sans toucher à l'or ni au cuivre métallique, on filtre, et dans la liqueur on verse avec précaution et presque goutte à goutte une solution de ferrocyanate de potasse pur, titrée au 40°, en se servant pour cette opération de l'instrument de M. Dupasquier, connu sous le nom de sulfhydromètre; on en ajoute jusqu'à cessation de précipité."

Tras ser nombrado su hijo adjunto de trabajos químicos de la Academia de Medicina, publican (95) entre ambos (Figura 11) el “Traité Pratique d'Analyse Chimique des Eaux Minérales:”

“Pendant les vingt-cinq premières années de ce siècle, les eaux minérales on été beaucoup dépréciées, sans doute à cause de l'exagération avec laquelle on avait vanté leurs vertus ; aussi beaucoup de médecins ne s'en occupaient-ils pas sérieusement ; pour eux, elles étaient seulement un but de voyage et de distraction à proposer à leurs malades. Depuis une vingtaine d'années, un examen plus attentif et

plus consciencieux a permis de reconnaître la vérité de certains faits, et peu à peu la croyance aux eaux minérales, comme agents thérapeutiques, est revenue.”

La obra es traducida (Figura 12) al español (96) por Ramón Ruiz Gómez (1804-1860), natural de Madrid, Hijo de Hipólito Ruiz López (1754-1816), natural de Belorado (Burgos) famoso farmacéutico y botánico. Ramón estudia farmacia en el Real Colegio de San Fernando y se gradúa en 1829. Ingresa en el Real Colegio de Boticarios de la Corte en 1835, ocupando sucesivamente diversos cargos (97-98) administrativos de importancia. Comisionado en 1844 por la Junta Suprema de Sanidad del Reino para elaborar un proyecto de Ordenanzas de Farmacia. Director de “El Restaurador” en 1857. Correspondiente de las Sociedades de Farmacia de Bruselas, de Amberes y de Lisboa. Traduce importantes obras, además de la descrita de Henry, el Análisis químico cualitativo de Carl Remigius Fresenius (1818-1897) o el Diccionario de alteraciones y falsificaciones de Alphonse Chevalier (1793-1879).

Ya con su padre Noël, Ossian Henry había publicado unos treinta años antes de hacerlo el tratado práctico de las aguas, un manual de aguas minerales y medicinales, traducido al español (99) por Manuel Diez Moreno, médico cirujano del tercer batallón de S. Fernando en Madrid. La introducción del manual comenzaba con la sentencia:

“De todas las sustancias que están repartidas en la superficie del globo no hay ninguna que merezca fijar más la atención de los químicos, ni que sea objeto más digno de sus investigaciones que el agua, ya por el papel tan importante que hace en casi todas las producciones de la naturaleza, ya por su existencia en todos los cuerpos, y por último, por sus numerosos usos para la existencia del hombre, sea en el estado de salud ó en el de enfermedad.”

Antoine Morin (1800-1879)

Morin (100-104) estudia farmacia en Strasbourg, Genève y París (1821) y realiza el examen de estado en 1826 en Genève. Dirige durante un gran número de años (1826-1854) una farmacia importante, y publica excelentes trabajos sobre botánica, química, fisiología y sobre las aplicaciones de la ciencia e industria. Interesado por la historia publica un “Précis de l'histoire Politique de la Suisse” en cinco volúmenes. Miembro de la Sociedad de Historia de Genève en 1855. Representante de los independientes (demócratas) en el Gran Consejo de Genève. Presidente de la Sociedad de Artes.

Las combinaciones del cloro con la cal, potasa, y sosa constituían una importante rama de la industria con múltiples aplicaciones (blanqueo de telas de algodón, lino y cáñamo, impresión de tejidos, decoloración de pasta de papel, fabricación industrial de los cloruro de óxido..). Se requiere por tanto disponer de una forma de determinación, para la cual Morin propone el cloruro de manganeso(II)

“J'avais trouvé dans la dissolution de muriate de manganèse le moyen de parer à ces inconvénients, sans apporter de changement à la forme de l'instrument.”

....

“Lorsqu'on verse le muriate de manganèse dans le chlorure de chaux, l'acide muriatique s'empare de la chaux, l'oxide brun de manganèse précipite et le chlore se dégage. La quantité de liqueur décomposée correspond exactement à celle de chlore dégagé.”

Thomas Clark (1801-1867)

Clark, Figura 13, es bien conocido (105-109) por su método de ablandar las aguas (proceso de Clark) y por el descubrimiento del pirofosfato de sodio que tuvo repercusiones de largo alcance. Se educa en la “Ayr Academy”, escuela secundaria situada en Ayr (South

Ayrshire), en la costa sudoeste de Escocia. A partir de 1816 trabaja como empleado durante diez años en dos empresas de Glasgow, líderes en el sector industrial. La Charles Macintosh que inventa la tela impermeable en 1823 (una vez que Clark deja su empleo), y la Charles Tennant que patenta la preparación de los polvos de blanqueo. En 1826 es “lecturer” en química en la “Glasgow Mechanics’ Institution”, fundada en 1823. No se sabe como o donde Clark aprendió química, pero sus enseñanzas, a tenor de sus alumnos, mostraban un grado elevado de sofisticación que ha sorprendido a los historiadores de la química.

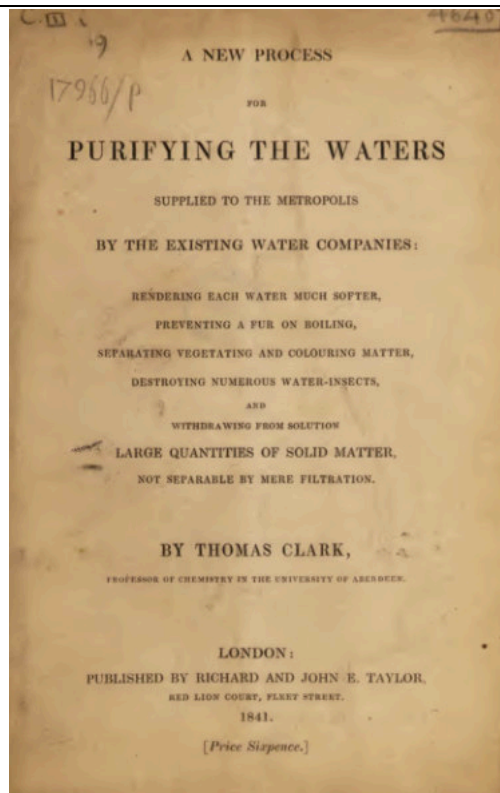


Figura 13. Thomas Clark (1801-1867), (108). Figura 14. Nuevo procedimiento de purificación de aguas de abastecimiento a la ciudad de Clark (35).

Utiliza símbolos y fórmulas, pesos atómicos y moleculares (combining proportions) algo diferentes a los propuestos por Berzelius en 1814, pero poco usados en Inglaterra hasta 1832. Lo más sorprendente en las fórmulas de Clark es que representan estructuras, un concepto rudimentario en su época. Partiendo de pesos atómicos poco usuales ($H=1/2$, $O=8$, $C=6$) llega a fórmulas correctas que expresa de una manera particular separando los átomos y grupos de átomos con signos de puntuación. Sus puntos de vista sobre la constitución de los ácidos y las sales eran más avanzados que los de la mayor parte de sus coetáneos.

Estudiante de medicina en la Universidad de Glasgow en 1827 con el único objeto de enseñar química en una escuela médica. Renuncia a su puesto en la “Mechanics’ Institution” en 1829, ocupando Thomas Graham (1805-1869) su lugar, y ejerce de boticario en una firma de

Glasgow. Obtiene el doctorado en 1831 y en 1833 es profesor de química en el “Marischal College” de Aberdeen, que después se une con el “Kings College” formando la Universidad de Aberdeen. El “Marischal College”, el segundo edificio de granito más grande del mundo, tras El Escorial, es desde 2011 sede del Ayuntamiento de Aberdeen; la Universidad todavía conserva algunas zonas del edificio, y un museo. Clark publica entonces un trabajo en el que describe la obtención de un nuevo compuesto, pirofosfato, a partir del fosfato disódico por calentamiento al rojo y pérdida de agua. Este descubrimiento allana el camino para el estudio de Graham de los ácidos fosfóricos, que conduce al concepto de ácido polibásico y en ultimo término a la comprensión de la constitución de los ácidos en general.

El agua de los pozos, ríos y lagos contiene iones calcio y magnesio en forma de bicarbonatos procedentes de la

disolución de la piedra caliza o dolomita del suelo por la acción del dióxido de carbono y agua. La presencia de calcio(II) y magnesio(II) (y otros cationes) en las aguas de abastecimiento causa molestias y gastos porque: i) interfieren con la acción de blanqueo de los jabones (formando restos insolubles); ii) originan depósitos de carbonato de calcio y de magnesio que se adhieren a la superficie de las calderas, disminuyendo la eficacia de los procesos de transferencia de calor; iii) bloquean incluso el flujo de agua a través de las tuberías. Clark patenta en 1841 el proceso (Figura 14) de ablandamiento del agua que implica la adición de una cantidad calculada de leche de lima (milk of lime). Determina la dureza del agua (Figura 15) calculando la cantidad de una disolución estándar, que Clark denomina “soap test”, que produce una espuma permanente durante cinco minutos, cuando se

añade a una cantidad específica de agua. Idea también una escala de dureza del agua. Un grado de dureza (° en, grado Clark) es el equivalente a un grano (64.79891 mg) de carbonato de calcio en un galón (4.5461 L) imperial o británico de agua, e.g. 14.25 mg/L de CaCO_3 . Aunque muy elogiado por Graham y otros, tuvo que pasar cierto tiempo antes de que el proceso de ablandamiento fuera muy usado por las compañías de aguas.

Lo que parecía una carrera prometedora se trunca hacia 1842 o 1843 por el inicio de una enfermedad cerebral de la que nunca se recupera del todo. En periodos de recuperación parcial se interesa por una variedad de temas, la filología del inglés, la reforma de la pronunciación, crítica de textos. Se casa en 1849 con Mary Ewe y tiene un hijo que fallece siendo niño.

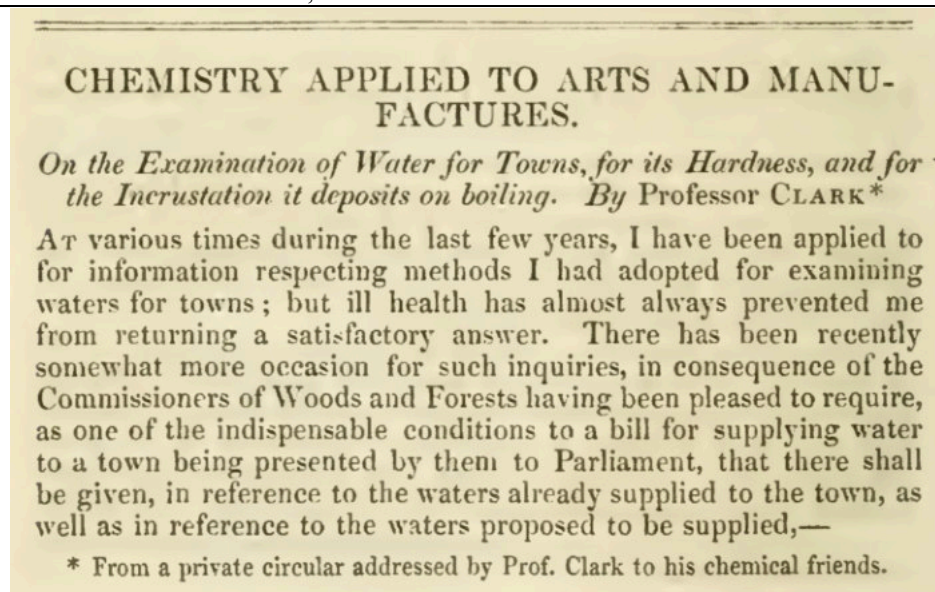


Figura 15. Trabajo de Clark sobre la dureza del agua publicada en The Chemical Gazette (36).

Antoine François Boutron Charlard (1796-1879)

Boutron (110-118), Figura 16, natural de París, procede de una familia de comerciantes proveedores de Louis XIV. Educación básica en el Lycée Charlemagne. Adquiere las habilidades analíticas características de su capacidad científica en el laboratorio de Louis Nicolas Vauquelin (1763-1829). Farmacéutico (1820), autor de numerosos estudios realizados en el siglo XIX sobre la calidad del

agua de manantial o de ríos utilizada en la nutrición humana. Comienza su andadura en la farmacia de Pierre Martin Charlard (1762-1822), parisino, miembro honorario de la Real Academia de Medicina, casándose mas adelante (1829) con una de sus hijas Eugenie Charlard (que fallece seis años después), añadiendo el nombre de su esposa al suyo para siempre. Segundas nupcias en 1848.



Figura 16. Busto de Antoine François Boutron Charlard (1796-1879) (110);

<http://parismuseescollections.paris.fr/fr/musee-carnavalet/oeuvres/portrait-serieux-d-antoine-francois-boutron-charlard-1796-1870-pharmacien>.

Figura 17. Fotografía de Félix Henri Boudet (1806-1878) (120); <http://www.biusante.parisdescartes.fr/histmed/image?anmpx07x0055>.

Miembro de la Sociedad de Farmacia de París (1822), dispone de una oficina de farmacia en el 12 boulevard de Bonne-Nouvelle, donde recibirá a lo largo de los años a muchos farmacéuticos en formación, incluido Émile Jungfleisch (1839-1916), que ingresará en el Colegio de Francia en la década de 1860, y quizás Theodore Gobley (1811-1876), su primo, descubridor de los fosfolípidos, sobre 1832. Miembro de la Real Academia de Medicina (1824). Participa como jacobino en el movimiento democrático que conduce a la Revolución de Julio de 1830 opuesta al poder reaccionario de Carlos X. Editor del “Journal of Pharmacie and Chimie” (1835). Presidente de la Sociedad de Farmacia de París (1843). Caballero (1841) y Oficial (1866) de la Legión de Honor. Miembro del Consejo de Industrias de Saint-Gobain del Consejo Municipal de París y del Consejo de Salud y Saneamiento del Departamento del Sena. Coleccionista de autógrafos, amigo del poeta Casimir Delavigne (1793-1843), e interesado en Mademoiselle de Scudery (1607-1701), de la que edita un libro. Su hija Louise Félicité se casa con Edmond Frémy (1814-1894), a quien transfiere la farmacia cuando se retira de la misma en 1834.

Sus estudios sobre la naturaleza de los principios activos presentes en vegetales y animales son extensos. Colabora con Pierre Robiquet (1780-1840) farmacéutico de gran renombre en un estudio (inconcluso) sobre la identificación de la amigdalina en almendras amargas. Friedrich Wöhler (1800-1882) y Justus Liebig (1803-1873), unos meses más tarde (1832), enuncian las conclusiones sobre la estructura de la amigdalina y la detección del radical benzoilo. Colabora con Théophile-

Jules Pelouze (1807-1867) en el estudio de la asparramida y del ácido aspármico. Miembro del Consejo de Salud de París, hará de la calidad del agua potable, del agua de la ciudad y del agua mineral, tema de muchos debates y polémicas en el siglo XIX, el núcleo de su trabajo durante casi treinta años, en colaboración sucesiva con Philibert Patissier (1793-1863) en 1837 (aguas minerales naturales), Etienne Ossian Henry (1798-1873) en 1848 (aguas de París), Félix-Henri Boudet (1806-1878) en 1855 y 1856 (control de calidad de aguas de manantial y ríos). También publicó con Antoine Bussy (1794-1882) un manual para detectar la falsificación de medicamentos, traducido al español como hemos indicado previamente por Casaseca.

José Luis Casaseca y Silvan, químico industrial y científico español, descubridor de la thenardinita, denominada de esta manera en honor de Louis Jacques Thenard (1777-1857), de quien era discípulo. Roldan Guerrero lo incluye en el diccionario de autores farmacéuticos españoles aludiendo a un posible caso de “camouflage” de la profesión farmacéutica

“tanto en químicos como en naturalistas, sobre todo en el pasado siglo XIX”

dada la naturaleza de las traducciones a las que se dedica. Casaseca emigra a Cuba, y es el fundador (119) del “Instituto Cubano de Investigaciones Químicas”.

Félix Henri Boudet (1806-1878)

Boudet (120-125), Figura 17, natural de París, a los 7 años es alumno interno en la institución Massin, donde coincide con sus primos Eugène y Polydore Boullay (1806-1835). Prosigue su educación en el “Collège

Charlemagne”, superando el examen de “baccalauréat” en 1823. Adjunto como alumno a la farmacia de la rue Four donde acomete los trabajos prácticos del laboratorio. Bachiller en Ciencias (1828). Funda un asociación de beneficencia precursora de la de “Saint-Vincent-de-Paul”. Licenciado (1831), Diploma de Farmacéutico y Doctor en Ciencias Físicas (1833) con el “Etude de l’action hypoazotique sur les huiles”, y en Farmacia, con “La nature du sérum du sang”.

En 1833 toma la dirección de la oficina de la familia, reemplazando a su tío Jean Pierre Boudet (1748-1828), que acompaña al general Bonaparte a Egipto, y que había sucedido en 1766 a Nicolas Deyeux (1745-1837) en la farmacia creada en la plaza del Croix-Rouge por Piat. Se casa en 1834. A pesar de su trabajo saca tiempo para investigar sobre las aplicaciones de la química a la farmacia. Redactor (desde 1831 a 1875) del “Journal de Pharmacie et de Chimie”, fundado por su padre y su tío Pierre François Guillerme Boullay (1777-1869) con la ayuda de Charles Louis Cadet Gassicourt (1769-1821), Louis Antoine Planche (1774-1840) y Destouches. En 1841 el “Collège de Pharmacie” pierde su autonomía y entra en la Universidad del estado bajo el nombre de Escuela Superior de Farmacia, inaugurando la agregación con Gaspard Adolphe Chatin (1813-1901), el único superviviente, y con Heny, Buigner y Cobley

“Ces cinq hommes ont tenu ce qu’ils promettaient au début de la carrière et étendu cette parole: l’officine du pharmacien a été le berceau de la chimie. Tous ont exercé la profession avec distinction, soit dans les hôpitaux, soit à la tête des maisons les plus justement renommées de Paris. Tous ont été membres de l’Académie de médecine.”

Cruz de Caballero de la Legión de Honor (1846). Pierde al hermano, médico con una prometedora carrera, y al padre (1849), y su salud se deteriora, abandonando la práctica de la farmacia en pro de la investigación. Traspasa su oficina a Henri-Edmond Robiquet (1822-1860), joven agregado de la Escuela de Farmacia, hijo de Jean Pierre Robiquet (1780-1840). Miembro del Consejo de Higiene y Salubridad de Paris (1852), y de la Academia de Medicina (1856). Comprometido con la Higiene infantil. Thenard, su venerable maestro, le pide que organice la Sociedad de “Amis des Sciences”. A la muerte de su amigo M. De Sernarmont es nombrado Secretario General de la Sociedad (1860) siendo durante veinte años el alma y la vida de la misma.

En 1854 colabora con Boutron en el tema de las aguas potables. Idean un procedimiento rápido y seguro para el análisis de las aguas, y el año siguiente la Academia de Ciencias les concede el premio Montyon a la memoria por ambos presentada. Durante veinte años se aplica este método hidrotimétrico. Detalles sobre la dureza del agua pueden consultarse en las referencias (126-127). Un grado francés equivale a 10 mg/L de CaCO_3 . Colaborador y guía de ingenieros encargados por la administración municipal para suministrar a Paris un servicio de aguas (potable, sana y abundante) satisfactorio. Analiza las aguas residuales (fertilizar tierras estériles, tras la eliminación de principios

impuros e insalubres). Investigan sobre un sistema de eliminación de los residuos, que constituía un foco permanente de infección e insalubridad.

Adolphe Ferdinand Duflos (1802-1889)

Duflos (128-130), natural de Artenay, cerca de Orléans. Su padre era soldado del ejército francés. Huérfano a una edad temprana, su tío, cirujano del ejército francés, lo interna, y al fallecer durante la campaña rusa de 1812, es adoptado por el rector del Liceo de Torgau (Dr. Benedicto), con quien permanece. Aprendiz de farmacia en Annaberg en 1815, donde permanece seis años, y asistente después de una farmacia en Breslau, donde también se fabrican productos químicos a una escala bastante extensa. Tras tres años como asistente del instituto farmacéutico en la universidad de Halle (donde estudia ciencias naturales y química), regresa a Breslau en 1833, y enseña química en el Friedrichs-Gymnasium. En 1842 obtiene su habilitación, al año siguiente se convierte en administrador de la farmacia de la Universidad, en la que funda el Instituto Farmacéutico de la Universidad de Breslau, que dirige hasta 1866, cuando los graves problemas oculares le obligan a presentar la renuncia. En 1846 se convirtió en profesor asociado de química farmacéutica en Breslau, alcanzando una cátedra completa en 1859. La universidad, en reconocimiento de sus valiosos servicios prestados, le confiere los títulos de doctor en filosofía (1841) y medicina (1861). Breslau, capital de baja Silesia pertenece tras la II Guerra Mundial a Polonia (Wroclaw en polaco)

La obra de Duflos es extensa y versa sobre temas relacionados con la química farmacéutica, alimentaria, agrícola, analítica y técnica. Entre sus contribuciones más importantes se encuentra su Libro química para el boticario “Chemisches Apothekerbuch: Theorie und Praxis der in pharmazeutischen Laboratorien vorkommenden pharmazeutisch-, technisch- und analytisch-chemischen Arbeiten” (1842-43; 6ª ed., 1880), considerada durante muchos años como la mejor obra de referencia en alemán sobre los productos farmacéuticos, y para uso en laboratorios de farmacia. Al término de su carrera académica, Duflos se retira a Annaberg, donde se inició en el arte y ciencia de la farmacia, y vive con los descendientes de sus padres adoptivos hasta la muerte.

En la Figura 18 se muestra una placa conmemorativa de Duflos en Kudowa-Zdrój, ciudad fronteriza entre la República checa y Polonia, en la que existe uno de los balnearios más antiguos de Polonia y de Europa. En 1847 Duflos hizo un análisis químico de las aguas locales y afirmó que tenía rasgos curativos. la creencia de que las aguas eran buenas para tratar las enfermedades cardíacas elevó el número de visitantes considerablemente.

Theophile Jules Pelouze (1807-1867)

Detalles de la vida y obra de Pelouze han sido comentados (131-133) en una publicación previa. Vamos a comentar la volumetría de precipitación propuesta para el cobre, basándose en la precipitación como sulfuro en medio amoniacal:

“On se rappelle que mon procédé est fondé sur la propriété que présente le cuivre d’être précipité de ces dissolutions ammoniacales par le sulfure de sodium avant la plupart des autres métaux, et principalement avant le plomb, l’étain, le zinc, le cadmium, le fer, l’antimoine, le bismuth et l’arsenic.

Comme aucun de ces métaux ne donne des dissolutions colorées, il en résulte que le terme de la précipitation du cuivre est facile à saisir, puisqu’il est indiqué par la décoloration même des liqueurs ou il se trouve”

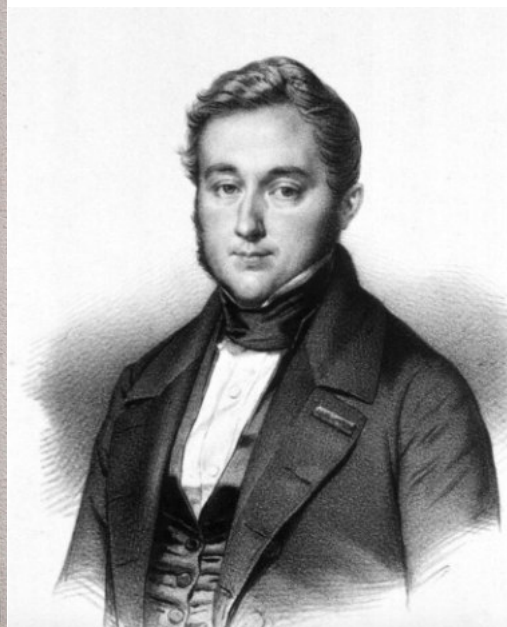
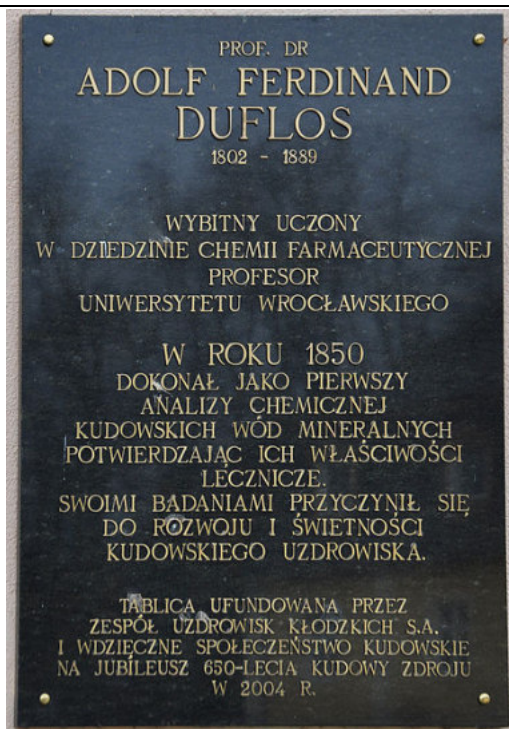


Figura 18. Placa conmemorativa (128) de Duflos en Kudowa, ciudad situada en la frontera en la baja Silesia, en la frontera entre Polonia y Chequia, a 140 km de Praga. Figura 19. Théophile Jules Pelouze (1807-1867) (133).

En caliente, de 75 a 80 °C, se obtiene un oxisulfuro de composición constante (5CuS , CuO), con buenos resultados. Se determina la composición de monedas de cobre o de bronce en circulación, en Francia y en el extranjero, y medallas y monedas más o menos antiguas.

Al ser solubles en agua, los métodos generalmente utilizados en el análisis de otras sales, y que consisten en la formación de un precipitado de composición conocida, que se pesa una vez lavado y desecado, no son aplicables a los nitratos. La composición del salitre bruto destinado a ser refinado en los talleres para fabricar pólvora, debe ser conocida. Pelouze revisa los métodos previamente ideados para la determinación de nitratos y propone un método indirecto basado en el empleado por Marguerite para la determinación del hierro

“De divers métaux, l’un de ceux dont les sels se suroxydent ou se perchlorurent avec le plus de facilité, est le fer ; on sait, d’après les expériences de M. Margueritte, qu’une dissolution étendue de protochlorure de fer se suroxyde pour ainsi dire instantanément, lorsqu’on y verse, à la température ordinaire, une dissolution d’hypermangante de potasse, et que l’addition de la plus petite quantité de caméléon dans un sel de fer ainsi peroxydé communique à la liqueur une tinte rose, qui devient un indice certain du terme même de la suroxydation.”

Frederick Penny (1816-1869)

Penny (134-151), Figura 20, es educado en las escuelas de Sherborne (Dorsetshire) y Dr. Lord’s Academy (Tooting). Siendo niño una institutriz lo arrojó al suelo, por lo que sufrió a lo largo de su vida de una afección de la espina dorsal (torcida). Aprendiz (en solitario) a las edad de 17 años durante cinco años (1833-1838) del farmacéutico y químico analítico Henry Hennell (1797-1842) en “Apothecaries’ Hall”, cobrando 100 £ al año. Asiste durante los años 1836 y 1837 a las conferencias de Thomas Brande (1788-1866) y Michael Faraday (1791-1867) en la Royal Institution, ampliando así el rango de sus conocimientos científicos. Durante 1837 acude también a las clases de botánica de John Lindley (1799-1865).



Figura 20. Frederick Penny (1816-1869) (142).

Gracias a la recomendación de Thomas Graham (impresionado por la destreza analítica de Penny en la determinación de pesos atómicos) sucede a William Gregory (1803-1858) en la cátedra de química (no remunerada) del “Anderson’s College”, en Glasgow. Dado que las clases eran pequeñas y rendían pocos dividendos, unido a la carga que suponía el alquiler de los espacios (laboratorios y aulas) se ve forzado a emplear su brillante talento analítico en la consultoría legal y comercial. Es por lo que las cualidades que había mostrado en Londres no se

ven reflejadas después en el número (escaso) de publicaciones. No obstante hace una visita a Liebig en 1843 y se le concede el doctorado (PhD) sobre la base de sus trabajos publicados.

El trabajo más importante de Penny se publica en 1839. Mientras ensaya el nitrato de potasio en salitre crudo observa que las cantidades reales de cloruro potásico producidas por la reacción del nitrato con el ácido clorhídrico son diferentes a las teóricas. Sospecha entonces que los equivalentes químicos al uso no eran correctos, y emprende una nueva determinación de los pesos equivalente de cloro, nitrógeno, potasio, sodio y plata, sobre la base de que el peso atómico del oxígeno era ocho veces superior al del hidrógeno. Este elegante trabajo fue muy apreciado por y ejerció influencia en Jean Servais Stas (1813-1891). El trabajo, de gran trascendencia se publica en los “Transactions of the Royal Society of London”, habiendo sido presentado previamente a una de las reuniones de la sociedad (24 de enero de 1839) por Hennell, ya que Penny no era “Fellow”.

Esta contribución era importante por un doble motivo. En primer lugar por las técnicas prácticas llevadas a cabo, el uso de una balanza (counterpoised) y de reactivos cuidadosamente preparados, y la explotación de las conversiones nitrato-cloruro y clorato-cloruro. En segundo lugar porque confirman los resultados de Edward Turner (1796-1837) publicados en 1833, lo que implicaba la desaprobación (148) de la teoría de William Prout (1785-1850), defendida por Thomas Thomson (1817-1878), de que todos los pesos atómicos eran múltiplos del hidrógeno

“the favourite hypothesis, of all equivalents being simple multiples of hydrogen is no longer tenable”

Tabla 2. Valores de los pesos atómicos (138, 142)

	Penny (1839)	Stas (1860)	IUPAC (1979)
Cloro	34,45	35,46	35,4227
Nitrógeno	14,02	14,041	14,0067
Potasio	39,08	39,13	39,0983
Sodio	23,05	23,05	22,9897
Plata	107,97	107,943	107,8682

Stas llega a la misma conclusión en 1860. Una vez en Escocia Penny no prosigue estas investigaciones; los estudios que allí aborda están relacionados con problemas prácticos. En 1850 introduce una determinación volumétrica de hierro (Figura 21) por reducción del cromato de potasio, o bicromato, utilizando ferricianuro de potasio como indicador externo, que se lleva a cabo rápidamente y que requiere tan solo una destreza moderada

“...but when, as is usually the case, the compound of iron occurs mixed with other substances, and specially with alumina and phosphates, the exact determination of its amount by any one of the ordinary processes is both tedious and difficult, requiring considerable time and a certain amount of practical skill on the part of the operator”

“Suffice it to say, that after various unsuccessful experiments, and repeating Marguerite’s process with the permanganate of potash (prepared according to Dr. Gregory method) I was induced to try the neutral chromate of potash, and was speedily convinced that it might be most advantageously employed for the estimation of the oxides of iron”

La determinación de hierro se presenta a la “British Association” en 1850, en su reunión de Edinburg. Otra aplicación del cromato de potasio es la estimación de estaño en cloruro estannoso ($\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) cristalizado, del que grandes cantidades se usaban por los impresores y tintoreros en Glasgow. También lo aplica a la determinación del yodo liberado a partir del yoduro por el ácido crómico en presencia de ácido clorhídrico, y a la estimación de la fuerza relativa de diferentes muestras de

índigo.

Penny gozaba de una elevada estima en Escocia y ayudó a restaurar la durmiente reputación del “Anderson College’s” en medicina, y especialmente en química. Ampliamente conocido en círculos médicos y legales por su brillante intervención en casos de asesinato, algunos famosos como los de Madeleine Smith en 1857 (arsénico, no probado) y Dr. Edward William Pritchard en 1865

(acónito, culpable). Se dice que obtuvo en 1860 derivado de su práctica, una ganancia del orden de las 6000 £. El número de estudiantes que seguían sus clases en esa época era el más elevado de Gran Bretaña. Los últimos meses de la vida de Penny fueron amargos porque el Presidente de la Institución James Young (151) dota una cátedra adicional de química técnica en el “Anderson Colleges’s”, lo que interpreta Penny como un duro golpe a su reputación.

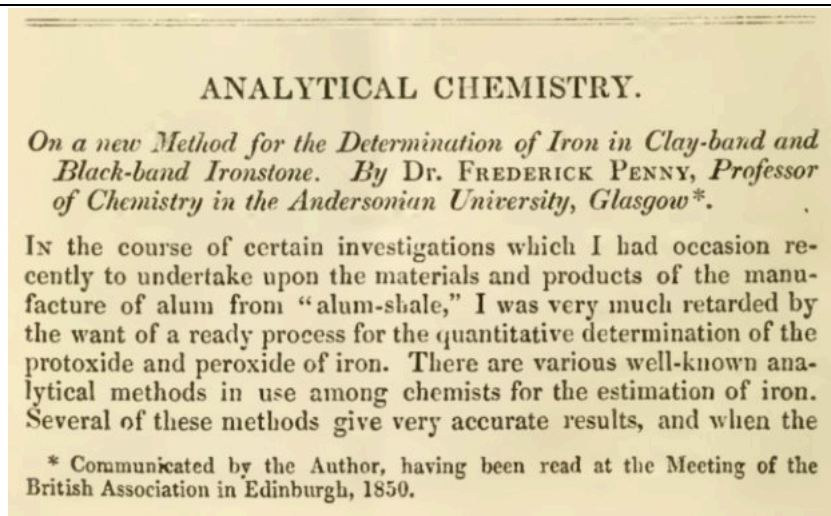


Figura 21. Trabajo de Penny sobre la determinación de hierro con dicromato (40), publicado en The Chemical Gazette.

Mathurin Joseph Fordos (1816-1878) y Amadée Gelis (1815-1882)

Detalles de la vida y obra de estos autores se han comentado previamente, mencionándose en la Tabla 2 una de sus contribuciones a la clorometría y al empleo del permanganato en el análisis de los compuestos de azufre (152).

August Dupré (1835-1907)

Dupré (153-156), Figura 22, nace en Mainz. Su padre era mercader y ciudadano del entonces “Freie Reichsstadt” de Frankfurt-am-Main. Descendiente de hugonotes (franceses) tanto de línea paterna como materna. Educación escolar variada, completada en las Escuelas Politécnicas de Giessen y Darmstadt. Comienza los estudios de química en la Universidad de Giessen a la edad de 17 años, asistiendo a las clases de Hermann Franz Moritz Kopp (1817-1892) y otros. En 1854 se desplaza a Heidelberg donde sigue las enseñanzas de Robert Wilhelm Bunsen (1811-1899) y Gustav Kirchhoff (1824-1887) entre otros, y obtiene su doctorado en 1855 a los veinte años de edad. Cincuenta años más tarde la Universidad renueva su Diploma (Goldenes Doctor-Jubiläum) en reconocimiento a su trabajo científico. Entre los compañeros de Giessen y Heidelberg que llegaron a ser famosos se encuentran Augustus Matthiessen (1831-1870), Henry Enfield Roscoe (1833-1915), y Jacob Volhard (1834-1910).

En otoño de 1855 se traslada a Londres (donde permanece el resto de su vida) convirtiéndose en asistente de William Odling (1829-1921), con quien permanece hasta 1863 en el “Guy’s Hospital”. En 1864 sucede como

“Lecturer” de Química y Toxicología en la “Westminster Hospital Medical School” a su hermano mayor Friedrich Wilhelm Dupré (1834-1908). Friedrich renuncia al puesto para dedicarse a la minería en los depósitos de sal recién descubiertos en Stassfurt (Alemania). August adquiere la nacionalidad inglesa en 1866. Renuncia al puesto en la Escuela Médica del Hospital de Westminster en 1897, practicando hasta su defunción la consultoría química en su laboratorio privado en la “Edinburg Mansion” (Westminster), tanto privada como en conexión con varios Departamentos del Gobierno, lo que venía haciendo desde 1885.

Dupré se distingue por su comprensión de los temas, su meticulosidad, originalidad, entusiasmo y capacidad para abordarlos, ya sean analíticos (alimentos, aguas), legales, accidentes laborales, explosivos, purificación de aguas, tratamiento de aguas residuales, etc. Publica no menos de 34 trabajos entre 1855 y 1902 (Proceedings and Transactions of the Royal Society of Chemistry, Journal of the Chemical Society, The Analyst), los primeros dedicados al análisis volumétrico. Su capacidad de trabajo era sobrehumana. “Fellow” de la “Royal Society” (1875), Presidente de la “Society for Public Analysts” (1877), Vicepresidente del “Institute of Chemistry” (1885), y examinador de química en el “Royal College of Physicians” (1886 y 1892).

Dupré propone un método volumétrico de determinación de ioduro en presencia de cloruro y bromuro, tras una sugerencia de Bunsen. Karl Friedrich Mohr (1806-1879) describe (52-54) los métodos de Golfier-Besseyre y de Dupré (que solo difieren en el

indicador) para la determinación de yoduro, y amplifica la sensibilidad del procedimiento. El yodo es oxidado por el cloro a yodato, eliminándose el exceso de cloro por ebullición. Añade a continuación yoduro de potasio, y el yodo liberado se valora en presencia de cloroformo. El

factor de amplificación de este método es de seis, y puede determinarse incluso una concentración de 1 mg/ml de yodo. Las referencias (157-160) pueden consultarse para introducirse en el interesante tema de las reacciones de amplificación.

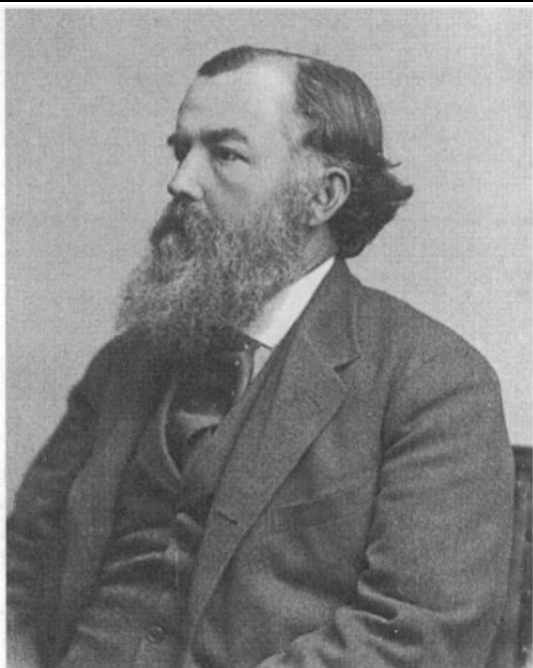


Figura 22. August Dupré (1835-1907), (153). Figura 23. Georges Denigès (1859-1951), (170).

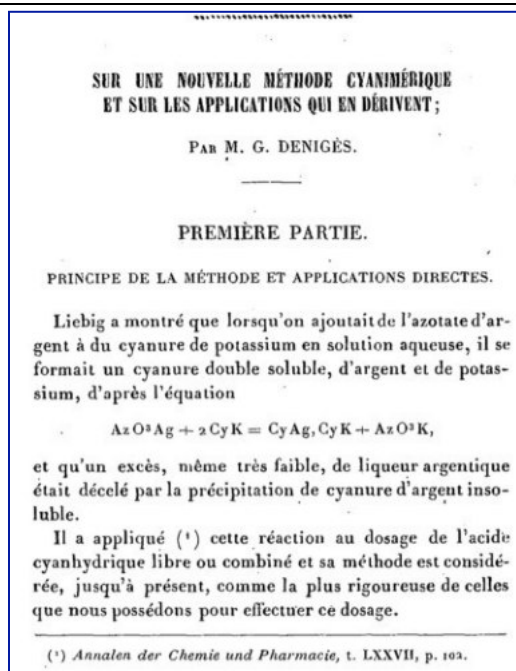


Figura 24. Trabajo publicado por Denigès “in extenso” sobre (56) el principio del método de determinación de cianuro y sobre sus aplicaciones directas e indirectas.

La determinación de la materia oxidable en agua plantea problemas, de ahí los intentos iniciales de utilizar con esa finalidad el permanganato de potasio

“The uncertainty which surrounds the determination of

the organic and other volatile matter by the ignition of the dried water-residue, has led to attempts being made to estimate indirectly, by means of potassic permanganate, the amount of organic matter present in the water before evaporation.”

Forchhammer propone en 1850 la mezcla de concentraciones conocidas de permanganato de potasio con muestras de agua y observación de la decoloración de la disolución rosada. Miller (161-163) adopta y mejora el ensayo (tiempo de contacto de 3 horas y valoración del yodo liberado por adición de ioduro de potasio al exceso de permanganato, con tiosulfato). Aún así adolece de varias deficiencias: i) no se indica una temperatura definida a la que conducir las experiencias; ii) la operación se lleva a cabo en matraces o vasos de precipitado, al aire libre, afectando en consecuencia la presencia de varios gases o de polvo en el aire a los resultados. Se ha realizado de manera simultánea la experiencia (164) con agua pura y con la muestra sujeta a experimentación, deduciendo el oxígeno absorbido por el agua del absorbido por la muestra. Es por lo que Dupré (161) propone el uso de temperatura constante, 80 °F, lo que obvia la realización del blanco y vuelve el ensayo más simple y exacto. Estos métodos no conducen a una expresión numérica de la cantidad de materia orgánica presente puesto que las aguas contienen a veces otros cuerpos que tienen la propiedad de reducir el permanganato de potasio, como hemos indicado previamente. Frankland (165) muestra en 1868 que el procedimiento es defectuoso e insatisfactorio. La variedad de versiones existentes de la prueba condujo (166) a problemas

“Solutions so different in strength are used, and there are such diverse ways of employing them, that it is difficult, and in some cases impossible, to institute any comparisons between the results arrived at”.

George Noël Fort Deniges (1859-1951)

Deniges (167-179), Figura 23, natural de Burdeos, de padre tallador de piedra, estaba destinado a ser arquitecto. Pasa la mayor parte de la vida en su ciudad nativa. Su vocación le dirige a la química, llevando a cabo en su infancia multitud de experimentos en un laboratorio rudimentario. Adquiere de su propio peculio el “Précis de Chimie” de Langlebert y los de Boutert y Monvel. La química analítica va a constituer su campo de aplicación, y en especial la química analítica orgánica. Denigès contribuye a despojar a esta disciplina de la máscara del empirismo, sentando sus bases racionales. Sus contribuciones a la microquímica son también importantes, extendiéndose a todos los campos (inorgánica, orgánica y biológica). Profesor descollante, cuya enseñanza cautiva a los jóvenes alumnos, tanto por la elocuencia de sus palabras como por la lógica de sus exposiciones. Prestigioso embajador de la ciencia y del pensamiento francés.

Bachiller en ciencias (1877), y en letras (1878). Aconsejado por un viejo amigo, el doctor Gervais-Kiosewicz, médico del hospital de Bourdeaux se embarca en la carrera médica. En esa época, las bases de las ciencias físicas, químicas y naturales se enseñaban en la Facultad de Medicina. Licenciado en ciencias físicas (1880). Doctor en medicina (1884), con la tesis “Contribution à l’acidité de l’urine”. Farmacéutico de 1ª clase (1888). Doctor en ciencias (1891) con la disertación

“Recherches sur les combinaisons de sulfites métalliques avec les amines aromatiques”. Farmacéutico superior (1892) (equivalente al Doctorado en Farmacia) con la tesis: “Contribution à l’étude des lactoses”. Obtiene también el certificado de “agrégé de chimie médicale”, siendo por tanto competente para enseñar esta materia. Denigès realiza una brillante carrera universitaria en la Facultad de medicina y farmacia de Burdeos, donde el decano Pitres crea la cátedra de química biológica, de la que llega a ser titular, desde 1898 hasta su jubilación en 1930.

Investigador apasionado y trabajador incansable no cesa jamás su labor, habiendo instalado incluso un pequeño laboratorio en su domicilio para continuar con las experiencias llevadas a cabo en la Facultad. Unos 680 trabajos en su haber (tan solo unas 40 en colaboración), el primero publicado en 1880, incluyendo 59 comunicaciones presentadas a la Académie des Sciences, aparecidas en los “Comptes rendus”. Sus revistas de preferencia incluyen el “Journal de pharmacie et de chimie”, “L’Union pharmaceutique” y sobre todo el “Bulletin des travaux de la Société de Pharmacie de Bordeaux”. Como profesor honorario continuó trabajando y publicando y a pesar de su avanzada edad todavía acudía al laboratorio de forma regular.

La cianoargentometría (Figuras 24 y 25), la reacción cérica-molibdica, los reactivos hidrostrictina, sulforesorsínico, o el reactivo sulfato merúrico ácido, están asociados a su nombre. La toxicología le debe el método nitrosulfúrico de destrucción de la materia orgánica adoptado en las investigaciones de tóxicos minerales durante las investigaciones judiciales. Es necesario subrayar que en un tiempo en el que no existían los métodos instrumentales, las técnicas colorimétricas, cronométricas y microquímicas descubiertas y puestas a punto por Denigès, eran de gran valor y permitieron progresos considerables dadas su sensibilidad, especificidad y variedad de aplicaciones.

Liebig había propuesto un método de determinación de ácido cianhídrico y de cianuros alcalinos basado (Figura 25, parte central) en la formación de un argentocianuro alcalino soluble por adición a la disolución de cianuro de una disolución valorada de nitrato de plata. La aparición de un precipitado de cianuro de plata -producto de la descomposición del complejo soluble- tras la adición de un exceso de reactivo indicaba el punto final. El método de Liebig no estaba exento de inconvenientes: i) requería operar en medio neutro, siendo inaplicable en presencia de amoníaco en el cual el cianuro de plata era soluble; ii) percepción demasiado precoz del punto final ya que el cianuro de plata precipitado bajo una forma grumosa hacía difícil su redisolución por el cianuro alcalino en exceso. La sugerencia realizada por algunos autores del uso de una pequeña cantidad de cloruro de sodio en el medio de reacción (o la de un bromuro alcalino) no daban resultado.

Denigès retoma la cuestión emprendiendo el estudio térmico de la reacción de Liebig y comprueba que el calor de formación del complejo argentocianurado es superior al

de los cloruro, bromuro y ioduro de plata, y el del cianuro de plata superior al de los cloruro y bromuro de plata, pero inferior al de ioduro de plata. Propone entonces modificar el método de Liebig recurriendo al uso del ioduro potásico como indicador, en medio fuertemente amoniacal, que impide la precipitación del cianuro de plata al formar un complejo soluble en este medio, en el que el ioduro de

plata permanece insoluble. Esta ingeniosa modificación hacen más precisa la percepción del punto final, marcado por la formación brusca de un precipitado coloidal de ioduro de plata que persiste de forma indefinida una vez formado, pasando el método a denominarse de Liebig-Denigès.

Prüfung der Blausäure und der blausäurehaltigen Wasser.

Duflos giebt zu diesem Zwecke eine Methode an, die sich auf das Gay-Lussac'sche Princip, das Fällungsmittel statt des zu fällenden Körpers zu bestimmen, gründet, und die in der That vor den bisherigen Methoden, das Berlinerblau oder das Cyansilber und Quecksilber zu bestimmen, den Vorzug einer expediteren und bequemerer Anwendung hat.

Verfahren zur Bestimmung des Blausäuregehaltes der medicinischen Blausäure, des Bittermandel- und Kirschchlorbeerwassers; von Justus Liebig.

Wenn man eine blausäurehaltige Flüssigkeit mit einer Aetzkalklösung bis zur stark alkalischen Reaction versetzt und eine verdünnte Lösung von salpetersaurem Silberoxyd langsam zugießt, so entsteht ein Niederschlag, der bis zu einer gewissen Grenze beim Umschütteln sogleich wieder verschwindet. Setzt man der Blausäure, Aetzkalklösung und einige Tropfen Kochsalzlösung zu und mischt sie sodann mit der Silberlösung, so kann man wie zuvor ein gewisses Verhältniß der letzteren zusetzen, ehe ein bleibender Niederschlag erscheint, der in diesem Falle weifs, nämlich Chlorsilber ist.

CHIMIE ANALYTIQUE. — *Méthode générale pour le dosage volumétrique de l'argent sous une forme quelconque*; par M. G. DENIGÈS.

« Le dosage volumétrique ordinaire de l'argent, fondé sur l'emploi d'un chlorure alcalin comme réactif de précipitation et le chromate de potasse comme indicateur, exige qu'on opère en milieu rigoureusement neutre; en outre, il est influencé par la présence d'un assez grand nombre de substances organiques; enfin il est limité aux combinaisons argentiques solubles dans l'eau. Le procédé de Volhard-Charpentier, au sulfocyanate de potasse, est déjà plus général, puisqu'il permet d'opérer en présence d'acide azotique, mais il exclut tous les sels d'argent insolubles dans cet acide. La méthode que nous allons décrire s'étend, au contraire, à toutes les combinaisons argentiques sans exception.

» Liebig a montré (1) que, lorsqu'on ajoute de l'azotate d'argent à du cyanure de potassium, sans excès d'alcali, il se forme un cyanure double d'argent et de potassium soluble, d'après l'équation

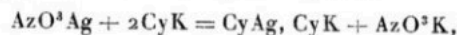


Figura 25. Determinación argentométrica de cianuro: trabajos de Duflos (39), Liebig (57) y Denigès (55).

El método es susceptible de una gran generalización: determinación de ácido cianhídrico en disolución acuosa, de cianuros alcalinos o cianuros descompuestos por álcali. Empleando una disolución valorada de cianuro de potasio es posible determinar sales de plata y todos los compuestos minerales u orgánicos susceptibles de formar combinaciones argénticas insolubles o de provocar la reducción a plata metálica. Denigès como es obvio se interesa en particular por las aplicaciones farmacéuticas y adapta su método a la determinación del ácido cianhídrico en el agua de Laurier-cerise, y al caso particular del cianuro de mercurio, permitiendo así la adopción de la cianoargentometría por el Codex desde la edición de 1908.

Su obras incluyen “Leçons d'Analyse Qualitative sur

les Metalloïdes et leurs Principaux Dérivés” y el “Précis de chimie analytique” (1898). Esta última tuvo un gran éxito, recibiendo sucesivas ediciones en 1902, 1907, 1913, 1920 y 1931, ésta última en colaboración con dos de sus discípulos Louis Chelle y André Labat. Denigès es oficial de la Legión de Honor. Ha sido honrado por la “Académie des Sciences” con el “Gran Prix Lacaze” para química. En 1897 recibió el Prix Buignet de la Academia de Medicina.

Los fulgurantes progresos del análisis instrumental han destronado los métodos propuestos por Denigès, y consideraciones ecotoxicológicas han desterrado del laboratorio químico su reactivo al sulfato de mercurio ácido. Sin embargo Denigès sigue siendo uno de esos personajes de los que la química y la farmacia pueden estar

legítimamente orgullosos. Mesnard (171) ha dicho:

“Denigés a droit à notre reconnaissance. Il appartient à l’histoire ; il a rejoint cette cohorte de savants et de sages qui ont inscrit la Chimie Analytique- et la Pharmacie. A une place de choix au livre d’or de la science. L’herbe de ‘oubli n’estompera jamais sa mémoire.”

Wilhelm Böttger (1871-1949)

Böttger (180-186), Figura 26, es natural de Leisnig (Sajonia), hijo de un comerciante de telas. Comienza en 1887 su aprendizaje como farmacéutico en Chemnitz, para poder continuar los estudios a pesar de sus dificultades económicas. Posteriormente trabaja en Berlín y Charlottenburg, y en Chur, Le Locle y Nyon (Suiza). Regresa a Alemania en octubre de 1893, estudiando farmacia en la Universidad de Leipzig, aprobando en mayo de 1895 el examen de estado farmacéutico (Staatsexamen) con el certificado de “muy bueno”. Formaban parte del tribunal los profesores Rudolf Albert Martin Böhm (1844-1926), Friedrich Wilhelm Ostwald (1853-1932), Wilhelm Friedrich Philipp Pfeffer (1845-1920), Gustav Heinrich Wiedemann (1826-1899) y Johannes Wislicenus (1835-1902). Böttger muestra una gran consideración por la actividad práctica en la farmacia y considera el laboratorio de la farmacia como una base sólida para un posterior estudio científico exitoso.

Estudia química con Ostwald, en el Physikalisch-chemisches Institut de la Universidad de Leipzig, dedicándose posteriormente a la electroquímica. A instancias de Theodor Paul (1862-1928), asistente de Ostwald, elige como tema de su tesis “The electrometer as indicator in the titration of acids and bases” (1897), elección que configura sus investigaciones futuras. Tras un año como asistente en Göttingen con Otto Wallach (1847-1931), retorna al instituto de Ostwald y se habilita (1903) como “Privatdozent” en química física y analítica. Research Assistant (1904/05) en el “Massachusetts Institute of Technology”, Boston, USA, con Arthur Amos Noyes (1866-1936). Este año, prollo en ideas científicas, conoce el sistema USA de educación. Sus impresiones sobre los colegas americanos (183) constituyen una excelente lectura. Profesor asociado en la Universidad de Leipzig (1910). “Honorar” profesor y jefe del departamento químico del Instituto de Química Física (1922), hasta su retiro, en 1937, en que es nombrado profesor emérito. A lo largo de su carrera recibe ofertas como las de Presidente de Química Analítica y Orgánica en la Escuela Técnica Alemana de Praga, o Jefe del Departamento de Química en la Oficina de Ensayos de Materiales de Berlin-Dahlen que rechaza para permanecer en Leipzig.

Tres años después de que Robert Behrend (1856-1926)

publicara en el Instituto de Ostwald la primera valoración potenciométrica (184) por precipitación, lleva a cabo (Figura 27) la primera valoración potenciométrica ácido-base. Böttger contribuyó al establecimiento del análisis potenciométrico y a su posterior desarrollo, así como a la electrogravimetría. Demuestra que la forma de las curvas de valoración guarda relación con las constantes de acidez (objeto de discusión científica en aquella época), y estudia la aplicabilidad de los colorantes a la determinación de los puntos finales en las valoraciones ácido-base, así como los errores de valoración. Introduce las disoluciones patrón FIXANAL colaborando con la casa comercial J.D. Riedel y E. De Häen AG, a partir de 1922. Introduce en la práctica los electrodos líquidos (cátodo) de mercurio.

En base a las experiencia acumulada en Göttingen y Leipzig publica en 1902 el primer libro de texto (185) en el que el análisis cualitativo se aborda enteramente sobre las bases de la teoría de Arrhenius, “Teoría del análisis cualitativo sobre la base de la doctrina de los iones”. El libro tiene siete ediciones y es traducido al ruso, italiano e inglés. Colabora en importantes empresas tales como Landolt-Börnstein; Lunge Berl; “Handwörterbuch der Naturwissenschaften”. Edita desde 1931 la valiosa serie “Die chemische Analyse”. Editor de la importante obra “Physikalische Methoden der analytischen Chemie”, en la que escribió en la sección de electroanálisis 1160 páginas, y 282 en la de análisis potenciométrico.

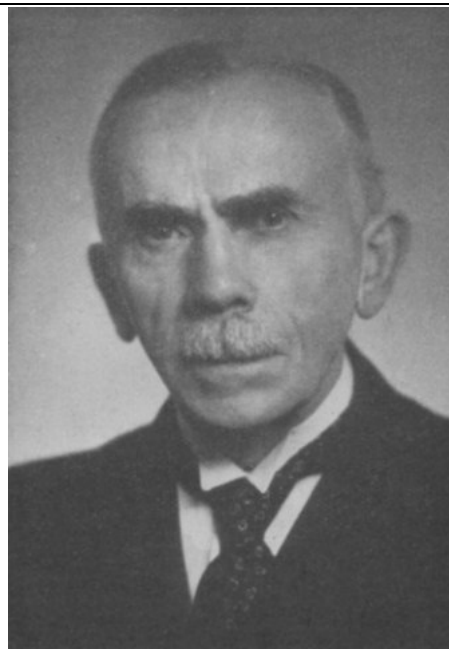


Figura 26. Wilhelm Böttger (1871-1949) (181).

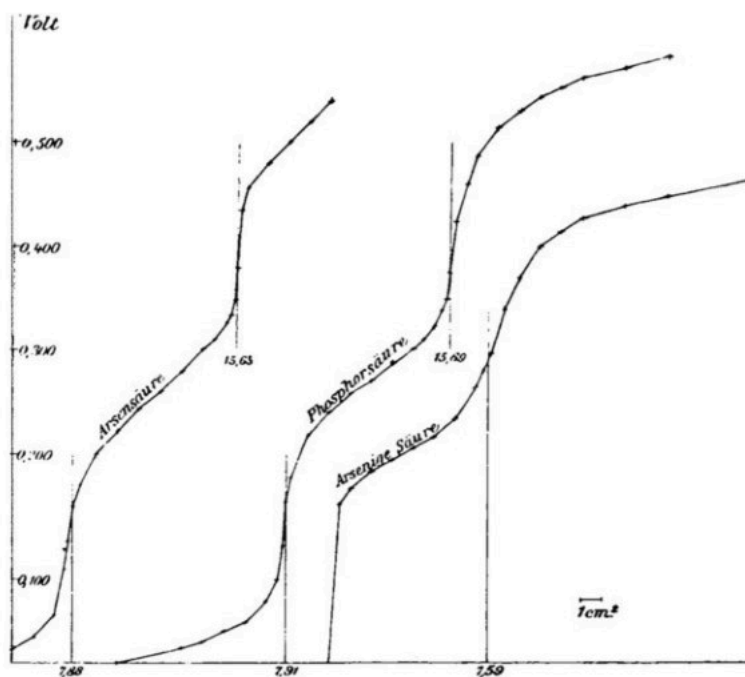


Figura 27. Curvas de valoración de los ácidos arsénico, fosfórico y arsenioso (60); primer uso por Böttger del electrodo de hidrógeno en la valoración de ácidos.

Procedente de la Escuela de Ostwald, otorga una gran importancia a la aplicación de métodos físicos, que ejercen una influencia decisiva en los fundamentos fisicoquímicos de la química analítica, que va más allá de las meras habilidades de laboratorio, entendiéndola como una disciplina científica. Recién incorporado al laboratorio de Ostwald, la lectura de su libro "Die wissenschaftlichen Grundlagen der analytische Chemie", marcó su devenir. A partir de entonces Böttger consagra su vida a la liberación de la química analítica del empirismo. Su septuagésimo cumpleaños lo celebra en el laboratorio científico de la Faberindustrie. La IUPAC lo elige miembro de la Comisión Internacional para nuevos reacciones analíticas y reactivos.

Hans Wilhelm Carl Friedenthal (1870-1942)

Friedenthal, fisiólogo, antropólogo y científico alemán, de ascendencia judía, nace en Scheitnig (Wroclaw), de padre banquero (Presidente de la junta del Banco Nacional en Berlín) y propietario de tierras en Goldschmieden (próximo a Breslau/ Wroclaw) (187-190). Estudia medicina en Kiel, Heidelberg, Múnich, Berlín y Bonn, doctorándose en 1894. Su nombre está asociado a los orígenes de la escala de pH - ideada por Soren Peter Lauritz Sørensen (1868-1939) en 1909- al encontrar en 1904 una forma sencilla de medir la concentración de iones hidrógeno (19-20), con la ayuda de indicadores coloreados. El interés de los fisiólogos y biólogos en la fuerza de los ácidos radica en que pequeños cambios de acidez juegan un papel determinante en los procesos vitales.

Friedenthal suministra pruebas del parentesco entre el hombre y el primate. Trabaja unos meses en la fisiología

de los órganos digestivos con Ivan Petróvich Pawlow (1849-1936) en San Petersburgo. Se casa en 1895 con Martha Anna Ludowika, persona de origen humilde, comprometida socialmente (ancianos y niños pobres en áreas rurales) con la ayuda de los activos de su marido. Se divorcia en 1924 y Martha se une en segundas nupcias con el sociólogo Alfred Vierkandt (1867-1953). A partir de 1902 Friedenthal enseña antropología en la Universidad de Berlín. En 1914 realiza un viaje de estudios con su hijo Richard a través de los Balcanes, Hungría, Rumania, Turquía y Grecia. Firma en 1914 como médico de la facultad de medicina de la Universidad de Berlín, la "Declaración de los profesores del Reich alemán". En 1916 revende por razones financieras su casa en Nikolassee (donde tenía un laboratorio privado), al haber gastado la mayor parte de su fortuna en bonos de guerra carentes de valor.

Director del Departamento de Biología Experimental (1919) y Biología Sexual (1920) del Instituto de Ciencias Sexuales de Magnus Hirschfeld (1868-1935). Profesor Honorario de la Universidad de Berlín (1924). Funda el Instituto de Humanidades. Dada la asimilación de sus antepasados (su familia se había hecho bautizar en 1832) y los méritos propios acreditados no abandona Alemania después de 1933, pensando estar seguro. El 15 de agosto de 1942, Friedenthal se suicidó en su apartamento en Mommsenstraße, en vista de su inminente deportación. Fue enterrado en el cementerio protestante de la Santa Cruz en Berlín en un entierro en urna el 7 de septiembre de 1942.

Pál Szily (1878-1945)

Szily (189-190), Figura 28, natural de Budapest,

estudia medicina y pasa a ser asistente en el Instituto de Fisiología, donde lleva a cabo investigaciones fundamentales sobre la determinación colorimétrica de la concentración de iones hidrógeno. En 1903 publica la aplicación de los indicadores en la determinación de la reacción de fluidos animales. Dado que cada indicador cambia de color a una concentración de iones hidrógeno específica, tiene la idea de utilizar indicadores para determinar la concentración de los iones hidrógeno del suero. Establece con la ayuda de varios indicadores una escala para la estimación de la acidez. Empleando siete indicadores diferentes lleva a cabo una determinación aproximada de la acidez del suero humano. En el curso de estas investigaciones también determina la resistencia del suero sanguíneo a los efectos de los ácidos y de las bases (la capacidad reguladora).

En 1903 expone sus resultados ante la Sociedad de Fisiología de Berlín y Friedenthal hace las gestiones necesarias para que Szily continúe sus investigaciones allí. Friedenthal comienza investigaciones en el mismo área y perfecciona el método de Szily usando un elevado número de indicadores y empleando disoluciones reguladoras estándar de concentración de iones hidrógeno precisamente conocida. En 1904 Szily sugiere la preparación de disoluciones de concentraciones de iones hidrógeno conocidas por mezcla de fosfatos primarios y secundarios en diferentes proporciones, descubriendo las disoluciones reguladoras artificiales. Eduard Salm, uno de los estudiantes de Friedenthal publica varios trabajos (191-194) en este campo. Investiga por ejemplo el cambio de color de unos 45 indicadores y da indicaciones precisas para la determinación colorimétrica de la concentración de iones hidrógeno. Uno de estos trabajos (1907) contiene la definición y el primer cálculo del punto de equivalencia de la valoración de ácidos y bases débiles.



Figura 28. Pál Szily (1878-1945) (189).

Las investigaciones en esta área fueron desarrolladas por el danés Sørensen que introduce en 1909 el concepto de pH, en sus “Estudios Enzimáticos II”, cuando trabajaba en los laboratorios de la fundación Carlsberg, de los que era Jefe del Departamento de Química. Sørensen había sustituido a Johan Gustav Christoffer Thorsager Kjeldahl

(1849-1900), en la dirección. En 1904, Szily trabaja en la clínica de cirugía de la Universidad de Budapest. En 1909 es director del laboratorio serológico y bacteriológico del hospital judío de Budapest. Investiga los efectos terapéuticos del Salvarsan y comunica sus logros a Paul Ehrlich (1854-1915) que sigue con interés los resultados de la introducción de la droga en Hungría.

Tras la guerra publica estudios sobre terapia de proteínas, pero su actividad científica se extingue poco a poco debido a las exigencias de la práctica privada de la medicina en Budapest. En 1928 marcha como urólogo del Servicio Nacional de Salud a una pequeña ciudad Moronmagyaróvár. Tras la asunción del poder por los alemanes en Hungría, Szily, diabético, es trasladado al campo de concentración de Cyör, escapando los últimos días de la guerra de ser deportado a Alemania, gracias a sus conexiones profesionales. Muere poco tiempo después al carecer de la necesaria medicación.

4. COMENTARIOS FINALES

Como hemos indicado en un trabajo previo (195), la enseñanza de la química en el pasado ha estado estrechamente asociada a los estudios de Medicina. De ahí que médicos y farmacéuticos, especialmente estos últimos hayan realizado importantes contribuciones (1-20) en un campo de tanta relevancia práctica como es el del análisis volumétrico. Determinaciones como la materia orgánica del agua, de la dureza del agua con disolución de jabón, la de hierro con dicromato, o la argentométrica de cianuro, han sido puestas a punto por autores farmacéuticos. Destaca también como tema de estudio el análisis de las aguas minerales, en el que los autores farmacéuticos españoles, e.g. Antonio Casares (196), han estado tan implicados. Las aguas minerales siguen siendo hoy día objeto de especial atención (197-198) como se advierte en estos Anales.

5. REFERENCIAS

1. Sáez-Plaza P, Asuero AG. La barrilla y la sosa sintética (1ª Parte). Mem R Acad Sev Sci 2016; 19: 128-49.
2. Sáez-Plaza P, Martín J, Asuero AG. La sosa sintética (2ª Parte). Mem R Acad Sev Sci 2016; 19: 150-70.
3. Sáez-Plaza P, Martín J, Díaz-Montaña EJ, Asuero AG. The contribution of Francis Home (1720-1813) and William Lewis (1708-1781), pharmaceutical authors, to the alkalis and bleaching. Ann R Acad Nac Farm 2017; 83(4): 403-20.
4. Sáez-Plaza P, Martín J, Asuero AG. El descubrimiento de los halógenos ¿química o farmacia? (1ª Parte), Mem R Acad Sev Cien 2017; 20: 181-203.
5. Sáez-Plaza P, Martín J, Asuero AG. El descubrimiento de los halógenos ¿química o farmacia? (2ª Parte): yodo, Mem R Acad Sev Cien 2017; 20: 205-40.
6. Sáez-Plaza P, Martín J, Asuero AG. El descubrimiento de los halógenos ¿química o farmacia? (3ª Parte): bromo, triadas y flúor, Mem R Acad Sev Cien 2017; 20: 241-81.
7. Martín J, Sáez-Plaza P, Asuero AG. François-Antoine-

- Henry Descroizilles (1781-1825), démonstrateur royal de chimie, apothecary, inventor and industrial chemist. The father of titrimetric analysis. Part I. *Ann R Acad Nac Farm* 2018; 84(2): 185-203.
8. Martín J, Saez-Plaza P, Asuero AG. François-Antoine-Henry Descroizilles (1781-1825), démonstrateur royal de chimie, apothecary, inventor and industrial chemist. The father of titrimetric analysis. Part II *An Real Acad Nac Farm* 2018; 84(3): 255-75.
9. Saez-Plaza P, Asuero AG, Martín J. From the early history of iodometric methods: from its inception to Robert Bunsen. *An Real Acad Nac Farm* 2018; 84(3): 276-88.
10. Saez-Plaza P, Asuero AG, Martín J. From the early history of iodometric methods: from Robert Bunsen to Karoly Tham, *An Real Acad Nac Farm* 2018; 84(4): 337-45.
11. Saez-Plaza P, Martín J, Asuero AG. The Hungarian contribution to iodometric methods, Karoly Than and Winkler Lajos, the determination of dissolved oxygen and the yodo index. *An Real Acad Nac Farm* 2017; 83(3): 332-42.
12. Saez-Plaza P, Asuero AG, Martín J. An annotation on the Kjeldahl method, *An Real Acad Nac Farm* 2019; 85(1): xxx-xxx.
13. Saez-Plaza P, Martín J, Asuero AG. Dichromate oxidation of ethanol and phenol bromination: a tale of two reactions. *An Real Acad Nac Farm* 2017; 83(3): 313-20.
14. Saez-Plaza P, Asuero AG, Martín J. First texts of volumetric analysis, *An Real Acad Nac Farm* 2018; 84(3): 247-54.
15. Saez-Plaza P. De los Alcalis del Comercio a los Métodos Iodométricos: Contribuciones Farmacéuticas al Análisis Volumétrico, Tesis Doctoral, Universidad de Sevilla, 2016.
16. Rancke Madsen E. The Development of Titrimetric Analysis Hill 1806. Copenhagen: Gad 1958.
17. Labrude P. Les pharmaciens et l'histoire de la titrimétrie: Phillippe Jaussaud, Histoire de la Titrimétrie, les Actualités Pharmaceutiques, septembre 1995 (n° 334) à janvier 1996 (n° 338). *Rev Hist Pharm* 1996; 84(309): 207-8.
18. Poggiale A-B. Traité d'Analyse Chimique par la Méthode des Volumes. Paris: J B Bailliere et Fils 1858.
19. Szabadváry F. History of Analytical Chemistry. Yverdon, Switzerland: Gordon and Breach 1992.
20. Laitinen HA, Ewing GW. A History of Analytical Chemistry. Washington DC: American Chemical Society 1997.
21. Catalogue of Scientific Papers (1800-1863), Vol III, Royal Society of London. London: Cambridge University Press 1869.
22. Newmann C. Lectiones chymicae von Salibus Alkalino-Fixis und von Camphora. Berlin 1727: p. 77.
23. Wiegleb J Ch. Handbuch der allgemeinen und angewandten Chemie. Berlin: Settin 1781; 1: 549.
24. Fordice. On the cause of the additional weight which metals acquire by being calcined. *Phil Transact* 1792; 82: 374-82.
25. Meyer JCF. Beytrag zu den Versuchen mit der blauen Farbe der Viole. *Crells neuesten Entdeck* 1783; 10: 67.
26. Lowitz T. Ueber das Verfahren, den Essig bis zum höchsten Grade zu concentriren und in Krystallgestalt darzustellen. *Crell Ann* 1790; 1: 206-18.
27. Gaultier de Claubry H. De la détermination dans les eaux naturelles ou minérales, des proportions des acides carbonique ou sulfhydrique libres ou combinés aux bases. *J Pharm Chim* 1861; 43: 167-73.
28. Forchhammer JG. On a new method of ascertain the quantity of organic matter in water. *Brit Assoc Rep* 1849; pt 2: 37-8; *Chem Gaz* 1849; 7: 417-8; *L'Institut* 1849; 17(830): 383.
29. Bussy AB. Nouvelles observations sur les deux variétés d'acides arsénieux (Commissionnaires MM Chevreul, Dumas, Pelouze). *Compt rend* 1847; 24: 774-6; *J Pharm Chim* 1847; 12: 321-35.
30. Henry O. De l'application au tannin pour comme moyen alcalimétrique. *J Pharm* 1834; 20 (8): 429-37; *J Prack Chem* 1834; 3:1-6; *Lieb Ann* 1835; 13: 96-104.
31. Henry O. Nouvelles expériences pour l'essai des potasses du commerce et appareil dit potassiometre proposé pour l'effectuer. *J Pharm Chim* 1845; 7: 214-22.
32. Henry O. Nouveau procédé de dosage de l'or para la voie humide et essais qui s'y rattachent. *J Pharm Chim* 1847; 11: 5-10.
33. Henry O. Emploi de l'hypermanganate de potasse pour la recherche de l'iode et du brôme existant dans les eaux minérales à l'état de combinaisons salines. *J Pharm Chim* 1855; 27: 423-6.
34. Morin. Mémoire sur le chlorure de chaux (lu à la Société de Physique et d'Histoire naturelle de Genève). *Ann Chim Phys* 1828; 37: 139-60.
35. A New Process for Purifying the Waters supplied to the metropolis by the existing water companies, Richard and John E. London: Taylor 1841.
36. Clark. On the examination of water for towns, for its harness, and for the incrustation it deposits on boiling. *Chem Gaz* 1847; 5: 100-6.
37. Boutron, Boudet, De l'hydrotimétrie ou nouvelle méthode d'analyse des eaux de sources et de rivières (Commissaires MM Thenard, Dumas, Pelouze). *Comp Rend* 1855; 40: 679-83.
38. Boutron, Boudet F. Hydrotimétrie. Nouvelle méthode pour déterminer les proportions des matières en dissolution dans les eaux de sources et de rivières. Paris: Victor Masson 1860; 1862 (Troisième Ed.); 1866 (Quatrième Ed.).
39. Duflos. Prüfung der Blausäure und der blausäurehaltigen Wasser. *Lieb Ann* 1837; 24(3): 310-2.
40. Pelouze J. Mémoire sur un nouveau mode de dosage du

- cuivre. *Ann Chim Phys* 1846; 16: 426-35.
41. Pelouze J. Second mémoire sur le dosage du cuivre(I). *Ann Chim Phys* 1846; 17: 393-421.
42. Margueritte F. Mémoire sur un nouveau procédé de dosage du fer par la voie humide. *Ann Chim Phys* 1846; 18: 244-55.
43. Pelouze J. Sur un nouveau mode de dosage des nitrates, et particulièrement du salpêtre. *Ann Chim Phys* 1847; 20: 129-43.
44. Penny. On a new method for the determination of iron in clay-band and black-band ironstone. *Chem Gaz* 1850; 8: 330-7.
45. Penny. On the valuation and composition of protochloride of tin. *Quart J Chem Soc* 1852; 4: 239-51.
46. Penny. Note on the valuation of protochloride of tin. *Quart J Chem Soc* 1855; 7: 50-1.
47. Penny. On the valuation of indigo. *Quart J Chem Soc* 1853; 5: 297-303.
48. Fordos J, Gelis A. Note sur la chlorimétrie et sur la transformation spontanée des hypochlorites en chlorites. *J Pharm Chim* 1855; 28: 370-4; On chlorometry, and on the spontaneous transformation of hypochlorites into chlorites. *The Chemist* 1855; 25: 147-9.
49. Fordos J, Gelis A. Observations critiques sur l'emploi du permanganate de potasse dans l'analyse des composés de soufre. *J Pharm Chim* 1859; 36: 113-21.
50. Dupré A, Dupré F. Volumetrische Bestimmung der Jodverbindungen bei Gegenwart von Chlor- und Brommetallen. *Lieb Ann* 1855, 94(3): 365-73.
51. Dupré A, Dupré F. On the volumetric determination of iodides in the presence of metallic chlorides and bromides. *Chem Gaz* 1855; 13: 376-8.
52. Mohr F. *Lehrbuch der Chemisch-analytischen Titrimethode*. Braunschweig: Druck und Verlag von Friedrich Vieweg und Sohn 1870: Bestimmung des Jods durch Oxydation, pp. 261-4.
53. Mohr F. *Traité d'Analyse Chimique par la Méthode des Liqueurs Titrées*, Classen A (Ed.), Troisième ed. Française, Gautier L (Trad), sixième ed. Allemande. Paris: Librairie F. Savy 1886: Dosage de l'iode par oxydation, pp. 279-82.
54. Beckurts H. *Die Methoden der Massanalyse*, Druck und Verlag von Friedr. Braunschweig: Vieweg & Sohn Akt.-Ges 1931: Methode von A. und F. Dupré, pp. 655-7.
55. Deniges G. Méthode générale pour le dosage volumétrique de l'argent sous une forme quelconque. *Comp rend* 1893; 117: 1078-81.
56. Denigès G. Sur une nouvelle méthode cyanimérique et sur les applications qui en dérivent. Première Partie: Principe de la méthode et applications directes. *Ann Chim Phys* 1895; 6: 381-99; Deuxième Partie: Applications indirectes; 309-428.
57. Liebig vJ. Verfahren zur Bestimmung des Blausäuregehaltes der medicinischen Blausäure, des Bittermandel-und Kirschchlorbeerwassers. *Ann Chem* 1851; 77: 102-7.
58. Burgot J-L. *Ionic Equilibria in Analytical Chemistry*. New York: Springer 2012: Appendix F. A study of Liebig-Denigès titration curve, pp. 753-61.
59. Friedenthal HW. Bestimmung der Reaktion einer Flüssigkeit mit Hilfe von Indikatoren. *Z. Elektrochem* 1904; 10: 113-9.
60. Böttger W. Die Anwendung des Elektrometers als Indikator beim Titrieren von Säuren und Basen. *Z phys chem* 1897; 24: 253-301.
61. Szily P. Indikátorak alkalmazásáel állati folyadékok vegyhatásának meghatározására. *Orvosi Hetilap* 190; 45: 509-518.
62. Kerstein G. Wiegler, Johan Christian, En *Dictionary of Scientific Biography*, Vol XIV, Gillispie CC (Ed.). New York: Charles Scribner's Sons 1976; pp. 332-3.
63. Hufbauer K. Neumann, Caspar. En *Dictionary of Scientific Biography*, Vol X, Gillispie CC (Ed.). New York: Charles Scribner's Sons 1974; pp. 25-2
64. <http://www.biusante.parisdescartes.fr/histmed/image/anmpx22x2449>
65. Hufbauer K. *The Formation of the German Chemical Community (1720-1795)*. Berkeley: University of California Press 1982.
66. https://de.wikipedia.org/wiki/Johann_Christian_Wiegler
67. Coley NG. George Fordyce M.D., F.R.S. (1736-1802) Physician-chemist and eccentric. *Notes R Royal Soc Lond* 2001; 55(3): 395-409.
68. Pierson S. Meyer, Johann Friedrich, En *Dictionary of Scientific Biography*, Vol IX, Gillispie CC (Ed.). New York: Charles Scribner's Sons 1974; pp. 346-7.
69. https://de.wikipedia.org/wiki/Johann_Carl_Friedrich_Meyer
70. https://de.wikipedia.org/wiki/Johann_Tobias_Lowitz
71. https://www.fuerthwiki.de/wiki/index.php/Tobias_Lowitz
72. Figurowski N. Lovits (Lowitz), Johan Tobias, En *Dictionary of Scientific Biography*. Vol VIII, Gillispie CC (Ed.). New York: Charles Scribner's Sons 1973; pp. 519-20.
73. Staum MS. Marggraff, Andreas Sigismund, En *Dictionary of Scientific Biography*. Vol IX, Gillispie CC (Ed.). New York: Charles Scribner's Sons 1974; pp. 104-7.
74. Marggraff AS. *Opusculs Chimiques*. Paris 1762.
75. Berman A. Gaultier de Claubry, Henri-François, En *Dictionary of Scientific Biography*, Vol V, Gillispie CC (Ed.). New York: Charles Scribner's Sons 1972; pp. 297-8.
76. Goldberg ED. Forchhammer, Johan Georg. En *Dictionary of Scientific Biography*, Vol V, Gillispie CC (Ed.). New York: Charles Scribner's Sons 1972; pp. 71-2.
77. https://en.wikipedia.org/wiki/Johan_Georg_Forchhammer
78. Fresenius R. *A System Instruction of Quantitative Chemical Analysis*. Johnson SW (Ed.). New York: Wiley 1871: p. 486.

79. Fresenius R. Anleitung zur Quantitativen Chemischen Analyse. Braunschweig: Druck und Verlag von Friedrich Vieweg und Sohn 1862; p. 665.
80. Riche A. Bussy, Notice biographique. J Pharm Chim 1882; 5: 01-324.
81. Planchon. Allocution 1882; 5: 556-9.
82. Centenaire de L'École Supérieure de Pharmacie de l'Université de Paris 1803-1903, Volume Commémoratif. Paris: A. Joanin et Cie, Éditeurs.
83. Bussy A. Funérailles de M. Bouillon-Lagrange. Discours. Université de France, Académie de Paris, École de Pharmacie: pp 8.
84. Bussy A. Sur Joseph-Louis Proust, Membre de l'Institut et de la Légion d'Honneur, Pharmacien, Membre de l'Académie royale de Médecine. J Pharm 1826, 12; 379-87.
85. Bussy A. Eloge de Pierre Robiquet. J Pharm 1841; 220-42.
86. Bussy A. Boutron-Charlard, Traité de moyens de reconnaître les falsification des drogues simples et composés et d'en constater le degré de pureté. Paris: Thorine 1829: p. 507.
87. Faure AP. De la sophistication des substances médicamenteuses et des moyens de la reconnaître. Paris: Chez de Colas 1812.
88. Bussy A. Boutron-Charlard. Tratado de los medios de averiguar las falsificaciones de las drogas simples u compuestos y de componer su grado de pureza, José Luis Casaseca (Trad.). Madrid: Imprenta de V Larrez 1835.
89. Misas Jimenez RE. Un químico español del reinado de Fernando VII: José Luis Casaseca y Silvan, LLULL 1996; 19: 131-60.
90. Roldan Guerrero R, Casaseca JL. En Diccionario Biográfico y Bibliográfico de Autores Farmacéuticos Españoles, Tomo I, Edición Facsímil. Madrid: RANF 2003: pp. 624-5.
91. Wisniak J. Antoine Alexandre Brutus Bussy. CENIC 2012; 43: 1-19.
92. <http://www.biusante.parisdescartes.fr/histmed/image?anno0184>
93. Lafont O. Dictionnaire d'Histoire de la Pharmacie. Des origines à la fin du XIXe siècle, 2nd ed. Paris: Pharmathemes 2007: Bussy (Antoine), p. 84.
94. https://en.wikipedia.org/wiki/Étienne_Ossian_Henry
95. Henry O. Henry, O. fils Traité pratique d'analyse chimique des eaux minérales potables et économiques avec leurs principales applications a l'hygiène et a l'industrie. Paris: Gelmer Baillière 1858.
96. Henry N-E, Henry, E-O. Tratado Práctico de Analisis Quimica de las Aguas Minerales Potables y Económicas. Imprenta de Manuel Álvarez 1858.
97. Roldan Guerrero R. Diccionario Biográfico y Bibliográfico de Autores Farmacéuticos Españoles, Tomo IV. Caracas: IMPHOE 1976: Ruiz y Gómez, Ramón, pp. 386-90.
98. Gualberto Talegon J. Biografía del Licenciado en Farmacia D. Ramón Ruiz y Gómez escrita en virtud del acuerdo del Colegio de Farmacéuticos de Madrid y leída el 21 de agosto de 1868 en la sesión pública del aniversario 131 de su Institución oficial, Imprenta de J.M. Madrid: Ducazcal 1868.
99. Henry, padre e hijo. Manuel de la Analisis Quimica de las Aguas Minerales Medicinales y de las destinadas a la Economía Doméstica, Diez Moreno M (Trad.). Madrid: Imprenta de Verges 1829.
100. Morin, Antoine; <http://www.hls-dhs-dss.ch/textes/f/F43671.php?topdf=1>
101. Dolivo A. Pharmaciens-botanistes à Genève et dans la canton de Vaud aux XIX^e et XX^e siècle. Bull Soc Vandoise Sci Nat 2000-2001; 87(3): 211-27.
102. Recueil authentique des Lois et Actes du Gouvernement de la République et Canton de Genève, Imprimerie de Jules-G^{me} Fick. Genève, 1845; 31: 22-3, 28.
103. Mémoires et Documents publiés par la Société d'histoire et D'archéologie de Genève, 1879-1888; 146-147 (Juin 1879), publ. 1888.
104. Dillemann G. Les médailles récompenses des étudiants en pharmacie lauréats au concours des prix. 2e partie : les prix de l'Ecole de Pharmacia de Paris (1804-1841). Rev Hist Pharm 1985; 73(265): 168-82.
105. Scott EL. Clark, Thomas. En Dictionary of Scientific Biography, Vol III, Gillispie CC (Ed.). New York: Charles Scribner's Sons 1971: pp. 289-90.
106. Thomas Clark. En Proceedings at the Meeting of the Chemical Society, Anniversary Meeting, March 30th, 1868. J Chem Soc 1868; 21: viii-xvi.
107. Bain A. Biographical Memoir of Dr. Thomas Clark, Transactions of the Aberdeen Philosophical Society, Vol 1, including resume of the work of the society from 1840 to 1884. Aberdeen 1888: pp. 101-15.
108. Chalmers R. "Hot-Blast" Clark: Thomas Clark, Professor of Chemistry, Marischal College, 1833-1860. Anal Proc 1980; 17: 463-6.
109. Green JHS. Thomas Clark (1801-1867) a biographical study. Ann Sci 1957; 13(3): 164-79.
110. Portrait sérieux d'Antoine-François Boutron-Charlard (1796-1870), pharmacien et membre du Conseil de Salubrité; <http://parismuseescollections.paris.fr/fr/musee-carnavalet/oeuvres/portrait-serieux-d-antoine-francois-boutron-charlard-1796-1870-pharmacien>
111. Wisniak J. Antoine-François Boutron-Charlard. CENIC 2016; 47(1): 58-67.
112. Planchon. M Boutron. J Pharm Chim 1879; 30: 516-21.
113. Planchon. Boutron-Charlard, Eloge académique. L'Union Pharmaceuquique 1879; Supp N° 12 Décembre: 177-80.
114. Boutron, Boudet F. Recherches sur les eaux potables. J Chim Pharm 1854; 25: 401-15 ; 1854; 26: 16-24; 104-16.
115. Boutron, Boudet. Observations sur les eaux potables.

- Bull l'Acad Imp Méd 1853-1854; 19: 607-24.
116. Patissier Ph, Boutron-Charlard AF. Manuel des Eaux Minérales Naturelles, 2nd ed. Paris: Louis Colas, Libraire 1837.
117. Buswell AM. Boutron Boudet soap solution. J Am Wat Works Assos 1922; 9(6): 892-6.
118. Académie des Sciences, Prix Décernés, Prix relatifs aux arts insalubres. J Savants 1856: p. 121.
119. Ionescu LG, Schufle JA. Jose Luis Casaseca, founder of the Cuban Institute of Chemical Research. J Chem Educ 1978; 55(9): 583.
120. Fotografia de Boudet, Felix Henri (1806-1878); <http://www.biusante.parisdescartes.fr/histmed/image?anmpx07x0055>
121. Boudet E. Félix-Henri Boudet, 1806-1878. Le Mans, 7 décembre 1879, Typ Ed. Monnoyer: Le Mans.
122. Boudet F. Discussion sur les Eaux Potables. Discours prononcé dans la séance du 17 février 1863, Académie impériale de Médecine. Paris: J-B Baillière et Fils 1863.
123. Riche A. Éloge de M. Felix Boudet, membre de l'académie de Médecine, secrétaire de la Société'. L'Union Pharmaceutique Mai 1879: 129-34.
124. Henri Sainte-Claire Deville, Riche, Mehu, Marjolin. Discours prononcés le 8 avril 1878 sur la tombe de M. Félix Boudet. Paris: Imprimerie Arnous de Rivière 1878; J Pharm Chim 1878; 27: 395-401.
125. Boudet. Pétition et Mémoire présentes a M Le Ministre de L'Intérieur par les élevés en pharmacie de Paris pour obtenir la Réorganisation de leur École, F. Savy. Paris: Lote: Bibliothèque de Pharmacie 25644 1840.
126. Casares López R. Tratado de Bromatología, Universidad Complutense, Facultad de Farmacia, Departamento de Bromatología, Toxicología y Análisis Químico Aplicado, 1978.
127. Wikipedia, Dureté de l'eau; https://fr.wikipedia.org/wiki/Dureté_de_l'eau
128. Wikipedia, Adolphe Ferdinand Duflos; https://en.wikipedia.org/wiki/Adolph_Ferdinand_Duflos
129. Duflos, Adolphe Ferdinand; https://www.zobodat.at/biografien/Dufour_Jean-Marie-Leon_Lexikon_Naturwissenschaften_7_Lieferung-27.pdf
130. Professor Adolf Ferdinand Duflos. Am J Pharm 1889; 61; 592.
131. Berman A. Pelouze, Théophile-Jules. En Dictionary of Scientific Biography, Vol X, Gillispie CC (Ed.). New York: Charles Scribner's Sons 1974: p. 499.
132. Wisniak J. Théophile-Jules Pelouze, glass, wine and explosives. CENIC 2002; 22(2): 87-94.
133. https://es.wikipedia.org/wiki/Archivo:Theophile_Jules_Pelouze.jpg
134. Brock WH. Penny, Frederick. En Dictionary of Scientific Biography, Vol X. New York: Charles Scribner's Sons 1974: pp. 510-1.
135. Irving H. The centenary of Penny's process: a landmark in the history of analytical chemistry. Sci Progr 195; 39(153): 63-6.
136. https://en.wikipedia.org/wiki/Frederick_Penney
137. Adams JA. Biographical Sketch of the late Professor Penny. Glasg Med J 1870; 2: 258-70.
138. Stas JS. Atomgewichtsbestimmungen. V. Atomgewichte der Elemente. Z Anal Chem 1868; 7: 160-71.
139. Obituary notice of Penny, Frederick. J Chem Soc 1870: 301-6.
140. Roscoe HE. Dr. Penny, FRSE. Nature 1869-1870; 1: 138.
141. Presidential address. Dr. Frederick Penny, Proc Phil Soc Glasg 1870-1871; 7: 364-71.
142. Burnst DT. Romance, murder and mystery: Frederick Penny and the murders by poisoning in Glasgow, Historical Group Newsletter and Summary of Papers. Winter 2016; 69: 1-3.
143. ANON. The latest Professor Penny. The Lancet 1869; 2: 750.
144. Butt J. Yames Young, Scottish Industrialist and philanthropist. PhD Thesis, The University of Gasglow, Department of Economic History, December 1963.
145. Anderson's University Election of Professor of Chemistry. Pharm J Trans 1870-1871; 1(third series): 258.
146. James FAFL (Ed). The Correspondence of Michael Faraday: 1841-1848; Vol 3, Letters 1334-2145. London: The Institution of Engineering and Technology 1996; 2013: 161.
147. <https://www.revolvy.com/page/Frederick-Penney>
148. Penny F. On the application of the conversion of chlorates and nitrates into chlorides and of chlorides into nitrates, to the determination of several equivalent numbers (communicated by Hennell). Phil Trans Roy Soc London 1839; Part I: 13-24.
149. Adams J. Biographical Sketch of the late Frederick Penny, Ph.D., F.R.S.E., Professor of Chemistry. Anderson's University, Glasgow 1870: private circulation, pp. 39.
150. Burns DT. Analytical Chemistry: Scottish dimensions, 1580-1880. Anal Proc 1990; 27: 202-8.
151. Butt J, James Young, Scottish Industrialist and Philanthropist. Ph D Thesis, The University of Glasgow, Department of Economic History 1963.
152. Berman A. Fordos, Mathurin-Joseph. En Dictionary of Scientific Biography, Vol V, Gillispie CC (Ed.). New York: Charles Scribner's Sons 1972: pp. 72-3.
153. <https://www.geni.com/people/August-Dupré-FRS/6000000002626094945>
154. Chirnside RC, Hamence JH. The Practising Chemists. A History of the Society for Analytical Chemistry

- 1874-1974. London: The Society for Analytical Chemistry 1974: pp. 19-20.
155. Peden JD. PAs of the past. *Proc Anal Div Chem Soc* 1977; 14(7): 168-71.
156. Hake HW. August Dupré Born Sept 6th, 1835; Died July 15th, 1907. *J Chem Soc* 2269-2275.
157. Blaedel WJ, Bogulaski RC. Chemical amplification in analysis: a review. *Anal Chem* 1978; 50(8): 1026-32.
158. Burns DT, Townshend A. Amplification reactions; origins and definitions – progress and present status. *Talanta* 1992; 39(7): 715-35.
159. Belcher R. Amplification reactions. *Talanta* 1968; 15(4): 357-67.
160. Belcher R. Amplification reactions. *Talanta* 1977; 24(8): 533-4.
161. Dupre. Some observations on the permanganate test in water analysis. *Analyst* 1885; 10: 118-22.
162. Miller WA. Discourse on the analysis of potable waters. *Proc Meeting Chem Soc* 1865; 18: 342-59.
163. Miller WA, Observations on some points on the analysis of potable waters. *J Chem Soc London* 1865; 18:117-32.
164. Meymott Tidy C. The processes for determining the organic purity of potable waters. *J Chem Soc Trans* 1879; 35: 46-104.
165. Frankland E, Armstrong HE. XI. On the analysis of potable waters. *J Chem Soc London* 1868; 21: 77-108.
166. Fox CB. Sanitary Examinations of Water, Air and Food, A Vade Mecum for the Medical Officer of Health. 2nd ed. Philadelphia: P. Blakiston, Son & Co 1887: pp. 26-7.
167. Jaszczak E, Polkowska Z, Narkowicz S, Namiésnik J. Cyanides in the environment – analysis- problems and challenges. *Environ Sci Pollut Res* 2017; 24(19): 15929-48.
168. Devaux G. Grands pharmaciens: Georges Denigès (1859-1951). Quelques aspects de son œuvre en chimie analytique. *Rev Hist Pharm* 2002; 90(336): 717-27.
169. Delaby R. Notice nécrologique sur le professeur George Denigès. *Bull Acad Natl Med* 1951; 135 (15-16): 266-9.
170. Devaux G. Pharmaciens aquitains célèbres. *Bull Soc Pharm Bordeaux* 2004; 143: 87-96.
171. Mesnard P. Ce que la chimie analytique doit à Georges Denigès (1859-1951). *Chim Anal* 1961; 43(8): 353-9.
172. Martín J, Asuero AG, Saez-Plaza P. Química (Analítica) y Farmacia en los orígenes de las academias y sociedades científicas: Francia, Inglaterra y Hungría como ejemplos. *Mem R Acad Sev Cien* 2018; 21: xxx-xxx.
173. Oesper RE. George Deniges. *J Chem Educ* 1951; 28(4): 194.
174. Cazaux P, Laubié H. George Deniges, promoteur de la microanalysis (1859-1951). En *Industries Agricoles et Alimentaires*. Paris 1960: pp. 269-72.
175. Casauc-Bussière M. George Denigès (1859-1951), Professeur à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Bordeaux. Essai biographique. Thèse Méd Bordeaux 1981.
176. Denigès G. *Précis de Chimie Analytique*. Editions Médicale Norbert Maloine 1930.
177. Devaux G. Pharmaciens éponymes des rues de l'agglomération bordelaise. *Rev Hist Pharm* 1983; 71(259): 299-304.
178. Michalowski T, Asuero AG, Ponikvar-Svet M, Toporek M, Pietrzyk A, Rymanowski M. Liebig-Denigès method of cyanide determination: a comparative study of two approaches. *J Sol Chem* 2012; 41(7): 1223-39.
179. Pohlandt C, Jones EA, Lee AF. A critical evaluation of methods applicable to the determination of cyanides. *J South Afr Inst Minn Metall* 1983; 11-9.
180. Oesper R. Wilhelm Böttger. *J Chem Educ* 1941; 18 (1): 24.
181. Prodinger W. Wilhelm Böttger. *Microchemie* 1950; 35 (1): 5-19.
182. Burns DT, Müller RK, Salzer R, Werner G. Important figures of Analytical Chemistry from Germany in brief. From the Middle Age to the Twentieth Century. Heidelberg: Springer: 2014: pp. 99-100.
183. Böttger W. *Amerikanisches Hochschulwesen: Eindrücke und Betrachtungen*. Leipzig: W. Engelmann 1906.
184. Behrend R. *Elektrometrische Analyse*. *Z Physic Chem* 1893; 11: 466-91.
185. Böttger W. *Qualitative Analyse vom Standpunkte der Ionenlehre*. Leipzig: W. Engelmann 1902.
186. Bard AJ, Inzelt G, Scholz F (eds.). *Electrochemical Dictionary*, 2nd ed. Heidelberg: Springer 2012.
187. https://de.wikipedia.org/wiki/Hans_Wilhelm_Carl_Friedenthal
188. Szabadvary F, Szily Pál. En *Dictionary of Scientific Biography*, Vol XIII, Gillispie CC (Ed.). New York: Charles Scribner's Sons 1976: pp. 228-9.
189. <http://mek.oszk.hu/02000/02060/html/szily.htm>
190. Szabadvary F. Szily Pál (1878-1945), Élete és működése, Orvostörténeti Közl: pp. 129-130; <http://orvostortenelem.hu/tankonyvek/tk-05/Green/author.php?name=Szabadváry%20Ferenc&begin=s>
191. Salm E. Die Bestimmung des *H*-Gehaltes einer Lösung mit Hilfe von Indikatoren. *Z Elektrochem* 1904; 10(8): 113-9.
192. Salm E. Kolorimetrische Affinitätsmessungen. *Z Elektrochem* 1906; 12(6): 99-101.
193. Salm E. Studie über Indikatoren. *Z Physik Chem* 1907; 57U: 471-501.
194. Salm E. Messungen der Affinitätsgrößen organischer Säuren mit Hilfe von Indikatoren. *Z Physik Chem* 1908; 63U: 83-108.
195. Martin J, Sáez-Plaza P, Asuero AG, Theophilus

Redwood, hero oft he British pharmacy, first President of “The Society of Public Analysts”: Part II. An Real Acad Nac Farm, enviado a publicación.

196. Suay-Matallana I. Between chemistry, medicine and leisure: Antonio Casares and the study of mineral waters and Spanish spas in the nineteenth century. Ann Sci 2016; 73(3): 289-302.
197. Balneario Villavieja. Estudio de la Comisión de aguas minerales y minero medicinales. An Real Acad Nac Farm 2016, 82(5).
198. Balneario Villa de Olmedo. Estudio de la Comisión de aguas minerales y minero medicinales. An Real Acad Nac Farm 2015, 81 (5).



The Pharmacy in the Chemistry Section of the French Royal Academy of Sciences (1666-1793)

Title in Spanish: *La Farmacia en la Sección de Químicas de la Real Academia de Ciencias de Francia (1666-1793)*

Julia Martín¹, Purificación Sáez-Plaza², Agustín García Asuero^{2,*}

¹Departamento de Química Analítica, Escuela Politécnica Superior, Universidad de Sevilla, 41011 Sevilla. ²Departamento de Química Analítica, Facultad de Farmacia, Universidad de Sevilla, 41012 Sevilla.

ABSTRACT: Some aspects of the connexion between chemistry and pharmacy are considered under the framework of the Royal Academy of Sciences of France (1666-1793). Pharmacists have been active elements in the constitution, operation and management of important scientific societies. The contribution of apothecary and chemically formed doctors to chemistry is notorious and deserves to be highlighted. Pharmacists in teaching public and private courses, help to contextualize and spread the chemical knowledge. A brief monographic study of the most representative pharmacists of this period is carried out, e.g. Lemery, Geoffroy the elder, Rouelle the elder and Baumé.

RESUMEN: Se consideran algunos aspectos de la relación entre química y farmacia en la Real Academia de Ciencias de Francia (1666-1793). Los farmacéuticos han sido elementos activos en la creación, funcionamiento y gestión de importantes sociedades científicas. La contribución a la química de los boticarios y médicos químicamente formados es notoria y merece ser resaltada. Los farmacéuticos, impartiendo enseñanza tanto en cursos públicos como privados ayudan a contextualizar y difundir el conocimiento químico. Se realiza un breve estudio monográfico de los farmacéuticos más representativos de esta época: Lemery, Geoffroy el Viejo, Rouelle y Baumé.

*Corresponding Author: asuero@us.es

Received: April 22, 2019 Accepted: June 18, 2019

An Real Acad Farm Vol. 85, N° 2 (2019), pp. 153-166

Language of Manuscript: Spanish

1. INTRODUCCIÓN

La apreciación de la historia de la farmacia es esencial para una comprensión de la constitución de la ciencia moderna, en particular (1-7) la disciplina de la química. Simon (6) incide en que el enfoque tradicional que se ha impartido a la historia de la química se ha centrado en el desarrollo progresivo de las teorías. Este enfoque no reconoce el papel de actores significativos en el desarrollo de la ciencia, pasando por alto las contribuciones de médicos y farmacéuticos. No destaca asimismo la importancia de los movimientos institucionales y disciplinares, y deja de lado innovaciones prácticas de importancia particular en una ciencia experimental como es la química

“Something that usually passes unnoticed is that the historical figures who have come to dominate the history of chemistry were quite untypical of practicing chemists between the mid-seventeenth and the early nineteenth century. The majority of those engaged with chemistry were physicians or pharmacists, who had a direct professional interest in the medical uses of chemistry....

In general, the scientists who have come to dominate the history of chemistry are those who have been seen to devise progressive chemical theories. Nevertheless, the search for novel theories as the only proper subject for the history of

science has at least two detrimental side effects. First, the focus on such scientists and their work obscures other scientists who, often due to the pressure of their professional commitments, put less energy into formulating these theoretical perspectives, but were nevertheless significant players in the development of science. Second, tracing the filiation of theories ignores the importance of institutional and disciplinary shifts, and more importantly it leaves aside practical innovations particularly important in an experimentally based science like chemistry”.

Este hecho ha sido puesto de manifiesto recientemente por Bertomeu (8), en el caso de la España del Siglo XVIII

“La química del siglo XVIII fue desarrollada en España por médicos y farmacéuticos que se interesaron por temas tales como las afinidades químicas, la química de las sales o el análisis inmediato, sin necesidad de sujetar estos programas de investigación a marcos teóricos que resulten actualmente familiares”.

Para Planchon (9):

“De tous temps, la Chimie et la Pharmacie ont en les rapports les plus intimes...”.

Para Klein (10)

“the connection between chemistry and pharmacy went

back to medieval times”.

La palabra «apothicaire» o «boticario» aparece por primera vez en los Reglamentos sobre las Artes y Oficios de París, redactados en el siglo XIII, conocidos bajo el nombre de Libro de los Oficios de Etienne Boileau (11). Algo especial debe de tener una profesión que se ha sostenido y ha sabido mantener su prestigio duradero a lo largo de los tiempos. La Farmacia fue distinguida por Felipe IV como arte científica igual a la Medicina, y el Real Colegio de Boticarios de Madrid, destinado al «cultivo y adelantamiento de la Farmacia, Química, Botánica e Historia Natural», fue creado por Pragmática de Felipe V en 1737, dando origen primero a la Facultad de Farmacia de Madrid, y más adelante, en 1934, a la Real Academia Nacional de Farmacia (12-13). Francisco Carbonell y Bravo (14) en sus “Elementos de Farmacia fundado en los principios de la Química moderna” comenta: (a la Real Junta Superior Gubernativa de la Facultad de Farmacia)

“Esta Ciencia (la Farmacia), tan venerable por su

antigüedad, tan útil por su influjo en el cultivo de otras nuevas (pero aún más apreciable por haber sido cuna y nutrimento de la Química)...”.

2. EL JARDÍN REAL DE PLANTAS DE PARÍS

Hermann Kopp, el gran historiador de la química (15), no dudaba en denominar a la farmacia madre de la química científica (16). Valga la enseñanza de la química en el Jardín Real de Plantas de París (Figura 1) como muestra (9, 17-18). Dado que los productos vegetales dominan la “Materia Médica”, los laboratorios farmacéuticos se construyen en un jardín de París, en 1626, a iniciativa de Jean Héroard y Guy de la Brosse, médicos de Luis XIII. Este lugar, “Jardin Royal des Plantes Médicinales” era conocido con el nombre de “Jardin du Roy” o “Jardin des Plantes”. Inicialmente destinado solo al cultivo de las plantas medicinales, pronto se convierte en un importante centro para la enseñanza de la Química. La inauguración del curso, a cargo de William Davidson (1593ca.-1663), tiene lugar el 23 de julio de 1648.



Figura 1. Jardín des plantes medicinales (17) (Jardin du Roy) en 1636.

Davidon, de Clave, Le Fèvre, Glaser y Lemery sostuvieron la creencia básica en los cinco principios (sal, espíritu, aceite, flema y tierra), aunque diferían notablemente unos de otros en cuanto a su aplicación a la teoría química. El Jardín Real asumió pronto la organización de una Universidad. En los doscientos años que siguieron a la fundación de la Cátedra de Química del “Jardin du Roy”, el progreso de esta ciencia, en Francia, estuvo íntimamente ligado a la labor de muchos farmacéuticos eminentes que trabajaron en dicha institución (18-21) (Figura 2, Tabla 1), ya como profesores, o como encargados del trabajo

experimental (démonstrateur du Roi). A partir de 1793 pasa a denominarse “Muséum National d’Histoire Naturelle”. El desarrollo del arte de la demostración química (22) está estrechamente unido al de la historia de esta institución. Lemery, los hermanos Rouelle, Macquer, Gay Lussac y Chewreul, entre otros, prestaron allí sus servicios, y en una época posterior Frémy y Moissan trabajaron sobre el flúor en dicha Institución. Las primeras cátedras independientes de química fueron fundadas en Altdorf, Marburg y Jena, Alemania, al comienzo del siglo XVII, y fueron seguidas en París, cuando se crea el “Jardin des Plantes” (23).

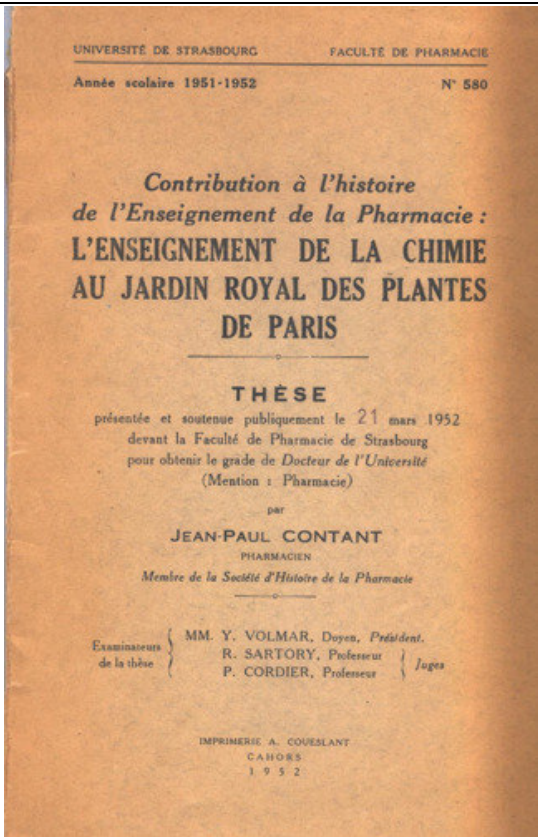


Figura 2. Tesis Doctoral de Jean-Paul Contant sobre la enseñanza de la química en el Jardín Real de Plantas de Paris (18) (Jardin du Roi), publicada en 1952.

Tabla 1. Profesores del Jardin du Roi en el Antiguo Régimen

CATEDRA N° 1 (CHIMIE GENERALE)	CATEDRA N° 2 (ARTS CHIMIQUES)
Urbain Baudinot	William Davisson, 1648
Guy-Crescent Fagon, 1665, 1772	Nicaise Le Febvre, 1652
Simon Boulduc, 1686	Christophe Glasser, 1660
Antoine de Saint.Yon, 1695	Moyse Charas, 1671
Etienne-François Geoffroy, 1707-10 (*)	A. Josson, 1680
Louis Lemery, 1707-10 (*)	Sebastian Matte, 1681
Claude Berger, 1707-10 (*)	Simon Boulduc, 1695
Etienne-François Geoffroy, 1712	Gilles-François Boulduc, 1729
Louis Lemery, 1730	Guillaume-François Rouelle, 1742
Louis-Claude Bourdelin, 1743	Hilaire-Marin Rouelle, 1768
Paul-Jacques Malouin	Antoine-Louis Brongniart, 1779
Pierre-Joseph Macquer, 1771, 1777	
Antoine-François de Fourcroy, 1784	

(*) Sustituyen ocasionalmente en ese período a Fagon, que renuncia en 1712.

La química es introducida como disciplina académica en las facultades de medicina, academias, jardines botánicos y museos (10), a finales del siglo XVII, siendo en el siglo XVIII el químico-boticario un personaje ampliamente respetado. A lo largo del siglo XIX, en todos los sectores sociales, la química y su “alter ego” la farmacia, contribuyen (24) a resolver enigmas judiciales, mejorar procesos industriales, velar por la salud e higiene publicas, verificar la calidad de la alimentación, detectar fraudes, evaluar el impacto de la contaminación industrial, y detectar

enfermedades profesionales.

3. LA REAL ACADEMIA DE CIENCIAS DE PARÍS: EL ANTIGUO RÉGIMEN

La fundación de las Academias (Tabla 2) favoreció el desarrollo de las ciencias físicas y naturales. Con ellas, la actividad individual se ve reforzada con la colectiva, prestándose además grandes servicios con las publicaciones de los trabajos científicos y el inicio de las publicaciones periódicas. Las reuniones regulares se traducen en discusiones y controversias. Los resultados se

examinan desde un punto de vista racional y los argumentos y puntos de vista se defienden ante una audiencia inteligente y crítica.

Tabla 2. Academias científicas más antiguas (25)

ACADEMIA	CIUDAD	AÑO	FUNDADOR
Academia de Cimento	Florenia	1757-67	Leopoldo de Medici
The Royal Society of London for Improving Natural Knowledge	Londres	1662	Charles II
Académie de Sciences	Paris	1666	Colbert; Louis XIV “Royale” en 1699
Academia	Berlín	1700	Federico I de Prusia
Real Sociedad de Medicina y otras Ciencias	Sevilla	1700	Carlos II/ Felipe V
Academia de Ciencias	S. Petersburgo	1724	Pedro el Grande
Academia Real de Ciencias	Estocolmo	1739	Gustavo III

En 1666, Jean-Baptiste Colbert (1619-1683), ministro de Luis XIV, crea la “Royal Académie des Sciences” (Figura 3-5, (26-28)) que, entre sus 21 miembros (29-30), cuenta con dos químicos: Claude Bourdelin (1621-1699), farmacéutico, y Sameul Cottureau du Clos (? – 1715), médico del Rey. Trece boticarios fueron miembros (31-34) de la Academia Real de Ciencias (Tabla 3), en su primera andadura (1666-1792). La Química se establece oficialmente como materia en la Academia de Ciencias de París en 1699 (año en el que

se la concede el título de Real), junto a la geometría, astronomía, mecánica, anatomía y botánica, con 3 plazas para cada una de estas 6 disciplinas (35), que sumadas a las del secretario y tesorero suponen un total de 20 pensionados, los verdaderos académicos (con otras 20 plazas para alumnos, una por cada uno de estos 20 pensionados). Completaban el cupo 10 miembros honorarios, y 20 asociados de los cuales 8 podían ser extranjeros, y 4 asociados libres.



Figura 3. Jean-Baptiste Colbert presenta a los miembros de la Real Academia de Ciencias al rey Louis XIV. Pintura de Henri Testeling (1616-1695), 3,4 x 5,9 m, Versailles, Musée du Château (26).



Figura 4. Volumen de Historia de la Academia Real de Ciencias (27).



Figura 5. Louis XV – Real Academia de Ciencias (28), emisión de 1747. Izquierda: anverso, busto de Luis XV. Derecha: Pallas Atenea. Plata: 8,16 gramos, 30,38 mm diámetro.

Tabla 3. Boticarios miembros de la Royal Académie des Sciences de París

Miembro Elegido	Año
Claude Boudierlin	1666
Moyse Charas	1692
Simon Boulduc	1694
Gilles-Francois Boulduc	1699
Etienne-François Geoffroy	1699
Nicolas Lemery	1699
Claude-Joseph Geoffroy	1707
Guillaume François Rouelle	1744
Claude-François Geoffroy	1752

Louis Claude Cadet de Gassicourt	1766
Balthazar-Georges Sage	1770
Antoine Baumé	1772
Bertrand Pelletier	1792

Luis Bernard le Bouien de Fontenelle (1657-1757), Secretario Perpetuo, justifica el patronazgo real (36) en base a la utilidad de la ciencia punto de vista que contribuyó indirectamente al prestigio de la química francesa del siglo XVIII. Louis XIV cede un apartamento en el viejo Louvre (37, p. 195)

“a première antichambre de l'appartement du roi, à la suite de la grande salle des gardes, lui fut affectée spécialement, avec son magnifique plafond du temps de Henri II et ses fenêtres garnies de croisillons et de panneaux en plomb qui ne furent modifiés qu'en 1778.”

“Deux pièces adjacentes furent concédées à l'Académie des sciences pour y placer ses collections; dans la première, on voyait les modèles de différentes machines qu'elle avait approuvées; la seconde n'était autre que la chambre à coucher du roi; elle était consacrée à la bibliothèque, et l'alcôve, où avait été dressé le lit de Henri IV, reçut les bocaux renfermant des objets d'histoire naturelle légués par d'Onsenbray. En 1786, on aménageait les anciens appartements de Mazarin pour y placer la collection de machines et d'outils que l'Académie avait réunie et qui passait pour la plus riche de l'Europe (37, pp 195-196)”.



Figura 6. Recepción de un académico. Sala de sesiones de la Academia Francesa, según un dibujo de Delamonce, grabado por Poilly (37, p. 193).

La Academia de Ciencias celebra allí su primera sesión el 29 de junio de 1699, y a partir de ese momento desarrolla una actividad notable (35, p. 12), relacionándose de forma regular con los sabios de Francia y del extranjero, y acordándose con el Rey un cierto número de misiones, y preocupándose de ser muy selectiva con respecto a la entrada de sus miembros.

Su constitución permanece invariable (35) hasta los

últimos años del reinado de Louis XVI. Se modifica por una ordenanza real de 23 de abril de 1785, dividiéndose en dos clases, la de ciencias matemáticas (geometría, mecánica, astronomía y física general) y ciencias físicas (anatomía, química y metalurgia, botánica y agricultura, y mineralogía e historia natural), con cuatro secciones cada una (indicadas entre paréntesis) compuestas por 3 pensionados y 3 asociados. Además de estos 48 miembros había 12 asociados libres y 8 extranjeros.

Las Academias fundadas por Louis XIII y Louis XIV: Francesa (1635), de Inscripción y Bellas Letras (1663), de Ciencias (1666), de Pintura y Escultura (1648), y de Arquitectura (1671), adscritas al Instituto de Francia, se crean por la Convención, reorganizan por el Gobierno Consular y de la Restauración, y completan por el Gobierno de Julio de 1830. La Academia Francesa fue la primera trasladada al Louvre (Figura 6), en 1672.

La formación de la mayor parte de los historiadores de la química previos a la primera mitad del siglo XX era científica, e.g. química (Thomas Thompson, Albert Ladenburg, Ernst von Meyer, Pattison Muir, Wilhelm Ostwald, Ida Freund, Forris Jewett Moore, Thomas Edward Thorpe, Henry Marshall Leicester, Georg Lockeman, James Ridding Partington, Aaron John Ihde). Las ideas químicas se trataban en general como entidades incorpóreas operando libres de toda consideración social o cultural. La farmacia, ha sido uno de los aspectos olvidados de la química, en especial en la historiografía francesa, omitiéndose la importante contribución de boticarios y médicos formados químicamente (37-42).

4. NICOLAS LEMERY Y EL CURSO DE QUIMICA: LA APUESTA POR LA CLARIDAD

A Nicolas Lémery (1645-1715), Figura 7, (43), el francés errante, le toca en suerte una vida azarosa consecuencia de sus creencias religiosas, concluyendo sus problemas cuando abraza la fe cristiana. Para los detalles de su vida consultar las referencias (44-50). Nicolas Lémery rompe una lanza a favor de introducir la claridad; trata de facilitar los modos de trabajar en la química y despojarla de todo lo que la vuelve misteriosa u oscura

“La plûpart des Auteurs qui ont parlé de la Chymie, en ont écrit avec tant d’obscurité, qu’ils semblent avoir fait leur possible pour n’être pas entendus ; & l’on peut dire qu’ils ont trop bien réussi, puisque cette Science a été

presque cachée pendant plusieurs Siècles, & n’a été connue que de très-peu de personnes. C’est en partie ce qui a empêché un plus grand progrès que l’on eût pu faire dans la Philosophie ; puisqu’il est impossible de raisonner en bon Physicien, qu’on ne sçache la maniere dont la nature se sert dans ses opérations, ce qui est parfaitement bien expliqué par la Chymie.” (51)

“je ne me préoccupe d’aucune opinion, qu’elle ne soit fondée sur l’expérience” (51).

Para Thomas Thomson (1773-1852)

“Nicolas Lemery, the first Frenchmen who completely stripped chemistry of its mysticism...” (53, p. 235).

El contenido de sus cursos llama la atención

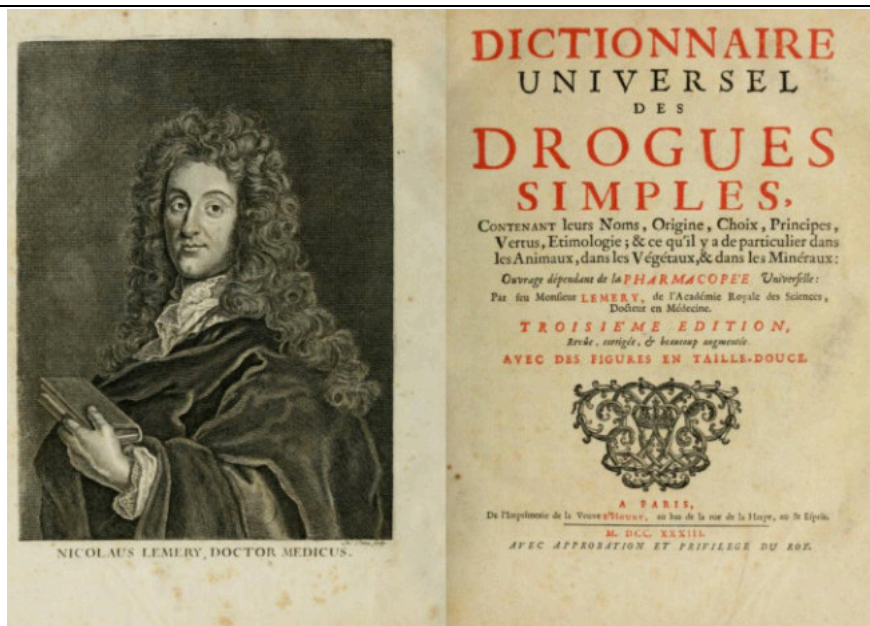
“le public, selon l’expression de Voltaire, fut étonné de voir une chimie dans laquelle on ne cherchait ni le grand œuvre ni l’art de prolonger la vie au delà des bornes de la nature.” (45, p 600).

Su curso de química (Figura 8) tuvo un éxito notorio, siendo traducido al latín, alemán, italiano, español e inglés

“Il se vendit comme une Ouvrage de Galanterie ou de Satire” (44).

Diez ediciones en francés en vida del autor (con la 9ª y la 10ª reimpresas), y otras seis a título póstumo (49), la última en 1757. Félix Palacios y Baya (1677-1737) (54) tradujo la obra al español publicándose en 1703, 1710 (Zaragoza) y 1721 (Figura 9).

Los variados aspectos que conforman la obra de Lemery, en todas sus vertientes, han sido objeto reciente de publicación (55) en un número especial de la “Revue d’Histoire de la Pharmacie”, correspondiente a un coloquio: “Nicolas Lémery (1645-1715) un savant en son siècle”, organizado con motivo del tricentésimo aniversario de su muerte.



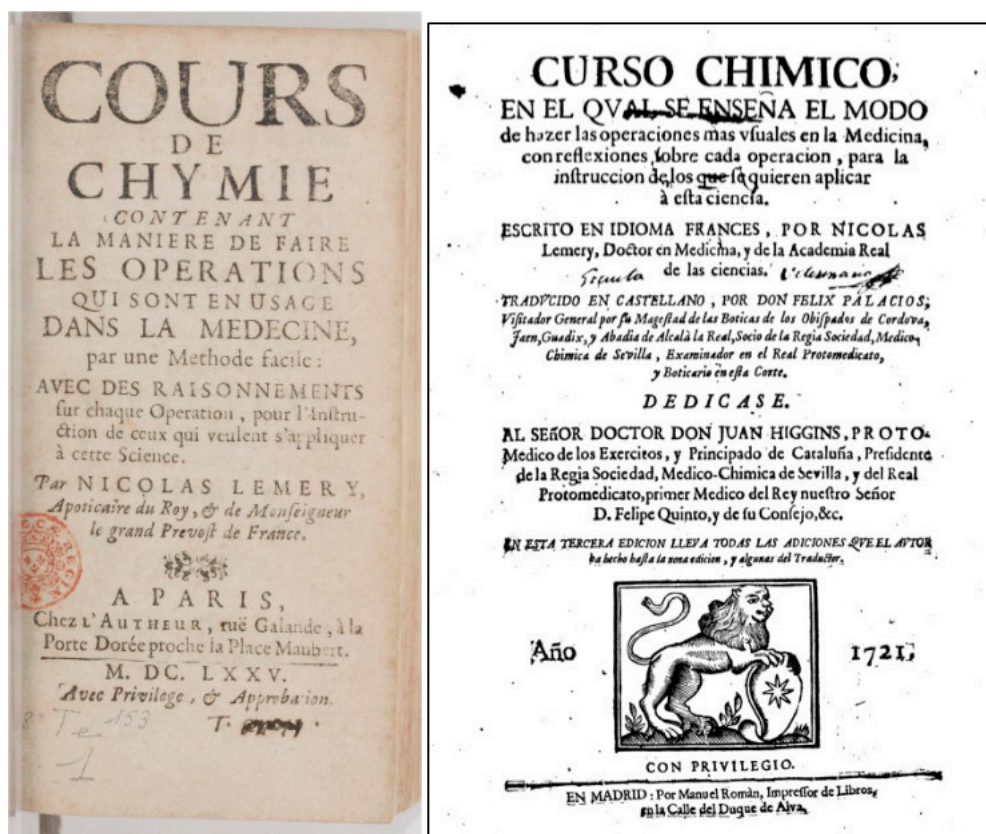


Figura 7 (superior) Nicolas Lemery: Diccionario Universal de Drogas Simples (43), con retrato de Lemery. Figura 8 (inferior izquierda) Curso de Química de Nicolas Lemery (51); Figura 9 (inferior derecha) Edición española (52) de 1721.

5. GEOFFROY EL VIEJO Y EL DEPARTAR DE LA AFINIDAD QUIMICA

Etienne-François Geoffroy (1672-1731), el Viejo, Figura 10, (56), maestro boticario desde 1694 procede de una prestigiosa dinastía de farmacéuticos (57) y es célebre por sus estudios sobre la afinidad química (58). Su hermano Claude-Joseph Geoffroy (1685-1772), maestro boticario en 1703, es el primero en realizar un análisis volumétrico (59). Al comienzo del siglo XVIII en Francia, la doctrina de la afinidad (química) trataba de ordenar las reacciones químicas (60-65) en términos de lo que hoy día se conoce como series de desplazamiento. Thomson en referencia a Geoffroy comenta (53, p. 243)

“The most important of all his chemical labours, and for his he will always be remembered in the annals of

science, was the contrivance which he fell upon, in 1718, of exhibiting the order of chemical decompositions under the form of a Table. This method was afterwards much enlarged and improved. Such tables are usually known by the name of *tables of affinity*”.

La doctrina de la afinidad química constituyó un paso muy importante en la construcción de una química cuantitativa, capaz de beneficiarse de la nueva filosofía mecánica y de las ideas germinales del atomismo físico, a pesar del fallo en establecer series únicas verificables, puesto que los efectos de la acción de masas no se tenían en cuenta.

La tabla de las “rapports”, Figura 11, fue reproducida (66) al final de los “Éléments de Chymie-Théorique”, sin alteraciones, así como en la traducción inglesa de esta obra, aunque no nos consta que lo fuera en la española (67).

preparación

“La chimie ne cherche pas de vains raisonnements, elle chercher des faits. Lui demandet-on par exemple ce que c’est que le cinabre elle répond que c’est un composé de soufre et de mercure, et pour le prouver, elle en retire les deux substances et les fait voir séparées. Elle fait plus, avec du soufre et au mercure, elle compose un véritable cinabre (Cours de chimie, sans lieu ni date (72), Paris c.a. 1750-1760)”.

Rouelle “démonstrateur” y “professeur” (22) de química de 1742 a 1768 es uno de los mejores profesores del siglo XVIII, y contribuyó grandemente a la popularización de la química en Francia (73-76). Los contenidos de sus cursos, son conocidos por los manuscritos de sus alumnos, que sentían por el Maestro verdadera veneración (77, p. 381)

“Rouelle a puissamment contribué aux progrès de la chimie, moins par ses écrits, que sont peu nombreux, que par ses cours publics, qui étaient suivis avec un empressement et une curiosité extraordinaires. Les paroles du maître étaient recueillies comme des oracles par ses élèves; et il n’est pas rare de rencontrer encore aujourd’hui de ces cahiers manuscrits, rédigés, il y a cent ans, avec un soin infini. C’est là un spectacle presque unique dans les annales de la science. Rouelle est, sans contredit, un de ceux qui ont le mieux réussi à populariser la chimie en France, et il faut revendiquer pour lui une part glorieuse dans cette grande révolution scientifique dont Lavoisier est le chef”.

“Nihil est in intellectu quod prius non fuerit in sensu” (no hay nada en el entendimiento que no haya estado antes en los sentidos), es una de las sentencias (78) favoritas de Rouelle. Partidario de la concepción química de la galénica destaca la importancia del análisis

“On distingue mal à propos la pharmacie en Galénique et Chimique. Sans cette dernière, l’autre ne fait que des combinaisons à l’aventure et des mélanges qui loin d’arriver au but qu’on se propose, sont souvent très funestes. C’est la chimie qui pose les fondements de toute bonne pharmacie. C’est de la connaissance exacte de l’analyse que se déduisent les principes (G.F. Rouelle, Cours de Pharmacie (79), manuscrit en 1, volume in 40, p. 4)”.

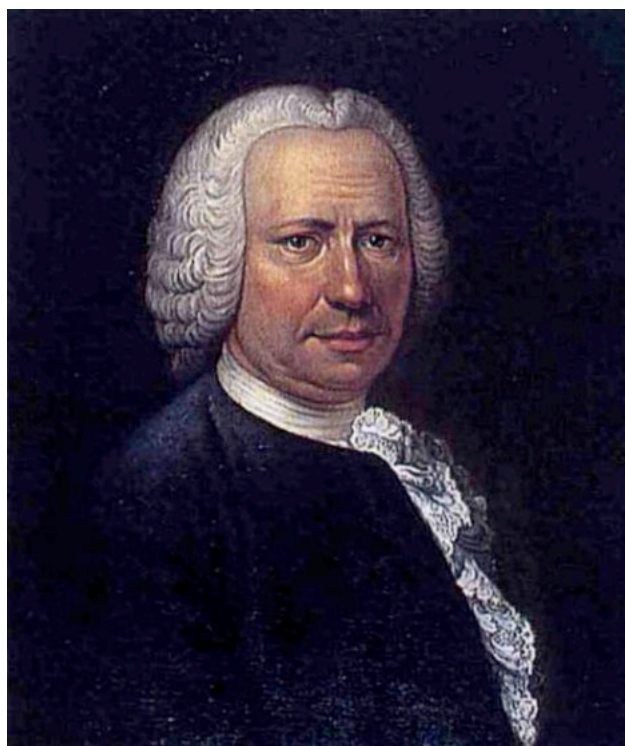


Figura 12. Guillermo François Rouelle (1703-1770), el Viejo (68).

7. ANTOINE BAUME Y LOS ELEMENTOS DE FARMACIA

Antoine Baumé (1728-1804), Figura 13, (80) aprendiz de farmacia en Compiègne, llega a París en 1745 como alumno de Claude-Joseph Geoffroy (1685-1752), miembro de la Academia de Ciencias (81-83) y de la “Royal Society” de Londres. Maestro boticario en 1752, abre una farmacia de Saint Denis. Al año siguiente se instala en la calle Coquillière donde abre farmacia, droguería y una fábrica de productos químicos, aunque prosigue con la impartición de sus cursos. Vende todo al boticario Fourcey en 1780, se retira, adquiere una casa de campos en Ternes y se casa a los 53 años. En 1787 es nombrado profesor adjunto de química del “Collège de Pharmacie”. Su matrimonio presenta problemas y la revolución lo lleva a la ruina, trabajando a partir de 1800 en la farmacia de su hijo.

Los farmacéuticos contextualizan y comunican el conocimiento químico de aquella época, reflejando este proceder la presencia continuada de la farmacia en la química. Baumé (1728-1804), farmacéutico cualificado, sirve durante una década como experimentador de Pierre-Joseph Macquer (1718-1784), médico, en sus cursos de química parisinos (34). Estos cursos constituyeron la fuente (42) de la “Chimie expérimentale et raisonnée” (80), de Baumé, traducida al español (84) por J Suarez Nuñez (1733-1791). En 1772, Baumé entra a formar parte de la sección de química de la “Académie Royale”. Uno de los pocos farmacéuticos en alcanzar este reconocimiento oficial cumbre en Francia, sustituye a Lavoisier como miembro “adjoint” (adjunto) cuando éste se promociona a “associé” (correspondiente), y luego a correspondiente cuando Lavoisier accede a “pensionnaire” (numerario) (34).



Figura 13. Antoine Baumé (1728-1804), Maestro Boticario de París, Demostrador de química y de la Real Academia de Ciencias (80).

Domingo García Fernández (1759-1829, natural de Belorado (Burgos) (85), traduce asimismo los “Éléments de Pharmacie Théorique et Pratique” (86), Figura 14, obra cumbre de Antoine Baumé (87), cuya traducción inicia en 1783 y concluye diez años más tarde

“...Me propuse pues la Traducción de los Elementos de Farmacia de Baumé, y desde luego el en el mismo año de 1783 traduce una buena parte de ellos; pero no me ha sido posible concluir esta obra hasta estos últimos tiempos, por haberme obligado á interrumpirla muchas veces las ocupaciones de mi destino principal”.

Lleva a cabo posteriormente las traducciones al español de los “Éléments de l’art de la teinture” (88) y “Description de l’art du blanchiment par l’acide muriatique oxigéné” (89), “Elementos del arte de teñir” (90) incluye al final una nueva traducción del diccionario de la nomenclatura química de Lavoisier, y “El arte del blanqueo” (91), la descripción y usos de un instrumento de prueba de Descroizilles. Domingo García Fernández (1759-1829) completa sus estudios en el Colegio de Farmacia y en la Facultad de Medicina de París a principios de la década de 1780. Vuelve a Francia becado por el gobierno de España, y después, es empleado (85) de la Junta General de Comercio y Moneda.

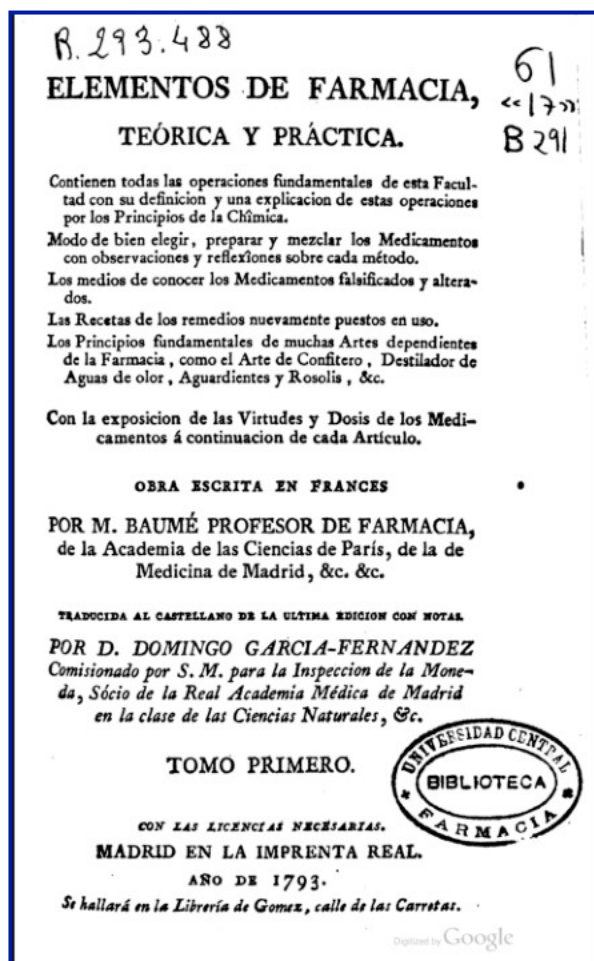


Figura 14. Portada de la traducción española de “Eléments de Pharmacie Théorique et Pratique”, Paris, 1762, llevada a cabo por Domingo García Fernández.

8. COMENTARIOS FINALES

En esta contribución se ha pasado revista al papel que han jugado los farmacéuticos en la Real Academia de Farmacia de Francia (Antiguo Régimen), periodo 1666-1793. La importancia que tuvo el Jardín del Rey en la enseñanza de la química queda puesto de manifiesto, así como la de los cursos de química públicos y privados impartidos por farmacéuticos y médicos. Se ha llevado a cabo también un pequeño estudio monográfico de los boticarios más representativos que formaron parte de la Academia de Ciencias, e.g. Lemery, Geoffroy el Viejo, Rouelle el Viejo y Baumé. Félix Palacios traduce el Curso de Química de Lemery, y M. J. Suárez Núñez y Domingo García Fernández la Química Experimental y Razonada, y los Elementos de Farmacia Teórica y Práctica, respectivamente. Los farmacéuticos han sido elementos activos en el funcionamiento y gestión de importantes sociedades científicas, como se pone de manifiesto en este trabajo.

9. REFERENCIAS

1. Montequi Díaz de Plaza R. Médicos y Farmacéuticos en la creación de la Química. Discurso de Entrada en la Real Academia Nacional de Medicina. Madrid:

- Cosano 1962.
2. Bensaude-Vincent B. Historia de la Química. Madrid: Alianza Universidad 1977.
3. Klein U. Apothecary-Chemists in Eighteen-Century Germany. En *New Narratives in Eighteen-Century Chemistry*. Dordrech: Springer 2007; pp. 97-137.
4. Klein U. Apothecary's shops, laboratories, and chemical manufacture in eighteen-century Germany. En *The Mindful Hand: inquiry and invention from the late Renaissance to early Industrialization*. Lissa R, Schaffer S, Dear P (Eds.). Amsterdam: Edita 2007; pp. 247-76.
5. Klein U. Artisanal-scientific experts in eighteen-century France and Germany. *Ann Sci* 2012; 69(3): 303-6.
6. Simon J. Chemistry, Pharmacy and Revolution in France. Hants, England: Ashgate 2005.
7. Fors H. Mutual Favours, The Social and Scientific Practice of Eighteenth-Century Swedish Chemistry. PhD Thesis. Uppsala: Uppsala University 2003.
8. Bertomeu JR. Química y esfera pública durante la ilustración en España. *Eidon, Revista de la Fundación de Ciencias de la Salud* 2011; 35: 1-5.
9. Planchon GL. L'Enseignement de Chimie au Jardin des Apothicaires. *J Pharm Chim* 1897; 5: 201-8; 254-62; 306-10; 357-65.
10. Klein U. Not a pure science: chemistry in the 18th and 19th Centuries. *Sci* 2004; 306: 981-2.
11. Asuero AG. Boticarios secundum artem. ABC de Sevilla, 07/09/2009.
12. Asuero AG. El Libro Blanco de Grado en Farmacia, tierra de llegada o punto de partida ¿Quo vadis Pharmacy ?. *An R Acad Nac Farm* 2011; 77(3): 24-32.
13. Asuero AG. Carracido, Hombre de Ciencia. En "Academia y Humanismo: Las Academias Sevillanas en la Sociedad Actual". Instituto de Academias de Andalucía, Aula de Humanismo 2015; pp. 459-479.
14. Carbonell F. Elementos de Farmacia fundados en los Principios de la Química Moderna, 3ª ed., Corregida y aumentada. Barcelona: Francisco Ifern y Oriol 1805.
15. Ruska J. Hermann Kopp, historian of chemistry. *J Chem Educ* 1934; 14(1):3-12.
16. Urdang G. History of pharmacy as an academic discipline. *J Hist Med* 1948; 3(1): 5-10.
17. Scalberge F. Jardin du Roy pour la culture des plantes médicinales, 1636, dessin, Paris, bibliothèque de l'Arsenal; <http://voyageursparistome5.unblog.fr/2015/06/13/le-jardin-des-plantes-1635/>.
18. Contant JP. Contribution à l'histoire de l'Enseignement de la Pharmacie: l'Enseignement de la Chimie au Jardin Royal des Plantes de Paris. Thèse. Strasbourg: Université de Strasbourg, Faculté de Pharmacie 1952.
19. de Milt C. Early chemistry at le Jardin du Roi. *J Chem Educ* 1941; 18(11): 503-9.
20. Handford JR. Chemistry at the Jardin du Roi from D'Avisson to Macquer, M.Sc. Thesis. London: University College 1958.
21. Leman C. Les multiples facettes des cours de chimie en France au milieu du XVIII^e siècle. *Hist Educ* 2011; 130: 31-56.
22. Kauffman GB. Lecture demonstrations, past and present. *Chem Educ* 1996; 1(5): 1-33.
23. Szabadvary F, Vamos E. Lectures in chemistry at the Medical Faculty of the University of Nagyszombat. *Orvostort Kozl* 1994; 40(3-4): 45-54.
24. Blondel-Mégrelis M. Chimistes et pharmaciens, experts dans la société civile au XIX^e siècle. *Act Chim* 2006; 294: 60-2.
25. Asuero AG. Química y Medida: desde los orígenes hasta la miniaturización, Departamento de Química Analítica, Universidad de Sevilla, pendiente de publicación.
26. Jean-Baptiste Colbert présente les membres de l'Académie royale des Sciences au roi Louis XIV", peinture de Henri Testelin (1616-1695), (3,4 x 5,9 m, Versailles, Musée du château); <https://www.lacroix.com/Sciences/Sciences/Academie-sciences-deux-siecles-grandes-querelles-2016-01-31-1200736519>
27. L'Académie Royale de Sciences, Histoire de l'Académie Royale des Sciences. Année 1744. Avec les Mémoires de Mathématique et de Physique; <https://www.abebooks.com/Histoire-lAcademie-Royale-Sciences-Année-1744/18624186337/bd>
28. Louis XV – Académie royale des Sciences, émission de 1747; <https://fr.numista.com/catalogue/pieces41895.html>
29. Hahn R. The Anatomy of a Scientific Institution. The Paris Académie of Sciences 1666-1683. Berkeley, Los Angeles: University of California Press 1971.
30. Stroup A. Royal Founding of the Parisian Académie Royale des Sciences during the 1690s. *Trans Am Philos Soc* 1987; 77(4): 1-167.
31. Dorveaux P. Apothicaires membres de l'Académie Royale des Sciences: XII Antoine Baumé. *Rev Hist Pharm* 1936; 24(95): 345-53.
32. Dorveaux P. Apothicaires membres de l'Académie Royale des Sciences : IX Guillaume-François Rouelle. *Rev Hist Pharm* 1933; 21(84): 169-86.
33. Dorveaux P. Les grands pharmaciens: apothicaires membres de l'Académie Royale des Sciences. *Bull Soc Hist Pharm* 1929; 17(64): 289-98.
34. Dorveaux P. Les grands pharmaciens. VI Antoine Baumé. *Bull Soc Hist Pharm* 1918; 6(19): 345-52.
35. de Franqueville LC. Le Premier Siècle de l'Institut de France, 25 octobre 1795- 25 octobre 1895. 2 Vols. Rothschild J (Ed.). Paris 1895-1896.
36. Bensaude-Vincent B. Concluding remarks: a view of the past through the lens of the present. *Osiris* 2014; 29: 289-309.
37. Babeau, A. Le Louvre et son History. Paris: Firmin-Didot et Cie 1895.
38. Eddy MD, Mauskopf SH, Newman WR. *An*

- introduction to chemical knowledge in the early modern world. *Osiris* 2014; 29: 1-15.
39. Esteva de Sagra J. *Historia de la Farmacia*. Barcelona: Masson 2004.
 40. Puerto Sarmiento FJ. *El Mito de Panacea : Compendio de Historia de la Terapéutica y de la Farmacia*. Aranjuez: Doce Calles 1997.
 41. Simon J. Pharmacy and chemistry in the eighteen century: what lessons for the history of science. *Osiris* 2014; 29: 283-97.
 42. Simon J. Chemistry and Pharmacy in the Eighteen Century, lessons from and limits to a disciplinary science. *Proceedings of the 6th International Conference on the History of Chemistry, Neighbours and Territories. The evolving identity of chemistry; Bertomeu Sanchez, J.R.; Burns, D.T.; van Tiggelen, B. (Eds.); Leuven, Belgium, 28 August-1 September; Louvain-la-Neuve. Belgium: Mémosciences asbl* 2008: pp. 347-58.
 43. Lemery N. *Dictionnaire Universelle des Drogues Simples, Troisième Edition*. Paris: De l'Imprimerie de la veuve d'Houry 1733.
 44. Fontenelle, *Eloge de M. Lémery, Histoire de l'Académie Royale des Sciences*. Paris: de l'Imprimerie Royale 1715: pp. 73-82.
 45. Cap PA. *Nicolas Lémery chimiste, Eloge, 1838*. Paris: Imprimeur de l'Université Royale de France 1839.
 46. Lemery N. *En Nouvelle Biographie Générale depuis les temps plus reculés jusqu'à nos jours, Tome Trentième, 1852*: pp. 593-603.
 47. Wisniak J. *Nicolas Lémery*. *CENIC* 2005; 36(2): 123-30.
 48. Hannaway O. *Lémery, Nicolas*. In *Dictionary of Scientific Biography, Volume VIII*. New York: Charles Scribner's Sons 1973: pp. 172-5.
 49. Lafont O. *Nicolas Lémery, providence des bibliophiles*. *Rev Hist Pharm* 2009; 57(363): 267-76.
 50. Dorveaux P. *Apothicaire membres de l'Académie Royale des Sciences, VI. Nicolas Lemery*. *Rev Hist Pharm* 1931; 19: 208-19.
 51. Lemery N. *Cours de Chymie*. Paris: Chez l'Auteur 1675.
 52. *Curso Chymico del Doctor Nicolas Lemery, traducido por Don Felix Palacios*. Madrid: Impresor Juan Garcia Infançon 1703.
 53. Thomson T. *History of Chemistry. Vol I*. London: Henry Colburn 1830.
 54. Roldan Guerrero R. *Diccionario Biográfico y Bibliográfico de Autores Farmacéuticos Españoles, Tomo IV, 1728*. Madrid: Palacios y Baya, Félix IMPHOE 1976: pp. 8-12
 55. *Revue d'Histoire de la Pharmacie, 103e Année, N 391, 2016, Actes de la journée du 9 décembre 2015, Actes du Colloque "Lémery, un savant en son siècle"*: pp. 327-451.
 56. Geoffroy, Etienne François, *Banque de Images et de Portraits*; <http://www.biusante.parisdescartes.fr/histmed/image?anmpx08x0026>
 57. Planchon G. *La dynastie des Geoffroy, apothicaires à Paris*. *J Pharm Chim* 1898; VIII: 289-93; 337-45.
 58. Geoffroy EFr. *Table des différents rapports observés en Chimie entre différentes substances. Mémoires de l'Académie Royale de France 1718, 202-213 ; Table of the different relations observed in chemistry between different substances -27 August 1718 (1718)*. *Sci Context* 1996; 9: 313-20.
 59. Saez-Plaza, P. *De los Álcalis del Comercio a los Métodos Iodométricos: Contribuciones Farmacéuticas al Desarrollo del Análisis Volumétrico*. Tesis Doctoral. Sevilla: Universidad de Sevilla 2016.
 60. Smeaton WA. *Geoffroy, Etienne François*. In *Dictionary of Scientific Biography, Volume V, Gillispie, C.C. (Ed.)*. New York: Charles Scribner's Sons 1972: pp. 352-4.
 61. Holmes FL. *The communal context for Etienne-François Geoffroy's Table de rapports*. *Sci. Context* 1996; 9: 289-311.
 62. Joly B. *Etienne-François Geoffroy, a chemist on the frontiers*. *Osiris* 2014; 29: 117-31.
 63. Roth E. *Ethienne François Geoffroy's table of relations*. *Fres J Anal Chem* 1990; 337: 188-203.
 64. de Fouchi G. *Eloge de M. Geoffroy. Hist Acad Royal Sci 1752; 1: 153-64; impreso en 1756*.
 65. Grapi P (Ed.). *La representación de lo invisible. Tabla de los diferentes rapports observados en la química entre diferentes sustancias de Etienne-François Geoffroy, acompañado de un ensayo de Ursula Klein*. Alicante: Publicaciones de la Universidad de Alicante 2012.
 66. Macquer. *Eléments de Chymie-Théorique*. Paris: Chez Jean-Thomas Herissant 1749, 1753, 1756, 1778.
 67. Macquer. *Elementos de Química Teórica*. Madrid: Imprenta de D. Pedro Marín 1784
 68. *Guillaume François Rouelle, Salón de Actos de la Facultad de Farmacia de la Universidad de París*.
 69. Jacques J. *Le cours de chimie de G.F. Rouelle recueilli par Diderot*. *Rev Hist Sci* 1985; 38(1): 43-53.
 70. Lemai P. *Les cours de Guillaume-François Rouelle*. *Rev Hist Pharm* 1949; 37(123): 434-42.
 71. Roth E. *Highlights in the history of analytical chemistry in France*. In *Euroanalysis VI. Reviews on Analytical Chemistry*. Roth E (Ed.). Paris: les éditions de physique 1988: pp. 1-27.
 72. Rouelle GF. *Cours de Chimie, sans lieu ni date*. Paris 1750-60. Prefacio a *Des Principes*.
 73. Leman H. *Between Commerce and Philanthropy: chemistry courses in eighteen-century Paris*. In *Science and Spectacle in the European Enlightenment*. Hampshire, England: Ashgate 2008: Chap 7, pp. 103-16.
 74. Roberts L. *Chemistry on stage GF Rouelle and the*

- theatrically of Eighteen. En *Science and Spectacle in the European Enlightenment*. Hampshire, England: Ashgate 2008: Chap 9, pp. 129-40.
75. Lehman C. Mid-Eighteenth-century chemistry in France as seen through student notes from the courses of Gabriel-François Venel and Guillaume-François Rouelle. *Ambix* 2009; 56(2): 163-89.
 76. Bensaude-Vincent B, Lehman C. Public lectures of chemistry in mid-eighteenth-Century France. In *New Narratives in Eighteen-Century Chemistry: Contribution from the First Francis Bacon Workshop*, 21-23 April 2005, 2007: pp. 77-96.
 77. Hoefer F. *Histoire de la Chimie*. Tome Deuxième. Paris 1869: pp. 378-83.
 78. Schulliam DM. On the origin of the phrase NIHIL EST IN INTELECTU QUOD NON PRIUS FUERIT IN SENSU. *J Hist Med Allied Sci* 1970; 25(1): 77-80.
 79. Rouelle GF. *Cours de Pharmacie*, manuscript en 1, volume in 40, p. 4.
 80. Baumé A. *Chimie Expérimentale et Raisonné*. Paris: Chez P. Franc Didot 1773.
 81. Lafont O. *Dictionnaire d'Histoire de la Pharmacie: des origines à la fin du XIX siècle*. Paris: Pharmathèmes 2007.
 82. McDonald E. Antoine Baumé, en *Dictionnaire of Scientific Biography*, Gillespie CC (Ed.). New York: Charles Scribner's Sons 1970: p. 527.
 83. Antoine Baumé (1728-1804); <http://www.utc.fr/~tthomass/Themes/Unites/Hommes/baum/Antoine%20Baume.pdf>
 84. Palmero JR, Climent CR. La "Chymie Expérimentale" (1773) de Antoine Baumé (1728-1804), traducida en 1783 por M. J. Suárez Núñez (1733-1791). En *Ciencia y Técnica entre la Paz y la Guerra 1718, 1914, 1794*, Gonzalez-Redondo FA (Ed.) 2016; 2: 817-24.
 85. Domingo García Fernández; https://es.wikipedia.org/wiki/Domingo_Garc%C3%A1_Da_Fernández
 86. Baumé A. *Éléments de Pharmacie Théorique et Pratique*, I, II y III. Paris: chez Lacombe 1762-1769.
 87. Baumé A. *Elementos de Farmacia Teórica y Práctica*. Madrid: Imprenta Real 1793.
 88. Berthollet. *Éléments de l'art de la teinture, avec une description du blanchiment par l'acide muriatique oxygéné*. I y II. Paris: Chez Firmin Didot 1791, 1804.
 89. Berthollet. *Description de l'art du blanchiment par l'acide muriatique oxygéné; et de quelques autres propriétés de cette liqueur, relatives aux arts*. Paris: Chez Fuchs 1795.
 90. Berthollet. *Elementos del arte de teñir*, Tomo I. Madrid: Imprenta Real 1795.
 91. Berthollet. *Arte del blanqueo por medio del ácido muriático oxigenado*. Madrid: Imprenta Real 1796.



Interactions between oral antineoplastic drugs and foods

Title in Spanish: *Interacciones entre antineoplásicos orales y alimentos*

María Molinero Muñoz^{1,*}, José Manuel Martínez Sesmero¹, Francisco José Sánchez-Muniz^{2,*}

¹Servicio de Farmacia. Hospital Clínico San Carlos, Madrid. ²Departamento de Nutrición y Ciencia de los Alimentos. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid.

ABSTRACT: Nowadays, the intravenous administration of antineoplastic drugs is more common than oral administration. However, oral chemotherapy on oncology is increasing due to some advantages, such as the comfort and safety of the patient. Nevertheless, oral administration implies new challenges as the food and drugs interactions that can change the drug's bioavailability. Present mini-review starts with a short introduction in main aspects of the tyrosine kinase inhibitors (TKI), their action mechanism as well as the stages that have giving rise to the second and third generations of TKI are reviewed. Dealing with drug-food interaction the review discusses some results and conclusions derived from 47 articles selected from a total of 55 ones in which some food-drug interaction affecting bioavailability of TKI and other oral antineoplastics are described, as well as some determinant factors of such interactions (e.g. type of food, food and drug physicochemical reactions, postprandial physiology). Some well-defined and known examples of those interactions are commented as well the possible positive consequences of food and drug co-administration. The review ends with future remarks (e.g nutritional status, pharmacogenetics related to the Cytochrome P450, chronotherapy and chronopharmacy related to CLOCK genes, the effects of bioactive compounds and dietary profiles) and with some conclusions. For all this, the professional knowledge and background seem fundamental in order to warrant therapeutic success.

RESUMEN: Actualmente, la administración de antineoplásicos se realiza mayoritariamente por vía parenteral, sin embargo, la vía oral está cada vez más extendida en oncología por presentar beneficios importantes, como mayor comodidad o seguridad para el paciente. Sin embargo, la vía oral supone nuevos retos son las interacciones fármaco-alimentos (iAM), que puede dar lugar a importantes variaciones en la biodisponibilidad del fármaco. Esta mini-revisión se inicia comentando en una breve introducción algunos aspectos centrales sobre los inhibidores de tirosin-quinasa (TKI) y su mecanismo de acción y los planteamientos que han ido llevando a la aparición de TKI de segunda y tercera generación. Posteriormente y centrado en el tema interacción fármaco-alimentos se comentan algunos resultados y conclusiones de 47 artículos seleccionados de un total de 55 donde se describen distintos tipos de iAM que atañen a los TKI y otros antineoplásicos orales y que afectan a la biodisponibilidad de los mismos y los factores determinantes de dichas interacciones (p. ej. tipo de alimento, las reacciones físico-químicas entre fármaco y alimento, la fisiología postprandial). También resume algunos ejemplos bien definidos de dichas iAM, así como de las posibles consecuencias positivas de la coadministración de medicamentos y alimentos. La revisión termina con pautas futuras a considerar en este tipo de interacciones (estatus nutricional del paciente, farmacogenética relacionada con las isoformas del citocromo P450, cronoterapia y cronofarmacia relacionada con los genes CLOCK, efectos del consumo de compuestos bioactivos y perfiles dietéticos) y con unas conclusiones. Por todo ello, el conocimiento profesional de estos aspectos juega un papel fundamental a la hora de garantizar el éxito terapéutico.

***Corr. Authors:** maria.molinero@salud.madrid.org, frasan@ucm.es *An Real Acad Farm Vol. 85, N° 2 (2019), pp.167-181*

Received: May 7, 2019 **Accepted:** May 8, 2019

Language of Manuscript: Spanish

1. INTRODUCCIÓN

Las interacciones entre fármacos y alimentos, así como entre fármacos y plantas medicinales son frecuentes en la práctica clínica (1) y adquieren aún más relevancia cuando se trata de medicamentos de estrecho margen terapéutico, como los antineoplásicos, puesto que pueden dar lugar con mayor probabilidad a efectos adversos (2).

Además, la respuesta a las interacciones alimento-medicamento (iAM) no es la misma en todos los pacientes, siendo más grave en desnutridos, geriátricos, con cáncer o trasplantados (2). Por ello, es necesario implantar guías y protocolos de recomendaciones para la administración de fármacos de manera correcta. En este contexto, las nuevas tecnologías pueden suponer un apoyo a los profesionales

sanitarios a la hora de realizar recomendaciones sobre la adecuada administración del fármaco. Por ejemplo, existe una aplicación llamada Medisonda desarrollada por el Servicio de Farmacia del Hospital de Vigo en la que a través de un buscador de principio activo y seleccionando la vía de administración enteral, ofrece recomendaciones sobre la administración de las distintas formas farmacéuticas (2). No obstante, existe controversia entre la recomendaciones ofrecidas por la EMA y las de la FDA en cuanto a la administración con o sin comidas de un medicamento, por lo que la información del etiquetado autorizada por las agencias regulatorias debería ser periódicamente revisada y estandarizada para minimizar las interacciones y mejorar el cumplimiento y adherencia del paciente (3).

La interacción con alimentos no siempre es similar en todos los fármacos del mismo grupo terapéutico, ya que debido a que pueden tener características químicas totalmente diferentes pueden presentar distinto comportamiento farmacocinético. En esta línea cabe destacar los inhibidores de tirosin-kinasa (TKI), cuyas interacciones con alimentos se discutirán en esta mini-revisión. Además, se señalan algunos aspectos centrales de los TKI y su mecanismo de acción.

1.1. Inhibidores de tirosin kinasa

Los inhibidores de tirosin-kinasa constituyen un grupo de fármacos de administración oral diseñados para interferir en vías de señalización dependientes de receptores de tirosin-kinasa (4).

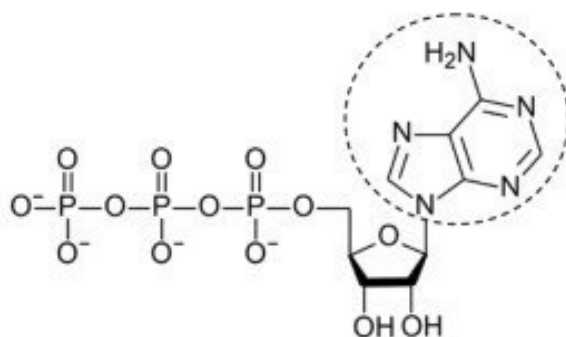


Figura 1. Estructura del ATP y lugar de unión al dominio intracelular del receptor. La unión del ATP a la proteína kinasa se realiza por puentes de hidrógeno entre la adenina (señalada con un círculo de puntos en la figura) y la hendidura de unión al ATP.

Como es sabido, el ATP es una molécula formada por una adenosina compuesta por un anillo de adenina, un azúcar de tipo ribosa y tres grupos fosfatos (**figura 1**). Por su parte, las kinasas son enzimas que catalizan la transferencia de grupos fosfatos del ATP (adenosin trifosfato) a proteínas implicadas en modular señales de crecimiento celular.

Los TKI pueden clasificarse según actúen sobre receptores de tirosin-kinasa o independientemente a ellos (no receptores de tirosin-kinasa). Los receptores de tirosin-kinasa de tipo VEGFR (Vascular Endothelial Growth Factor o receptor de factor de crecimiento endotelial vascular) juegan un papel fundamental en rutas de señalización implicadas en la angiogénesis y se sobreexpresan en gran cantidad de tumores (4). Los receptores de tirosin-kinasa presentan un dominio

extracelular de unión al ligando (N-terminal), un dominio transmembrana y un dominio intracelular con actividad tirosina kinasa (C-terminal). El dominio intracelular tiene una estructura bilobulada con una hendidura para la unión del ATP (adenosine triphosphate o trifosfato de adenosina) entre los dos lóbulos (**figura 2**).

Cuando el ligando se une al dominio extracelular del receptor se produce la dimerización de éste dando lugar a un cambio conformacional que activa el dominio catalítico y se produce una autofosforilación de los residuos de tirosina del dominio kinasa citoplasmático (4). Como parece lógico, la mayoría de los TKI compiten con el ATP por su sitio de unión con el objetivo de bloquear estas rutas angiogénicas.

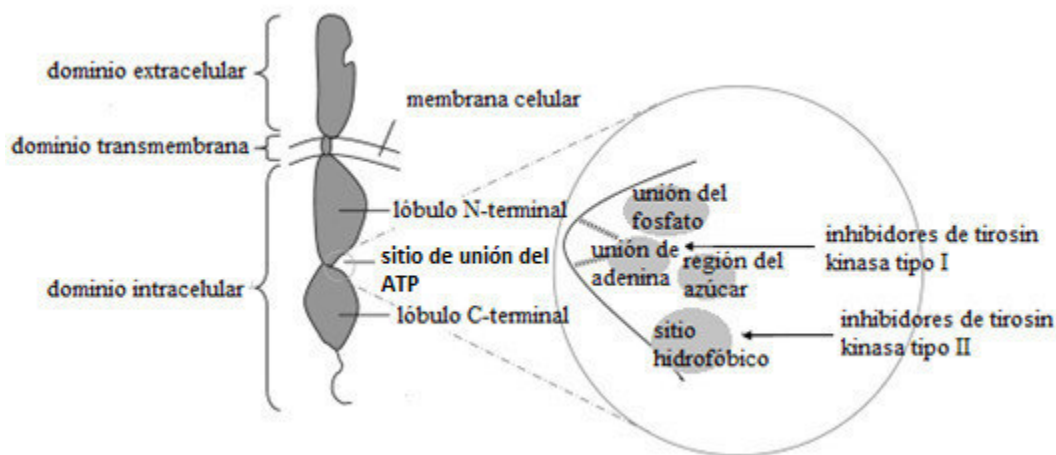


Figura 2. Estructura de un receptor de tirosin-quinasa. Se señalan las regiones de unión de los TKI I y II. Modificada de Gotink *et al.* (4).

Los derivados de la 2-fenilaminopirimidina han sido revolucionarios en la lucha contra el cáncer ya que actúan como inhibidores específicos de enzimas con actividad tirosina quinasa. Imatinib es un derivado de la molécula 2-fenilaminopirimidina que se desarrolló siguiendo un diseño racional de medicamentos. Para ello se inició la búsqueda de un posible inhibidor mediante un sondeo de muchos datos (en inglés "High-throughput screening") sobre compuestos químicos y sus efectos, hasta identificar la molécula 2-fenilaminopirimidina. Este fue el compuesto inicial que se probó y posteriormente se modificó introduciendo los grupos metil y benzamida. Más tarde se le fueron incorporando otros grupos químicos para garantizar una actividad antitumoral basada en la inhibición de la tirosin-quinasa que condujo al diseño del imatinib (5).

En el año 2001 se aprobó imatinib, primer miembro de un grupo de medicamentos dirigidos a inhibir la actividad de la enzima tirosina quinasa, actividad enzimática que se encuentra permanentemente activada en algunos tipos de células cancerosas. Según la IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry o Unión Internacional de Química Pura y Aplicada) se nombra como 4-[(4-methylpiperazin-1-yl)methyl]-N-[4-methyl-3-[(4-pyridin-3-yl)pyrimidin-2-yl)amino]phenyl]benzamide o (4-[4-

metilpiperacin-1-ilo)metil]-N-[metil-3-[(4-piridin-3-ilpirimidin-2-ilo)amino]fenil]benzamida. Imatinib se comercializa en forma de mesilato de imatinib y se emplea en el tratamiento de leucemia mieloide crónica, leucemia linfobástica aguda, tumores del estroma gastrointestinal y otros tipos de enfermedades oncohematológicas. Este fármaco inhibe la proteína quinasa bcr-abl (Breakpoint Cluster Region-Abelson), codificada por el gen defectuoso bcr-abl o cromosoma Filadelfia, resultante de la fusión de la región bcr del cromosoma 22 con la región abl del cromosoma 9 [translocación t(9;22)].

Sin embargo, aunque imatinib inhibe la quinasa Bcr-abl con alta selectividad, no presenta especificidad absoluta ya que también inhibe al receptor PDGFR (factor de crecimiento derivado de plaquetas) y c-Kit. El desarrollo de resistencias a imatinib llevó al desarrollo de TKI de segunda generación que mostraron gran potencia y efectividad contra la mayoría de mutaciones excepto la mutación T315I (6). Esta última mutación consiste en el reemplazo de una treonina por una isoleucina en la posición 315 del gen bcr-abl.

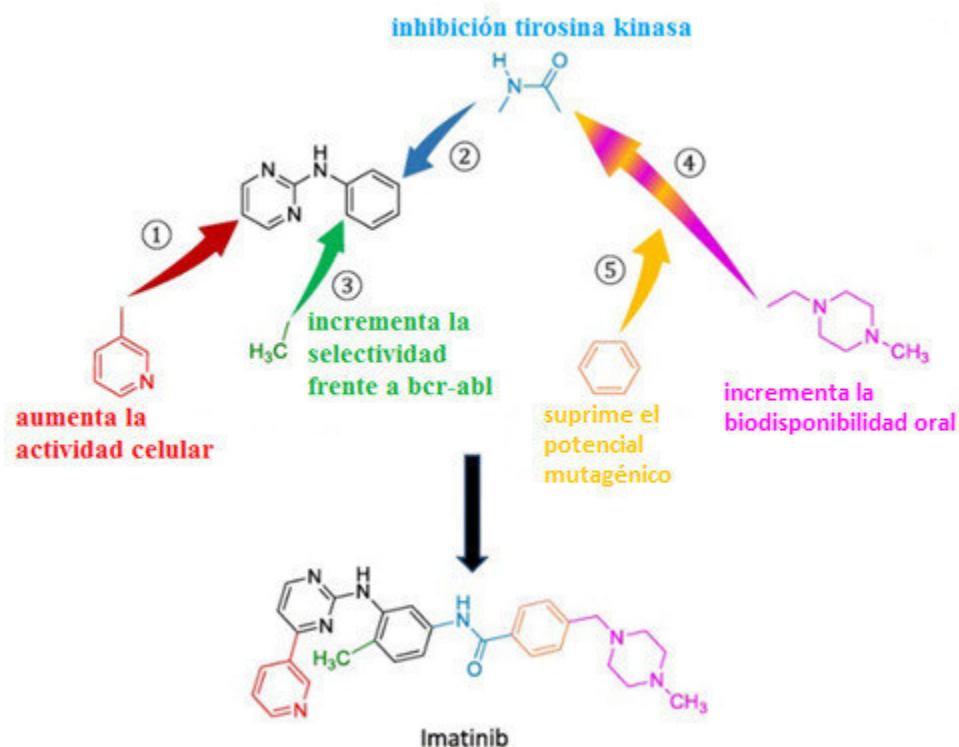


Figura 3. Fórmula química del imatinib y grupos químicos que contribuyen a mejorar su acción farmacológica. La fenilaminopirimidina, molécula central inhibidora de la tirosin-kinasa, se indica en negro. ① El grupo piridilo (grupo marcado en rojo) adicionado a la posición 3' de la pirimidina incrementa la actividad celular, ② el sustituyente amídico (grupo marcado en azul) en el fenilo proporciona a la molécula la actividad inhibitoria de tirosina kinasas, ③ el grupo 6-metilo (grupo marcado en verde) adicionado al anillo central aminofenilo incrementa la selectividad del compuesto por bcr-abl. ④ la N-metilpiperazina (grupo marcado en violeta) incrementa la solubilidad acuosa y la biodisponibilidad oral del fármaco ⑤ se requiere la inserción en el grupo amida de un benceno (grupo marcado en amarillo) como espaciador para suprimir el potencial mutagénico de la anilina que se obtendría sin él. Bcr-abl: Breakpoint Cluster Region-Abelson. Modificada de Rossari *et al.* (6).

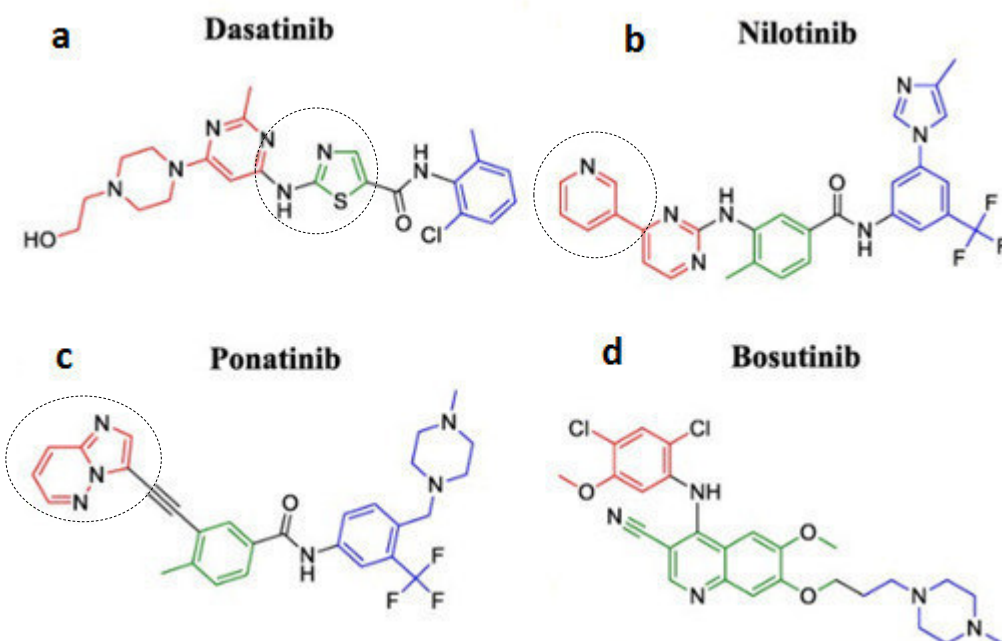


Figura 4. Estructura de fármacos inhibidores de bcr-abl. En verde: estructura central; en rojo y azul: sustituyentes. El círculo de puntos negros indica la parte de la molécula que funciona como conector con la región bisagra de la tirosin-kinasa en la proteína abl. Modificada de Rossari *et al.* (6).

En las **figuras 4 y 5** se presentan las fórmulas de algunos fármacos inhibidores del gen bcr-abl. Ponatinib (**figura 4c**) es el único TKI de tercera generación aprobado y el único activo contra la mutación Abl T315I gracias al grupo acetileno (en negro) que reemplaza el grupo pirimidinilamino (en rojo) de nilotinib favoreciendo una interacción con la isoleucina errónea de la posición 315 de la proteína bcr-abl. Estructuralmente es similar a nilotinib, pero además del grupo acetileno, contiene al igual que imatinib una metilpiperazina (en azul) en lugar del metilimidazol. Además, nilotinib posee un grupo

piridina-pirimidina (en rojo) y ponatinib una porción imidazo[1,2-b]piridazina en la misma posición con el que harán puentes de hidrógeno en el bolsillo hidrofóbico de la proteína en el que son situados (6).

La **figura 5** esquematiza las fórmulas químicas de tres TKI diseñados para actuar sobre el dominio EGFR. Todos tienen en común el grupo quinazolina que actúa como conector a la región bisagra de la tirosin-kinasa (7). Gefitinib y afatinib incluyen radicales fluor y cloro en el grupo aminofenilo.

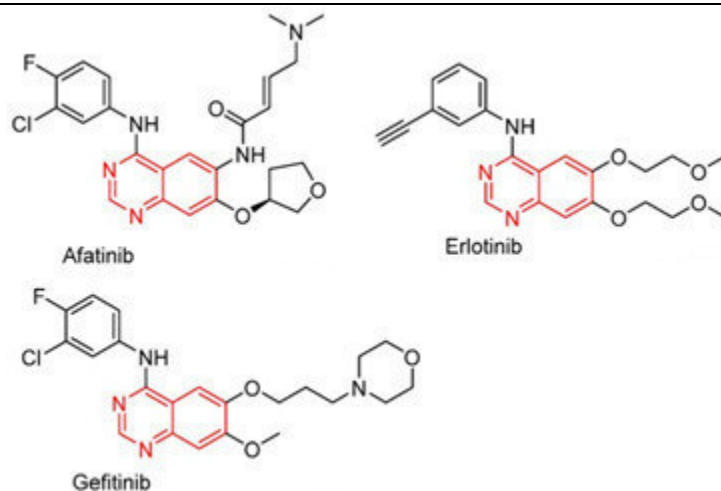


Figura 5. TKI dirigidos a EGFR (epidermal growth factor receptor – factor de crecimiento epidérmico). El grupo señalado en rojo funciona como conector a la región bisagra de la proteína quinasa Modificada de Cui *et al.* (7).

2. MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una revisión bibliográfica de artículos científicos en la base de datos de PubMed-NCBI (National Center for Biotechnology Information), utilizando los descriptores en ciencias de la salud MeSH: “Antineoplastic Agents”, “Food-Drugs Interactions” desde 1 de enero de 2009 hasta 1 de marzo de 2019. Se excluyeron aquellos artículos que no estuvieran escritos en inglés o en español. Además, se consultaron guías editadas por la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) relacionados con interacciones farmacológicas, así como una guía publicada por la FDA (Food and Drug Administration), que recoge recomendaciones para el diseño de estudios sobre los efectos de los alimentos en la biodisponibilidad y bioequivalencia de fármacos.

3. RESULTADOS

Siguiendo los criterios de búsqueda mencionados en el apartado anterior, se localizaron 47 artículos, de los cuales se seleccionaron 55 para acotar la mini-revisión o por no cumplir con los objetivos de la misma. En estos artículos seleccionados se describen los distintos tipos de iAM y se examinan los factores implicados, desarrollando algunos ejemplos relacionados con TKI y otros antineoplásicos orales.

4. DISCUSIÓN

4.1. Definición

Se define por interacción alimento-medicamento (iAM) como aquella alteración en el comportamiento del medicamento debido a la ingestión conjunta con alimentos o a un estado de desnutrición o malnutrición por parte del paciente que altera la actividad terapéutica de un fármaco aumentándola, disminuyéndola, retardándola o incluso cualitativamente alterándola. Además, puede existir una interacción medicamento-alimento (iMA) consistente en la alteración de la utilización normal de los nutrientes debido al efecto de un fármaco (8,9,10). Esta mini-revisión se centrará fundamentalmente en las iAM.

Para poder describir los tipos de iAM es necesario recurrir a un concepto farmacocinético que adquiere gran importancia en el caso de la administración de fármacos de tipo extravasal (cualquier vía de administración con fase de absorción). Se trata del concepto de biodisponibilidad que detallaremos en el siguiente subapartado.

4.2. Biodisponibilidad

La biodisponibilidad es un parámetro biofarmacéutico y adimensional que cuantifica la disponibilidad fisiológica de un principio activo, es decir, cuantifica el porcentaje o proporción en que es capaz de acceder en forma inalterada a la circulación sistémica y a qué velocidad se produce

dicho proceso (11).

Por tanto, para determinar la biodisponibilidad de un fármaco se recurre a dos conceptos diferentes: biodisponibilidad en magnitud y biodisponibilidad en velocidad. La biodisponibilidad en magnitud hace referencia a la fracción o cantidad de dosis aprovechada, se representa por F y se puede medir calculando el área bajo la curva (AUC).

La biodisponibilidad en velocidad tiene en cuenta la velocidad de absorción del fármaco y puede calcularse atendiendo a tres parámetros: a) la constante de absorción (k_a), b) la concentración plasmática máxima alcanzada ($C_{m\acute{a}x}$) y c) el tiempo en alcanzar la $C_{m\acute{a}x}$ ($T_{m\acute{a}x}$). De manera que a mayor k_a y/o $C_{m\acute{a}x}$, mayor es la biodisponibilidad en velocidad, mientras que a mayor $T_{m\acute{a}x}$, menor es la biodisponibilidad en velocidad.

4.3. Tipos de interacciones alimento-medicamento (iAM)

Dependiendo del tipo de iAM, éstas pueden clasificarse en: farmacéuticas, farmacocinéticas y farmacodinámicas (8, 12).

4.3.a. Interacciones farmacéuticas

Pueden producirse debido a una reacción directa entre la matriz del alimento y el fármaco o indirectamente por inducción de cambios en el medio gastrointestinal que conducen a una alteración en la absorción del mismo. Se refieren a los conceptos de compatibilidad, solubilidad y estabilidad por lo que cuando se estudian este tipo de iAM, es necesario recurrir al Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (BCS), desarrollado por Amidon *et al.* en 1995 (13) que tiene en cuenta la solubilidad del fármaco y la permeabilidad intestinal al mismo.

El Sistema de Clasificación Biofarmacéutica basado en la Disposición del Fármaco (BDDCS) desarrollado por Wu

y Benet surge en 2005 para complementar el antiguo BCS (14). Tanto el BCS como el BDDCS utilizan el concepto de solubilidad como uno de los dos criterios para su clasificación, pero en el segundo criterio, los dos sistemas difieren, ya que el BDDCS reemplaza el criterio de permeabilidad del antiguo BCS por la tasa de metabolismo. Al igual que el BCS, el BDDCS considera que un fármaco tiene alta solubilidad si la dosis terapéutica más alta de éste es soluble en una cantidad menor o igual a 250 mL de medio acuoso en un intervalo de pH de 1.2-7.5, según la FDA, y de 1.2-6.8 según la OMS a una temperatura de 37°C. Además, el sistema BDDCS especifica que los fármacos con alto metabolismo poseen una tasa de metabolismo del 70 % de la dosis oral administrada, mientras que tras la administración de aquellos fármacos clasificados como de bajo metabolismo, más del 50 % de la dosis es excretada de manera inalterada. Sugiere además el sistema BDDCS que si la ruta mayoritaria de eliminación del fármaco fuese el metabolismo, entonces el fármaco tendría alta permeabilidad ya que para su metabolización es necesario que el fármaco penetre al interior de las células implicadas en dicho proceso. Sin embargo, si la ruta mayoritaria de eliminación fuese la excreción renal y biliar de fármaco inalterado (bajo metabolismo), entonces dicho fármaco debería ser clasificado como de baja permeabilidad. Por tanto, en base a los criterios de solubilidad y metabolismo, el BDDCS clasifica los fármacos en 4 clases (**Figura 6a**), mientras que desarrolla otra clasificación de los fármacos que dependen de la solubilidad y de la actividad de transportadores de absorción y/o eflujo gastrointestinal, que condicionan la permeabilidad del fármaco (**Figura 6b**).

a.)		ALTA SOLUBILIDAD	BAJA SOLUBILIDAD
TASA DE METABOLISMO	ALTO	CLASE 1 Alta solubilidad Alto metabolismo	CLASE 2 Baja solubilidad Alto metabolismo
	BAJO	CLASE 3 Alta solubilidad Bajo metabolismo	CLASE 4 Baja solubilidad Bajo metabolismo

b.)		ALTA SOLUBILIDAD	BAJA SOLUBILIDAD
TASA DE PERMEABILIDAD / METABOLISMO	ALTA	CLASE 1 La actividad de los transportadores es mínima en tracto gastrointestinal e hígado	CLASE 2 Predomina la actividad de los transportadores de eflujo en tracto gastrointestinal
	BAJA	CLASE 3 Predomina la actividad de los transportadores de absorción	CLASE 4 La actividad de los transportadores de absorción y eflujo puede ser elevada

Figura 6. Criterios de clasificación de fármacos según el sistema BDDCS. La figura 6a clasifica atendiendo a solubilidad y metabolismo, mientras que la Figura 6b clasifica a los fármacos considerando solubilidad y permeabilidad. Modificada de Benet LZ. *et al.* (14).

De acuerdo a la **figura 6b** en los fármacos de clase 1 la ingesta de una comida rica en grasa no ejerce un efecto significativo en la biodisponibilidad del fármaco porque dado que la absorción de estos fármacos tiene lugar por difusión pasiva, la actividad de los transportadores en tracto gastrointestinal e hígado se considera clínicamente

irrelevante y por tanto las interacciones entre el fármaco y el alimento por un transportador no se tienen en cuenta. Para los fármacos de clase 2, los efectos de los transportadores de eflujo (transportadores que expulsan las moléculas de fármaco al exterior de la célula) en el tracto gastrointestinal sí son relevantes (**Figura 6b**). Por ello,

los fármacos de clase 2 pueden ver incrementada su biodisponibilidad en presencia de comidas ricas en grasa, bien debido a un incremento en su solubilidad o a la inhibición de los transportadores de eflujo por parte de los lípidos, limitando el regreso del fármaco al medio gastrointestinal y disminuyendo así el metabolismo enzimático. Por otro lado, para la absorción de los fármacos de clase 3 la actividad de los transportadores de absorción es importante ya que son fármacos con baja permeabilidad (**Figura 6b**). Por ello, es probable que cuando se administran fármacos de clase 3 con comidas ricas en grasa, se produzca una disminución de su biodisponibilidad debido al efecto inhibitorio de la grasa sobre los transportadores intestinales que median la absorción de estos fármacos. Para los fármacos de clase 4, parece que el efecto de la comida sobre la tasa de absorción es negativo o incluso nulo, aunque en algunos casos la tasa de absorción puede aumentar. Sin embargo, el número de estudios sobre el efecto de los alimentos en la biodisponibilidad de los fármacos de clase 4 es aún

bastante limitado (11).

En algunos casos, las interacciones entre excipientes y alimentos pueden provocar cambios en la fisiología intestinal que influyan en la demostración de la bioequivalencia. Para los fármacos de clase 1 esperamos que los efectos de los alimentos en las medidas de la biodisponibilidad sean similares en los estudios de bioequivalencia. Sin embargo, para otras formas de liberación inmediata (clase 2, 3 y 4) y presentaciones de liberación modificada es más probable que una combinación de factores pueda influir en la disolución *in vivo* y/o en la absorción del fármaco. En estos casos, es difícil o muy difícil poder predecir la dirección y magnitud del efecto de los alimentos en la demostración de la bioequivalencia, sin estudios de bioequivalencia en situación de ingesta (16).

La **figura 7** recoge de manera orientativa las características de solubilidad y permeabilidad, así como la tasa de metabolismo de algunos TKI.

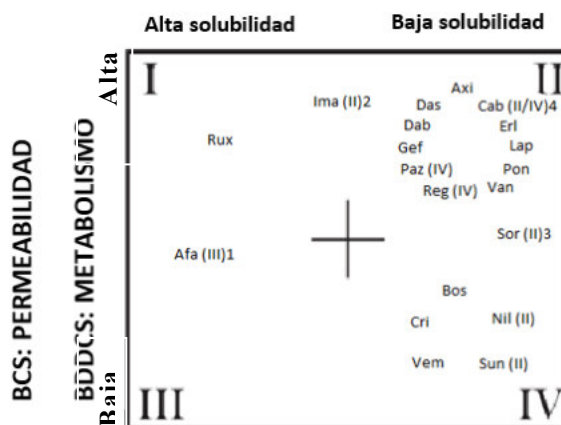


Figura 7. I/III: datos *in vitro* inconcluyentes. I/II: datos de solubilidad inconcluyentes. II/IV datos de permeabilidad inconcluyentes. Rux: ruxolitinib, Afa: afatinib, Ima: imatinib, Axi: axitinib, Das: dasatinib, Dab: dabrafenib, Gef: gefitinib, Paz: pazopanib, Reg: regorafenib, Van: vandetanib, Pon: ponatinib, Lap: lapatinib, Erl: erlotinib, Cab: cabozantinib, Sor: sorafenib, Bos: bosutinib, Cri: crizotinib, Vem: vemurafenib, Nil: nilotinib, Sun: sunitinib. Modificada de Herbrink *et al.* (17).

4.3.b. Interacciones farmacocinéticas

En estos casos el alimento altera la farmacocinética del medicamento afectando a los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción (14). Este tipo de interacciones provocan una modificación de la concentración plasmática del fármaco y como consecuencia, de su concentración en el lugar de acción. En muchos fármacos la concentración en el lugar de acción o biofase, se relaciona directamente con su efecto terapéutico, y éste por tanto con la concentración plasmática. Por ello, la modificación de la concentración plasmática puede dar lugar a cambios en la actividad terapéutica, lo que hace imprescindible la monitorización de los niveles plasmáticos del fármaco (18). La biodisponibilidad depende de la absorción y del metabolismo del primer paso, por tanto, se considera que las interacciones entre medicamentos y alimentos más importantes son las que se producen en estos procesos (19). Se pueden dividir en presistémicas y postsistémicas.

Las primeras hacen referencia al efecto de primer paso, mientras que las segundas tienen lugar tras la entrada del fármaco en la circulación sistémica (12).

4.3.c.-Interacciones farmacodinámicas

Son debidas a la influencia que tiene un alimento sobre el efecto del fármaco en los receptores u órganos sobre los que actúa (18). Como ejemplos cabe destacar la actividad de ciertos componentes de los alimentos a nivel de proteínas implicadas en la transducción de señales (por ejemplo, el kaempferol, un flavonoide presente en la uva o el té verde, tiene alta afinidad por el factor de crecimiento epidérmico) o a nivel de proteínas con actividad enzimática (por ejemplo, la naringenina, un flavonoide presente en el pomelo o en la naranja amarga, inhibe la actividad de la aromataasa) (12).

4.4. Factores determinantes en las interacciones alimento-medicamento

Muchos son los factores implicados en la iAM, por lo que debe hablarse del carácter multifactorial de tales

interacciones cuando el fármaco es administrado por vía oral. Por ello en este apartado se tratan las iAM desde un enfoque más específico, haciendo referencia a la vía oral y los antineoplásicos orales (11).

4.4.a. Tipo de alimento

Alimentos con alto contenido en grasa. La *Guidance for Industry: Food-Effect Bioavailability and Fed Bioequivalence Studies* de la FDA describe como comida rica en grasa aquella compuesta por aproximadamente 150 kcal debidas a las proteínas, 250 kcal procedentes de los hidratos de carbono y 500-600 kcal atribuidas a las grasas, consumida en 30 min. Ingerir 900-1000 kcal en este tiempo es factible en el ámbito de un ensayo clínico, pero puede ser difícil en pacientes con cáncer que a menudo toman los antineoplásicos orales durante semanas, meses o años (16).

La ingesta de alimentos ricos en grasa puede provocar:

a) Retraso en la absorción del fármaco administrado por vía oral como consecuencia de un retraso en el vaciado gástrico. Los lípidos son los macronutrientes inhibidores más potentes del vaciado gástrico actuando por un mecanismo hormonal a través de la liberación de colecistoquinina, secretina y péptido inhibidor gástrico (11). Puesto que el lugar de absorción mayoritario de los fármacos es el intestino delgado, estos comenzarán a absorberse una vez abandonen el estómago. Si el fármaco es fácilmente absorbible, el vaciamiento gástrico será el factor limitante de la absorción, condicionando la biodisponibilidad en velocidad.

b) Incremento en la fracción de dosis absorbida de fármacos lipofílicos por un aumento en su solubilización.

Por ejemplo, en el caso del lapatinib, un desayuno rico en grasas incrementa el AUC hasta 4,25 veces en comparación con la administración en ayunas (20).

c) Inducción de la secreción biliar, donde componentes de la misma, como las sales biliares, conducirían a la formación de micelas que ayudarían a la solubilización de fármacos lipofílicos (11).

d) Estimulación del transporte linfático intestinal que facilitaría la absorción de fármacos lipofílicos (11).

e) Inhibición de transportadores de eflujo dependientes de ATP, de los que son sustrato gran parte de antineoplásicos, presentes no solo en tumores y tejidos, sino también en la membrana de los enterocitos (21) (**Tabla 1**). La glicoproteína P (P-gp) por ejemplo, es una enzima presente en la membrana apical de los enterocitos capaz de captar moléculas de fármacos que están difundiendo a través de la membrana por absorción y devolverlas a la luz intestinal. Disminuye la captación de varios antineoplásicos orales con naturaleza anfifílica como son casi todos los TKI. Otros transportadores del epitelio intestinal son la proteína transportadora de aniones orgánicos (OATP), la proteína de farmacoresistencia múltiple (MDR) y la proteína de resistencia al cáncer de mama (MRP). Por ello, la inhibición de estos transportadores supondría un incremento de la biodisponibilidad en velocidad de dichos fármacos (17).

f) Aumento del peristaltismo intestinal lo que podría conducir a una absorción incompleta, especialmente si el fármaco presenta una constante intrínseca de absorción baja, lo cual que reduciría la biodisponibilidad en magnitud (11).

Tabla 1. Relación de transportadores intestinales y TKI.

Fármaco	Transportadores
Afatinib	P-gp, BCRP
Axitinib	OATP, P-gp, BCRP
Bosutinib	P-gp
Cabozantinib	
Crizotinib	OATP, P-gp
Dabrafenib	P-gp, BCRP
Dasatinib	OATP, P-gp, BCRP
Erlotinib	P-gp, BCRP
Gefitinib	P-gp, OATP, BCRP
Imatinib	P-gp, OATP, BCRP
Lapatinib	P-gp, OATP, BCRP
Nilotinib	P-gp, OATP, BCRP
Pazopanib	P-gp, OATP, BCRP
Ponatinib	P-gp, BCRP
Regorafenib	
Ruxolitinib	
Sorafenib	OATP, P-gp, MRP-2, BCRP
Sunitinib	OATP, P-gp, BCRP
Vandetanib	OATP, P-gp, BCRP
Vemurafenib	OATP, P-gp, BCRP

BCRP, breast cancer resistance protein o proteína resistente del cáncer de mama; MRP-2 proteína de resistencia al cáncer de mama tipo 2; OATP, proteína transportadora de aniones orgánicos; P-gp, glicoproteína P.

Alimentos ricos en proteínas. De acuerdo a la revisión de Jianyuan *et al.* (11) la ingesta de una dieta hiperproteica puede producir:

a) Un incremento del flujo sanguíneo esplácnico lo cual suele favorecer la absorción del fármaco. En el caso de fármacos con bajo aclaramiento intrínseco, su eliminación es flujo independiente, mientras que para fármacos con alto aclaramiento intrínseco, un incremento del flujo sanguíneo hepático incrementa el metabolismo del fármaco de forma proporcional. Por tanto, la ingesta de alimentos disminuye la biodisponibilidad de este tipo de fármacos.

b) El aumento del catabolismo de las proteínas en aminoácidos que supone una competición entre éstos y el fármaco por los transportadores implicados en la absorción, como el PepT1.

c) Estimulación de la actividad metabólica de las enzimas, aumentando la velocidad de metabolización de los fármacos que son sustrato de las mismas.

Alimentos ricos en fibra. Asimismo Jianyuan *et al.* (11) consideran que debido a la ingesta de alimentos ricos en fibra:

a) Al igual que con los alimentos ricos en grasa, se induce un retraso en el vaciamiento gástrico.

b) Se produce adsorción de ácidos biliares postprandiales disminuyendo su efecto solubilizante sobre fármacos lipófilos y reduciéndose así su absorción.

c) La fermentación de ésta por la microbiota intestinal provoca una disminución del metabolismo intestinal del fármaco por un mecanismo competitivo.

Alimentos ricos en hidratos de carbono. También Jianyuan *et al.* (11) señalan:

a) Que el efecto de la ingesta de este tipo de alimentos sobre la absorción de los fármacos es poco predecible. No debemos olvidar que algunas interacciones fármaco-alimento no tienen por qué ser sensibles al tipo de alimento, lo cual es ventajoso desde el punto de vista de suponer menor carga para el paciente por tener que elegir la categoría correcta de alimento en función del fármaco que esté tomando (10).

4.4.b. Reacciones físico-químicas entre fármaco y alimento

Cuando los fármacos son administrados vía oral, pueden producirse reacciones de tipo físico-químico en el tracto gastrointestinal (11). Una reacción física es la adsorción, que tiene lugar por ejemplo en el caso de la ingesta de fibra de manera concomitante con ciertos fármacos. Por reacciones químicas se entiende por ejemplo formación de precipitados o complejos. Los fármacos adsorbidos o precipitados no podrán ser absorbidos y la biodisponibilidad quedará reducida.

4.4.c.-Fisiología postprandial

La ingesta de comida provoca cambios fisiológicos que deben tenerse en cuenta pues pueden influir indirectamente en la absorción del fármaco. Entre ellos se encuentran:

a) Incremento en la viscosidad del lumen intestinal, que reduce la absorción del fármaco a través del epitelio de absorción. Por ejemplo, en el caso de la lenalidomida, se reduce un 20 % la fracción de dosis absorbida tras un desayuno rico en grasa, entre otras razones por la barrera física que supone el incremento de la viscosidad (11).

b) Retraso en el vaciado gástrico. Los fármacos que se absorben en el intestino sufrirán una disminución de la biodisponibilidad en velocidad (aumento de T_{máx}) aunque la biodisponibilidad en magnitud no se verá influenciada.

c) Incremento del pH: En situación de ayuno, el pH gástrico es 1,7 mientras que en situación de postingesta, se incrementa hasta un valor de 5. El pH duodenal en cambio, pasa de un pH de 6,1 a 6,3. Puesto que muchos fármacos se absorben por difusión pasiva, la molécula debe estar en forma no ionizada para que tenga lugar la absorción. Por ello, fármacos de carácter ácido débil, se verán ionizados con el aumento de pH, mientras que las bases débiles estarán mayoritariamente en forma neutra y su absorción se verá favorecida. No obstante, también se debe tener en cuenta la estabilidad del fármaco tanto a pH ácido como básico. En el caso de erlotinib, el pH es uno de los factores más importantes para su absorción: A pH superior a 5 se produce un desplazamiento del equilibrio hacia la forma no ionizada disminuyéndose su solubilidad. Por ello, debe evitarse su coadministración con fármacos inhibidores de la bomba de protones, los cuáles como consecuencia de su mecanismo de acción aumentan el pH gástrico. En un estudio realizado por Van Leeuwen *et al.* (22) después de 14 días de administración concomitante de erlotinib con esomeprazol, con refresco tipo cola, el AUC_{0-12h} y la C_{max} aumentaban un 39 % y un 42 %, respectivamente en relación a los que habían bebido agua. También se observó que si los pacientes que tomaban únicamente erlotinib lo combinaban con refresco tipo cola, el AUC se elevaba ligeramente, aunque el resultado se consideró clínicamente irrelevante. Por tanto, la ingesta de un refresco tipo cola, al reducir el pH incrementa la solubilidad de erlotinib y por tanto su absorción, especialmente durante el uso concomitante con esomeprazol (22). Esto quizás podría ser extrapolado a otros TKI con solubilidad pH dependiente como cabozantinib, crizotinib, dabrafenib, gefitinib, ponatinib, sorafenib y vandetanib (17). Por lo que sería interesante evaluarlo en futuros ensayos con otras bebidas ácidas, como el zumo de naranja o diferentes bebidas carbonatadas.

d) Incremento del flujo de sangre esplácnico. Su efecto sobre la absorción del fármaco ya ha sido explicado en el apartado 4.4.a. de alimentos ricos en proteínas, por lo que no insistiremos.

e) Estimulación de la secreción biliar. Las micelas formadas gracias a las sales biliares provocan un aumento de la solubilidad de fármacos lipofílicos, pero también disminuyen la fracción fármaco libre susceptible de absorberse en la superficie de la membrana epitelial. Si la comida ingerida tiene un contenido elevado de grasa, se estimula la secreción de bilis, pero si es rica en fibra, esta última actúa como secuestrante biliar.

4.5. Ejemplos:

A continuación se exponen algunos ejemplos de iAM más estudiados y mejor conocidos:

***Hypericum perforatum L.* (hierba de San Juan):** aunque se trata de una planta medicinal, la consideración como suplemento dietético hace conveniente que describamos las interacciones relacionadas con ella debido a su gran actividad inductora del citocromo P450 (CYP450). La hierba de San Juan está indicada en el tratamiento sintomático de estados de desánimo, pérdida de interés, cansancio y alteraciones del sueño. Las isoenzimas del CYP450 que más se afectan son la CYP3A4 y CYP2C9 (8). Numerosos estudios publicados analizan las posibles interacciones con imatinib. Frye *et al.* (23) analizaron el efecto de la hierba de San Juan en 12 pacientes que tomaban imatinib y se observó que el aclaramiento del fármaco aumentaba un 43 % mientras que el AUC disminuía un 30 %. Además, la vida media y el Cmax descendían significativamente. Por ello debe evitarse el uso concomitante con este tipo de inductores debido al riesgo de fallo terapéutico que puede implicar (23).

Panax ginseng L. es una planta medicinal de la familia de las araliáceas, utilizada para estados de fatiga y agotamiento físico o intelectual, que contiene ginsenósidos capaces de inhibir las isoenzimas CYP3A4 y CYP2C9 (8) y también CYP2E1 (24). Se ha observado que algunos ginsenósidos son convertidos por la microbiota colónica en un derivado glucopiranosilico del protopanaxadiol, conocido como compuesto M1 o K, que interrumpe los procesos de angiogénesis (inhibición de VEGF-A y FGF-2) e inhibe las actividades de las metaloproteinasas de matriz, necesaria para el crecimiento del cáncer (25). En el estudio de Bilgi *et al.* se observó que el uso concomitante con imatinib incrementa el riesgo de padecer hepatotoxicidad (26). Además, debido a los efectos estrogénicos de los ginsenósidos, el aporte conjunto del antineoplásico oral y el ginseng debe evitarse, particularmente en caso de pacientes afectados de cánceres hormono-dependientes. Otra posible interacción encontrada del ginseng está relacionada con la procabazina, fármaco que se utiliza con otros medicamentos en determinados tipos de enfermedad de Hodgkin. Se ha registrado aumento de la probabilidad de padecer insomnio, dolor de cabeza, agitación, empeoramiento de la depresión y temblor (1). Esto se cree que puede deberse al incremento del metabolismo del ácido gamma-aminobutírico (GABA) y la afectación de la producción de corticoides.

Ajo (*Allium sativum L.*), su principal principio activo, la aliina, inhibe varias isoenzimas del CYP450, como la 2C9, 2C29 y 3A4, lo que afectaría a la vida media de los TKI. Además *in vitro* se ha visto que incrementa la actividad de transportadores como la P-gp, BCRP (breast cancer resistance protein) y MRP-2. Sin embargo, no hay evidencia suficiente para poder contraindicar su consumo en pacientes tratados con antineoplásicos orales (8, 27).

En relación a la **vitamina C**, destaca su uso en quimioterapia por su efecto antioxidante y su papel en la

formación de colágeno. Tarumoto *et al.* (28) estudiaron en la línea celular KCL22/SR resistente a imatinib, el efecto del ácido ascórbico en la restauración de la sensibilidad a dicho fármaco. El Nrf2 es un factor de transcripción que regula la expresión de genes que codifican para la enzima glutatión reductasa (enzima limitante de la síntesis de glutatión reducido). Ante un estado de estrés oxidativo se produce la translocación de dicho factor de transcripción al núcleo para que se una al DNA y ejerza su función sobre la expresión génica. En el estudio se observó que la adición de ácido ascórbico a la línea celular con resistencia a imatinib suprime la translocación del Nrf2 al núcleo disminuyendo así los niveles de glutatión y con ello restaurando la sensibilidad de la línea celular con resistencia a imatinib (28). Por otro lado, Lee *et al.* (29) realizaron un estudio en líneas celulares humanas de cáncer de pulmón no microcítico y observaron que el ácido ascórbico por su efecto antioxidante es capaz de disminuir las especies reactivas de oxígeno (ROS) tanto cuando se adiciona solo como cuando se asocia a gefitinib. En este estudio se concluye que puesto que el aumento intracelular de ROS se asocia a un incremento de mutaciones en el dominio quinasa del EGFR y por tanto a un aumento de resistencias de las células al TKI, la coadministración con ácido ascórbico podría disminuir la resistencia a este tipo de fármacos (29). Teniendo en cuenta estos datos bibliográficos, quizás la administración de TKI con alimentos ricos en vitamina C podría ser uno de los objetivos de futuros estudios.

Tras la ingesta de **productos lácteos** pueden formarse sales insolubles entre iones metálicos divalentes como el calcio, con fármacos como la estramustina alterándose la absorción del fármaco (8).

El **zumo de pomelo (*Citrus paradisi L.*)** contiene bergamotina y 6,7-dihidroxi-bergamotina (DHB), furanocumarinas que inhiben irreversiblemente el CYP3A4 de los enterocitos y ligeramente el CYP3A4 hepático, así como el CYP1A2 e isoenzimas de la subfamilia de CYP2C. También se ha visto que inhiben los transportadores ABCB1 (ATP-binding cassette sub-family B member 1) y OATP intestinales aunque no se ha demostrado que tenga efecto sobre la P-gp (30). En un estudio realizado en 21 individuos sanos se analizó la interacción entre el zumo de pomelo y nilotinib demostrando un aumento del 60 % en Cmax y un incremento del 29 % del AUC del fármaco (31). Sunitinib es otro TKI que es metabolizado principalmente por CYP3A4, y su biodisponibilidad también puede verse modificada como consecuencia de la ingesta de zumo de pomelo. Lo demuestra un estudio realizado por Van Erp *et al.* en 8 pacientes que tomaron 200 mL de zumo de pomelo tres veces al día durante un periodo de tiempo de tres días (30). Se observó que la biodisponibilidad de sunitinib aumentaba un 11 %, sin embargo se consideró clínicamente irrelevante.

Con respecto a otros **zumos de frutas**, en un estudio realizado *in vitro* por Fleisher *et al.* (30) se indica que dos componentes del zumo de naranja (tangeretina y

nobiletina) incrementaban significativamente la concentración de dasatinib al provocar la inhibición de la P-gp. En relación al BCRP, cuatro ingredientes del zumo de pomelo (bergamotina, DHB, quercetina y kaempferol), dos del zumo de naranja (tangeretina y nobiletina) y uno del zumo de manzana (hesperetina) inhiben significativamente este transportador (32).

Por otro lado, el consumo continuo y elevado de **vinagre** podría reducir los niveles de potasio, por lo que en el caso de antineoplásicos orales que alteren la concentración plasmática de potasio en sangre podría ser necesario monitorizar este electrolito. Este es el caso de la abiraterona, medicamento antiandrógeno que se usa en el tratamiento del cáncer de próstata, donde la disminución del potasio en sangre es clasificada en la ficha técnica como una reacción adversa muy frecuente (8).

En relación a la ingesta de **etanol** las fichas técnicas de los TKI no recogen contraindicación con su consumo. Sin embargo, el alcohol puede agravar la toxicidad de múltiples fármacos debido a que su ingesta puede producir hipomagnesemia, hipoglucemia, hipertrigliceridemia, carencias vitamínicas o ataques de gota (33). Así por ejemplo en el caso de pacientes en tratamiento con sunitib y sorafenib donde las hipoglucemias son reacciones adversas frecuentes a estos fármacos, el consumo de alcohol podría considerarse desaconsejable. Lo mismo ocurre con ruxolitinib y las anomalías lipídicas asociadas a éste. Además, se ha de tener en cuenta la relación de la ingesta de alcohol con el riesgo de aparición de varios cánceres como el de cabeza y cuello, esófago, hígado, mama y el colorrectal, por lo que cabría pensar que en pacientes con dichas patologías el consumo de alcohol debe restringirse.

Los mecanismos de la carcinogénesis alcohólica están basados en deficiencias nutricionales e hipovitaminosis, factores metabólicos, disminución de la actividad de enzimas reparadoras, producción de ROS o incremento de los niveles séricos de acetaldehído, el cual es producido a partir del etanol en el hígado y en el tracto gastrointestinal por las enzimas intestinales alcohol deshidrogenasa, el sistema microsomal de oxidación del etanol (MEOS) en el que participa el CYP450, específicamente el CYP2E1, y la catalasa (34).

Por otro lado, dado que el consumo crónico de alcohol puede originar esteatosis y/o hepatitis alcohólica y muchos de los antineoplásicos orales originan toxicidad hepática, no sería aconsejable su consumo durante el tratamiento con estos fármacos. Además, considerando que la ingesta crónica de alcohol induce la actividad del CYP2E1, la concentración plasmática de fármacos que se metabolizan por esta isoforma podría disminuir. Aunque los TKI no son metabolizados por CYP2E1, la ingesta de alcohol puede alterar la absorción de aquellos que son pH dependientes en tanto que el alcohol produce una estimulación de la secreción clorhidropéptica. Además la ingesta de alcohol retrasa el vaciado gástrico y aumenta la motilidad intestinal, factores que como ya se han descrito anteriormente, alteran la absorción de algunos fármacos

(34).

A su vez el consumo crónico de alcohol causa una disminución de los niveles de ácido retinoico en el hígado ya que este es sintetizado a partir de retinol mediante varias vías enzimáticas que incluyen la alcohol deshidrogenasa y la acetaldehído deshidrogenasa, enzimas implicadas también en el metabolismo del alcohol (35). Por ello, fármacos derivados de retinoides como el bexaroteno, medicamento antineoplásico que se utiliza para el tratamiento de algunos tipos de cáncer como el linfoma cutáneo de células T, podrían ver disminuido su metabolismo cuando se co-administran con alcohol etílico debido a un mecanismo competitivo. Otro antineoplásico oral donde el consumo de etanol está contraindicado es la procabazina ya que puede producirse depresión del sistema nervioso central y reacciones de tipo disulfiram debido a la inhibición de la enzima acetaldehído deshidrogenasa (1).

4.6. Consecuencias positivas en la coadministración de medicamentos y alimentos

La administración de un fármaco de manera concomitante con alimentos no siempre trae consecuencias negativas, siendo a veces beneficiosa y por tanto recomendable (3,17). Por ejemplo en el caso de los TKI existe una gran variabilidad en su absorción si se administran en ayuno o junto con alimentos. Así por ejemplo, es recomendable la administración de bosutinib con alimentos porque se ha estudiado que la coadministración con comida multiplica por 1,8 su C_{max} y por 1,7 su AUC, en relación a la administración en ayunos (36). Por otro lado, es aconsejable administrar regorafenib con comidas ligeras con un contenido menor del 30 % de grasa, puesto que se ha encontrado que se alcanza el máximo nivel de concentración tanto de éste como de sus metabolitos farmacológicamente activos M-2 (N-óxido) y M-5 (N-óxido y N-desmetilo). En relación al lapatinib, su concentración plasmática se ve afectada por la hora de administración con respecto a la ingesta de alimentos. Cuando se administra 1 hora después de ingerir una comida se ha señalado que los valores medios del AUC son aproximadamente 2-3 veces mayores, en comparación a cuando es administrado 1 hora antes de la comida (37). En cuanto al imatinib, la administración con alimentos es aconsejable, puesto que se ha visto que las reacciones adversas gastrointestinales se minimizan (17).

La tabla 2 recoge algunas recomendaciones en relación a la administración de TKI con/sin alimentos (11). Sin embargo, en cuanto a las recomendaciones sobre la administración de estos fármacos con o sin comidas, existe controversia entre las emitidas por la FDA y por la Agencia Europea del Medicamento (EMA). Así por ejemplo, en el caso de olaparib la FDA no contraindica la toma del fármaco con comidas, mientras que la EMA recomienda su administración 1 hora antes de la comida o abstenerse de comer preferiblemente hasta dos horas más tarde. Asimismo en el caso de sorafenib, la EMA recomienda su administración con una comidas con bajo contenido en grasas mientras que la FDA aconseja la

administración en ayunas. En el caso de afatinib, la FDA recomienda administrarlo 1 hora antes o 2 horas después de una comida, mientras que la EMA aconseja 3 horas antes de la comida o 1 hora después (3). Este es un aspecto

muy importante que requiere investigación específica, ya que la concentración postprandial o en ayunas de transportadores y de sustratos metabólicos condicionan la absorción y metabolismo del fármaco (11).

Tabla 2. Recomendaciones sobre la administración de diferentes TKI con o sin alimentos.

Fármaco	Alimentos	
	AUC	Recomendación
Afatinib	-39 %	WO
Axitinib	+19 %	WO/F
Bosutinip	+70 %	F
Cabozantinib	+57 %	WO
Crizotinib	-14 %	WO/F
Dabrafenib	-31 %	WO
Dasatinib	+14 %	WO/F
Erlotinib	+109 %	WO
Gefitinib	-14 % a +37 %	WO/F
Imatinib	¿?	F1
Lapatinib	+80 % a +161 %	2
Nilotinib	+29 % a +82 %	WO
Pazopanib	+100 %	WO
Ponatinib	-3 % a +9 %	WO/F
Regorafenib	+36 % a +48 %	F
Ruxolitinib	¿?	WO/F
Sorafenib	-29 % a +14 %	WO
Sunitinib	+12 %	WO/F
Vandetanib	¿?	WO/F
Vemurafenib	+200 %	WO/F3

¿?, efecto desconocido; WO, sin comida; F, con comida; 1, Los alimentos sirven como protección gastrointestinal; 2, Administrar fármaco 1 hora antes o después de las comidas; 3, No existen aún recomendaciones. Modificada de Jianyuan *et al.* (11).

Como curiosidad, recientemente se está estudiando una interacción alimento-medicamento deseable y buscada. Se trata del efecto inhibitorio que tienen los flavonoides presentes en gran variedad de alimentos sobre la P-gp. Por lo que la administración del fármaco con alimentos ricos en flavonoides podría ser intencionada con el fin de aumentar la biodisponibilidad del primero (38).

5. CONSIDERACIONES Y ESTUDIOS A REALIZAR

Teniendo en cuenta todo lo comentado, creemos que para asegurar una terapia antioncológica oral eficaz y precisa es de enorme importancia tener en cuenta los aspectos que comentamos a continuación:

a) Considerar el estatus nutricional del paciente oncológico, ya que además de tener estado anímico bajo, apatía y anorexia, un estado nutricional deficiente condiciona una capacidad inmune deprimida y por tanto un estado defensivo del paciente bastante ineficiente para luchar contra los mecanismos celulares implicados en la promoción, progresión y fase terminal del cáncer (39). Es por ello que uno de los aspectos prioritarios en el tratamiento debe ser recuperar o al menos frenar la degradación del estatus nutricional que en el paciente oncológico pueda producirse.

b) Estudiar la existencia de pacientes metabolizadores rápidos y lentos, es decir con actividades enzimáticas

elevadas o reducidas de la isoenzimas del citocromo P450 que condicionen la dinámica del fármaco y por tanto su biodisponibilidad. Por ello se realizarán previamente al aporte del fármaco estudios farmacogenéticos particularmente asociados a polimorfismos que afecten a la actividad de la isoenzimas más importantes del citocromo P450: CYP3A4 y CYP2C9 (40, 41).

c) Estudiar los beneficios del aporte de concentraciones más elevadas o más reducidas de los TKI a ciertas horas del día donde las concentraciones de los marcadores tumorales (proteínas de transporte como P-gp, OATP, BCRP, etc) sean más elevadas o estén más reducidas.

d) Analizar los efectos potenciadores del consumo de componentes dietéticos de reconocido papel en el control y prevención del cáncer a través de mecanismos epigenéticos. Como es sabido la epigenética incluye alteraciones en la expresión génica sin cambios en la secuencia de nucleótidos, mientras que la iniciación y progresión del cáncer incluye múltiples mecanismos epigenéticos. Debido a que algunos cambios metabólicos pueden revertirse con factores químicos o nutricionales, la epigenética puede formar parte de la estrategia y prevención de enfermedades neoplásicas. Así, componentes del ajo (dialildisulfuro, alilmercaptano), de la soja (genisteína, isoflavonas) y el resveratrol, pueden inhibir la desacetilasa de histonas, mientras que la vitamina E o los folatos mediarían la metilación del DNA,

conduciendo en ambos casos a una reducción de la expresión génica de la célula tumoral y de su proliferación (25). Hasta la fecha no se ha estudiado la posible interacción entre estos factores epigenéticos útiles en las primeras fases del cáncer con fármacos antitumorales que ya actúan en fases avanzadas del mismo.

e) Estudiar la conveniencia de consumir diferentes tipos de dietas (p.ej. Dieta Mediterránea, dieta Atlántica) en pacientes tratados con antineoplásicos orales. Esta consideración implica multitud de aspectos comentados en esta mini-revisión y que atañen a diferentes tipos de alimentos presentes en este tipo de dieta y a su composición en hidratos de carbono, fibra dietética, ácidos grasos y componentes minoritarios (27). A este respecto el tipo de aceite culinario por el contenido en polifenoles (42, 43), el empleo de ajo y cebolla en cantidades importantes en la mayoría de los platos (p. ej. sofritos) podrían tener importancia, ya que consumidos en cantidades elevadas podrían reducir la actividad de las isoenzimas del citocromo P450, como ya hemos discutido (27).

Por último creemos que es importante destacar el papel de los relojes biológicos en el metabolismo de los xenobióticos y los mecanismos moleculares implicados (44). Es conocido que la concentración de muchas hormonas, enzimas y sustratos muestran ritmicidad circadiana (45, 46), habiéndose señalado a la cronodisrupción como antesala de probables patologías (45, 47). La cronoritmidad está regulada por la existencia de genes *CLOCK* los cuales a su vez son capaces de modular la expresión de múltiples genes dando lugar a importantes variaciones rítmicas en la fisiología celular y de los tejidos (44, 46). Estos cambios a lo largo del día también afectan al metabolismo y acción terapéutica de los medicamentos y por ende a su farmacocinética y farmacodinamia según la hora del día, habiendo originado el concepto de cronofarmacología (44). Es por ello que parece obligado estudiar el papel de polimorfismos de los genes *CLOCK* en el metabolismo de los TKI y otros antitumorales. Además parece central conocer las posibles interacciones de estos genes *CLOCK* con los genes que expresan isoformas del Citocromo P450 implicadas en la metabolización de fármacos (p.ej. CYP3A4) y del alcohol (p.ej. CYP2E1) (10).

6. CONCLUSIONES

El conocimiento, cada vez mayor sobre las características fisiológicas, nutricionales y farmacológicas hace cada vez más factible predecir y prevenir los posibles efectos adversos derivados de las interacciones que se producen entre nutrientes y medicamentos. Para ello, deben analizarse los efectos de los alimentos sobre la biodisponibilidad del medicamento y su perfil farmacocinético, incluido el correspondiente a metabolitos (en particular con actividad farmacológica) para demostrar que son bioequivalentes la administración con alimentos y en condiciones de ayuno. Sin embargo, establecer un procedimiento normalizado para abordar las iAM no es sencillo puesto que las variaciones en los parámetros farmacocinéticos no parecen relacionarse de forma

universal con cambios idénticos en la respuesta clínica en los pacientes. Asimismo, aún no existe consenso entre las recomendaciones ofrecidas por la FDA y la EMA sobre la administración de fármacos de forma conjunta o no con alimentos. Es por ello que se requiere un mayor número de estudios donde se analicen factores nutricionales y dietéticos que puedan originar cambios no esperados o indeseables en la acción terapéutica de los TKI. Además para garantizar el éxito terapéutico se debe exigir, estudio y conocimiento profesional amplio, y en particular de los factores nutricionales que además de inducir posibles iAM, originen cambios metabólicos y/o epigenéticos en la célula tumoral que impidan o al menos retrasen la progresión y desarrollo del cáncer.

Agradecimientos. Este trabajo se ha elaborado a partir de la ponencia “Interacciones de los nutrientes y alimentos que comprometen la acción terapéutica de fármacos antineoplásicos orales” impartida por D. Manuel Martínez Sesmero en la mesa redonda titulada Interacciones Fármaco-nutrientes que tuvo lugar en la Real Academia Nacional de Farmacia el 14 de marzo de 2019.

7. REFERENCIAS

1. Collado Borrell R, Escudero Vilaplana V, Romero-Jiménez R. *et al.* Oral antineoplastic agent interactions with medicinal plants and food: an issue to take into account. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2016; 142:2319–30.
2. Romero Jiménez RM, Ortega Navarro C, Cuerda Compés C. La polifarmacia del paciente crónico complejo y la nutrición enteral. *Nutr Hosp.* 2017;34(1):58-69.
3. Guo Yu, Dan-Na W, Yan Gong *et al.* Conflicting meal recommendations for oral oncology drugs: pose risks to patient care? *Eur J Clin Pharmacol.* 2018;74(6):833-42.
4. Gotink KJ, Verheul HM. Anti-angiogenic tyrosine kinase inhibitors: what is their mechanism of action? *Angiogenesis.* 2010;13(1):1-14.
5. Druker BJ, Lydon NB. Lessons learned from the development of an Abl tyrosine kinase inhibitor for chronic myelogenous leukemia. *J Clin Invest.* 2000;105:3-7.
6. Rossari F, Minutolo F, Orciuolo E. Past, present, and future of Bcr-Abl inhibitors: from chemical development to clinical efficacy. *J Hematol Oncol.* 2018;11(1):84.
7. Cui JJ. A new challenging and promising era of tyrosine kinase inhibitors. *ACS Med Chem Lett.* 2014;5(4):272-4.
8. San Miguel Samano MT, Sánchez Méndez JL. Interacciones alimento/medicamento. *Inf Ter Sist Nac Salud.* 2011;35(1):4-7.
9. Quirós Ambel H, Martínez Sesmero JM. Drug-nutrient interactions in artificial nutritional support. *An Real Acad Farm.* 2018;84(2):226-37.
10. Madurga Sanz M, Sánchez Muniz F. Food and drug

- adverse interactions: types, identification and update. *An Real Acad Farm.* 2018;84(2):216-25.
11. Jianyuan D, Xiao Z, Zongmeng C, *et al.* A review of food–drug interactions on oral drug absorption. *Drugs.* 2017;77(17):1-16.
12. Briguglio M, Hrelia S, Malaguti M. *et al.* Food bioactive compounds and their interference in drug pharmacokinetic/pharmacodynamic profiles. *Pharmaceutics.* 2018;10(4):277.
13. Amidon GL, Lennernas H, Shah VP. A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. *Pharm Res.* 1995;12(3):413–20.
14. Benet LZ. The role of BCS (biopharmaceutics classification system) and BDDCS (biopharmaceutics drug disposition classification system) in drug development. *J Pharm Sci.* 2013;102(1):1-3.
15. Benet LZ, Broccatelli F, Oprea IT. BDDCS applied to over 900 drugs. *The AAPSS journal.* 2011;13:520-21.
16. Guidance for industry: food-effect bioavailability and fed bioequivalence studies. U.S. Department of health and human services food and drug administration center for drug evaluation and research. 2002;2-4.
17. Herbrink M, Nuijen B. Variability in bioavailability of small molecular tyrosine kinase inhibitors. *Cancer Treatment Rev.* 2015; 41:412–22.
18. Aldaz Pastor A, Arocas Casañ V, Delgado Sánchez O. *et al.* Introducción a las interacciones farmacológicas. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. 2012; 15-7.
19. Santana Martínez S, Marcos Rodríguez JA. *et al.* Oral chemotherapy: food-drug interactions. *Farm Hosp.* 2015; 39:203-9.
20. Koch KM, Reddy NJ, Cohen RB. *et al.* Effects of food on the relative bioavailability of lapatinib in cancer patients. *J Clin Oncol.* 2009;27:1191–6.
21. Frederik E, Stuurman, Nuijen B, Beijnen JH. *et al.* Oral anticancer drugs: mechanism of low bioavailability and strategies for improvement. *Clin Pharmacokinet.* 2013; 52:399-414.
22. Van Leeuwen RW, Peric R, Hussaarts KG. *et al.* Influence of the acidic beverage cola on the absorption of erlotinib in patients with non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2016; 34:1309-14.
23. Frye RF, Fitzgerald SM, Lagattuta TF. *et al.* Effect of St John's wort on imatinib mesylate pharmacokinetics. *Clin Pharmacol.* 2004; 24:1508-14.
24. Fraga Elenes RA, Gordillo Bastidas D. Nutrición alternativa: efecto molecular de los suplementos. En: Nutrición molecular. Gordillo Bastidas D, Gordillo Bastidas E. (eds). McGraw Hill Education. Mexico. 2015, pp. 450-71.
25. Flores Balcázar CH. Cáncer: regulación molecular con componentes dietéticos. En: Nutrición molecular. Gordillo Bastidas D, Gordillo Bastidas E. (eds). McGraw Hill Education. Mexico. 2015, pp. 307-28.
26. Bilgi N, Bell K, Ananthakrishnan AN. *et al.* Imatinib and Panax ginseng: a potential interaction resulting in liver toxicity. *Ann Pharmacother.* 2010; 44(5):926-8.
27. Sánchez Muniz F. Efectos nutraceuticos e interacciones con medicamentos del ajo. *An Real Acad Farm.* 2018. 30-4.
28. Tarumoto T, Nagai T, Ohmine K. *et al.* Ascorbic acid restores sensitivity to imatinib via suppression of Nrf2-dependent gene expression in the imatinib-resistant cell line. *Exp Hematol.* 2004; 32:375-81.
29. Lee KE, Hahm E, Bae S. *et al.* The enhanced tumor inhibitory effects of gefitinib and L-ascorbic acid combination therapy in non-small cell lung cancer cells. *Oncol Lett.* 2017; 14:276-82.
30. Van Erp NP, Baker SD, Zandvliet AS *et al.* Marginal increase of sunitinib exposure by grapefruit juice. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2011; 67:695–703.
31. Fleisher B, Unum J, Shao J. *et al.* Ingredients in fruit juices interact with dasatinib through inhibition of BCRP: a new mechanism of beverage-drug interaction. *J Pharma Sci.* 2015; 104:266-75.
32. Yin OQ, Gallagher N, Li A. *et al.* Effect of grapefruit juice on the pharmacokinetics of nilotinib in healthy participants. *J Clin Pharmacol.* 2010; 50:188-94.
33. Velasco Martín A. Farmacología y toxicología del alcohol etílico o etanol. *An Real Acad Med Cir Vall.* 2014; 51:242-8.
34. Hernández Martín M. Relación entre el consumo de alcohol y el cáncer. *Dialnet.* 2018; 199-214.
35. Clugston RD, Blaner WS. The adverse effects of alcohol on vitamin A metabolism. *Nutrients.* 2012; 4:356-71.
36. Abbas R, Hug BA, Leister C. *et al.* A phase I ascending single-dose study for the safety, tolerability, and pharmacokinetics of bosutinib (SKI-606) in healthy adult subjects. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2012; 69:221-7.
37. Devriese LA, Koch KM, Mergui-Roelvink M. *et al.* Effects of low-fat and high-fat meals on steady-state pharmacokinetics of lapatinib in patients with advanced solid tumours. *Invest New Drugs.* 2014; 32:481-8.
38. Bai J, Shengyu Z, Fan X. *et al.* Inhibitory effects of flavonoids on P-glycoprotein in vitro and in vivo: Food/herb-drug interactions and structure-activity relationships. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2019;369:49-59.
39. Ramírez Tortosa MC, Cambor Álvarez M, García Peris P. Nutrición y cáncer. En: Tratado de Nutrición. Tomo mIV. Nutrición clínica. Gil A. (ed.). Editorial Médica Panamericana, Buenos Aires, 2020, pp. 547-65.
40. Nishiyama M, Eguchi H. Recent advances in cancer chemotherapy: current strategies, pharmacokinetics, and pharmacogenomics. *Adv Drug Deliv Rev.* 2009; 20;61:367-8.

41. Lokiec F. (ed.) Drug interactions and pharmacogenetics. In Side effects of medical cancer therapy, Springer, Berlin, 2018.
42. Sánchez-Muniz FJ. Aceite de oliva, clave de vida en la Cuenca Mediterránea. *An Real Acad Nac Farm.* 2007;73:653-92.
43. Bastida S, Sánchez-Muniz FJ. Frying a cultural way of cooking in the Mediterranean diet. En: *The Mediterranean Diet: An Evidence-based Approach.* Preedy VR, Watson RR. (eds.). Elsevier. Amsterdam, 2015, pp. 217-34.
44. Dallmann R, Okyar A, Lévi F. Dosing-time makes the poison: Circadian regulation and pharmacotherapy. *Trends Mol Med.* 2016; 22(5):430-445.
45. Sánchez-Muniz FJ, Simón Martín C. Clock genes, chronodisruption, nutrition and obesity. *Curr Res Diabetes Obes J* 2017; 3(2):CRDJ. [MS.ID.](#) 555607.
46. Simón Martín C, Sánchez-Muniz FJ. Cronodisrupción y desequilibrio entre cortisol y melatonina ¿Una antesala probable de las patologías crónicas degenerativas más prevalentes? *JONNPR* 2017; 2(11):619-633.
47. Garaulet Aza M, Gómez Abellán P. Clock genes. Circadian rhythms and predisposition to obesity. *An Real Acad. Farm.* 2016; special Issue:44-54.



Identification of medication errors in patients with noncommunicable chronic diseases in a Tungurahua hospital, Ecuador

Title in Spanish: *Identificación de errores de medicación en pacientes con enfermedades crónicas no transmisibles en un hospital de Tungurahua, Ecuador*

Valeria Isabel Rodríguez Vinuesa¹, Rodrigo Vinicio Sánchez Morales¹, John Marcos Quispillo Moyota¹, Adriana Carolina Rincón Alarcón^{2,*}

¹Grupo de Investigación de Tecnología y Atención Farmacéutica de Ecuador (GITAFEC). Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, Riobamba, Ecuador. ²Grupo de Investigación de Tecnología y Atención Farmacéutica de Ecuador (GITAFEC). Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, Riobamba, Ecuador. Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, Facultad de Ciencias, Escuela de Bioquímica y Farmacia. Panamericana Sur Km 1^{1/2}, Riobamba, Ecuador. Tlf. 0593 968936741.

ABSTRACT: Medication errors are a priority issue within the strategy of patient safety, so it is essential to analyze discrepancies that occur between the medications administered by the patient before entering the health unit and the prescription that is indicated during their hospitalization and discharge. The objective of the work was to identify medication errors in patients with noncommunicable chronic diseases (NCD), in a hospital in Tungurahua, Ecuador. The anamnesis present in clinical histories of patients with NCD, on admission to the emergency service and during the stay, intra-hospital transfers and discharge were evaluated over a period of three months; in order to identify and classify errors found as discrepancies or reconciliation errors. We found that out of 154 clinical histories analyzed, in 57 (34,1 %) there was no anamnesis, the latter being performed correctly in 58 (42,5 %) and incorrectly in 39 (23,4 %). 327 discrepancies were determined, 218 during the hospital stay and 109 at the time of discharge of the patients, with arterial hypertension in both cases being the ECNT, with the greatest number of discrepancies. We found justified discrepancies and discrepancies that required clarification during the hospital stay and discharge, identifying in the former a higher prevalence of type A severity, while the discrepancies of type D severity corresponded to those of greater presence at discharge.

RESUMEN: Los errores de medicación constituyen tema prioritario dentro de la estrategia de seguridad del paciente, por lo que es fundamental analizar discrepancias que ocurren entre los medicamentos que se administra el paciente antes de ingresar a la unidad de salud y la prescripción que se le indica durante su hospitalización y al alta. El objetivo del trabajo fue identificar los errores de medicación en pacientes con enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT), en un hospital de Tungurahua, Ecuador. Se evaluaron, en un período de tres meses, las anamnesis presentes en historias clínicas de pacientes con ECNT, al ingreso al servicio de emergencia y durante la estancia, traslados intra hospitalarios y el alta; a fin de identificar y clasificar errores encontrados como discrepancias o errores de conciliación. Se encontraron que, de 154 historias clínicas analizadas, en 57 (34,1 %) no existía anamnesis, siendo ésta última realizada de manera correcta en 58 (42,5 %) y de manera incorrecta en 39 (23,4 %). Se determinaron 327 discrepancias, 218 durante la estancia hospitalaria y 109 en el momento del alta de los pacientes, siendo la hipertensión arterial en ambos casos la ECNT, con mayor número de discrepancias. Fueron encontradas discrepancias justificadas y discrepancias que requirieron aclaración durante la estancia y alta hospitalaria, identificándose en las primeras una mayor prevalencia de gravedad tipo A, mientras que, las discrepancias de gravedad tipo D correspondieron a las de mayor presencia al momento del alta.

*Corresponding Author: rinconadri@yahoo.com

Received: May 8, 2019 Accepted: June 18, 2019

An Real Acad Farm Vol. 85, Nº 2 (2019), pp.182-188

Language of Manuscript: Spanish

1. INTRODUCCIÓN

Los errores de medicación (EM) constituyen un problema de salud y han sido señalados como un tema prioritario dentro de la estrategia de seguridad del

paciente, según lo indican algunos organismos de salud a nivel mundial entre ellos, The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Institute for Healthcare Improvement (IHI), Joint Commission on Accreditation of

Healthcare Organizations (JCAHO) y World Health Organization (WHO) (1).

El Consejo Nacional de Coordinación de Informes y Prevención de Errores de Medicamentos (NCC MERP), define a los errores de medicación como: *"cualquier incidente prevenible que pueda causar daño al paciente o dé lugar a una utilización inapropiada de los medicamentos, cuando éstos están bajo el control de los profesionales sanitarios o del paciente"* (2).

Estos incidentes pueden estar relacionados con la práctica profesional, los procedimientos o los sistemas de prescripción, transcripción y dispensación, incluyendo fallos en la comunicación, preparación, etiquetado, envasado, distribución, administración, seguimiento y utilización del tratamiento farmacológico (3).

Es fundamental analizar los EM para conocer las causas y factores que han contribuido a su aparición, con el fin de documentar diversos aspectos que permitan mejorar la calidad de atención al paciente durante la estancia hospitalaria y fuera de ella. Para lo cual requieren ser clasificados en función del origen, gravedad de los posibles efectos adversos sobre el paciente y de las características del error durante la cadena terapéutica (4).

En el registro de los procesos realizados durante la cadena farmacoterapéutica es importante identificar los puntos críticos donde con mayor frecuencia se producen los EM, con el objetivo de establecer acciones preventivas y correctivas (4).

En Estados Unidos, los errores de medicación causan al menos una muerte diaria y daños en aproximadamente 1,3 millones de personas al año. Se calcula que los países de ingresos bajos y medios reportan un tasa de eventos adversos relacionados con la medicación, similar aquellos países con ingresos altos, sin embargo la tasa de mortalidad se incrementa aproximadamente el doble en países en vías de desarrollo (5).

En un estudio realizado en un hospital de Cuenca-Ecuador en el 2015, se encontró que una diferente dosis, vía y frecuencia de administración fue el error más recurrente, con un 84,6%, que se presentó al ingreso del paciente a la unidad de la salud; por su parte, durante la hospitalización y el alta, las prescripciones incompletas correspondieron al 40% y al 60,3% respectivamente, donde se identificaron 161 errores de conciliación y 42 discrepancias justificadas, resultando en promedio 1,87 discrepancias no justificadas por paciente (6).

De igual manera, en un hospital de Riobamba-Ecuador en 2015, se identificaron 80% de discrepancias en la medicación prescrita, con un 99% de aceptación de los médicos tratantes para la solución de las mismas; concluyendo que el 70% fueron discrepancias justificadas, un 20% por omisión de la medicación crónica del paciente seguido de un cambio en la dosis, vía o frecuencia y un 10% correspondió a medicamentos prescritos que no constaban en la lista del Cuadro Nacional de Medicamentos Básicos del Ecuador (CNMB) (7).

Las posibles discrepancias que ocurren entre, los

medicamentos que se administra el paciente antes de ingresar a la unidad de salud y la prescripción que se le indica durante su hospitalización, constituyen en muchos casos duplicidad terapéutica entre las terapias farmacológicas, continuidad farmacológica innecesaria o contraindicada, la discontinuidad de la farmacoterapia de base (8).

En tal sentido el objetivo de esta investigación fue identificar errores de medicación en pacientes con enfermedades crónicas no transmisibles en un hospital de Tungurahua, Ecuador.

2. MATERIALES Y MÉTODOS

La investigación se fundamentó en la evaluación retrospectiva de las historias clínicas de pacientes con enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT), que ingresaron a la unidad de salud de la provincia Tungurahua, considerada de segundo nivel según el modelo de atención integral de salud de Ecuador (9), en un período de tres meses; donde se analizaron la anamnesis al ingreso de los pacientes al servicio de emergencia y los tratamientos farmacológicos durante la estancia, traslados intra hospitalarios y el alta; lo que permitió identificar y correlacionar los errores de medicación encontrados como discrepancias o errores de conciliación. Las historias clínicas consideradas para el estudio fueron las correspondientes a pacientes adultos con enfermedades crónicas no transmisibles, como diabetes, hipertensión arterial, problemas cardiacos, artritis y epilepsia, y que tenían prescripción farmacológica para la patología de base. Además, se consideró el tiempo de hospitalización el cual debía superar las 24 horas. Fueron excluidas las historias clínicas de pacientes que tenían alguna enfermedad crónica de base, pero indicaban no tener tratamiento farmacológico para la misma. Los resultados obtenidos se analizaron aplicando Excel vs 2010, SPSS vs 20, SPAD vs 56, los dos últimos programas en versión trial.

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Durante los tres meses correspondientes al período de estudio, se analizaron 154 historias clínicas de pacientes con enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT). Así se obtuvo que las historias pertenecían al género femenino en un 68,1 % mientras que al masculino en un 31,9 %. Se determinó que la edad de los pacientes se encontraba comprendida entre 20 y 39 años (19,5 %), entre 40 y 59 años (36,4 %) y mayores de 60 años (44,1 %). La Organización Mundial de la Salud, considera a una persona como adulto mayor a partir de los 60 años de edad (10), sin embargo, en los datos obtenidos un importante porcentaje (55,9 %) de los pacientes con ECNT tienen edades inferiores, no superando la edad laboral productiva en Ecuador, que se ubica en los 64 años de edad, según la Secretaría Nacional de Planificación y Desarrollo (11).

Para identificar los errores de medicación en las historias clínicas de los pacientes con ECNT se cuantificó la prevalencia de cada una de ellas, cuyos resultados se reflejan en la tabla 1.

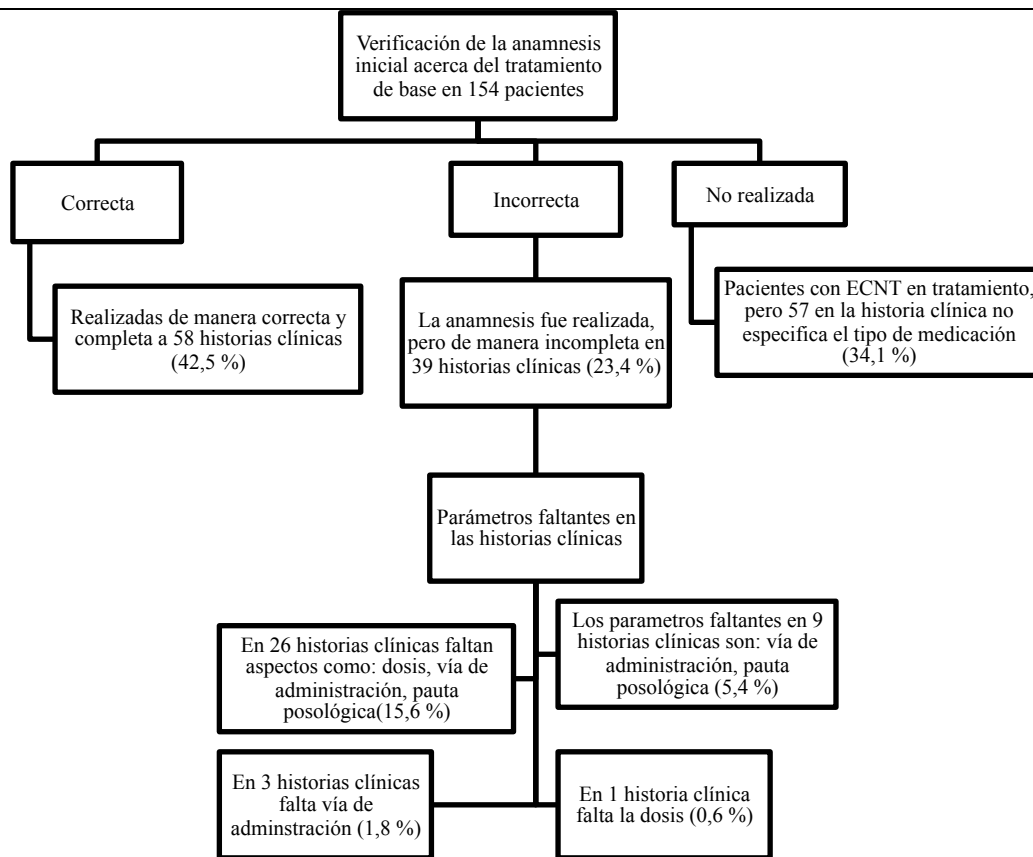
Tabla 1.- Prevalencia de Enfermedades Crónicas No Transmisibles

Enfermedades crónicas de base	Número de pacientes	%
Hipertensión arterial	95	61,7
Diabetes Mellitus tipo II	18	11,7
Epilepsia	16	10,4
Artritis	8	5,2
Otras	17	11
Total de historias clínicas.	154	100,0

Las principales enfermedades crónicas de base que se encontraron forman parte de las estadísticas de morbilidad, que según el Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INEC) de Ecuador afectan a la provincia de Tungurahua, siendo la principal causa de muerte, la influenza y neumonía, ubicando a las enfermedades hipertensivas, respiratorias inferiores

crónicas en un segundo lugar y las enfermedades cardíacas y diabetes en tercer lugar (12).

Se revisó la anamnesis inicial registrada en las historias clínicas de los pacientes con ECNT, objeto de estudio, encontrándose que, en 57 (34,1 %) de 154 historias analizadas no existía anamnesis, siendo realizadas de manera correcta en 58 (42,5 %) y de manera incorrecta en 39 (23,4 %), tal como se muestra en la figura 1.

**Figura 1. Análisis de las anamnesis registradas en las historias clínicas estudiadas**

La Comisión Conjunta de Acreditación de Organizaciones de Salud (JCAHO), señala la necesidad de realizar una correcta y completa anamnesis farmacológica en los establecimientos de salud y estima que, para cumplir con esta necesidad dentro de la historia clínica debe constar la enfermedad y tratamiento de base, situación por la que ingresa el paciente, la nueva medicación prescrita, concentración, forma farmacéutica, dosis, vía de administración, pauta posológica de ambos tratamientos y

acciones que concluyan el diagnóstico (13).

Los servicios de emergencia en las unidades de salud del país se caracterizan por ser, en general, una de las áreas más concurridas y caóticas, en el que existe una alta demanda de pacientes, donde se administra una importante cantidad de medicamentos y la comunicación del profesional de salud con el paciente se torna disminuida al momento de ingresar o atender a otro paciente, cuando éste no recuerda la medicación de casa o en otros casos cuando

se encuentra inconsciente (14). De esta manera la posibilidad de que existan errores relacionados con los medicamentos aumenta en este nivel asistencial. Estas razones pueden ser la causa que justifica que el profesional de la salud no registre la información acerca del diagnóstico y los tratamientos farmacológicos prescritos y de las patologías de base, en la historia clínica de forma correcta o incompleta, dificultando de esta manera el seguimiento en la cadena farmacoterapéutica, sobre todo en los pacientes con ECNT durante la estancia hospitalaria

(15).

Con el fin de identificar las discrepancias o errores de conciliación durante la estancia hospitalaria y el alta, a partir de esta fase del estudio se consideraron solo las historias clínicas de pacientes que permanecieron hospitalizados por un tiempo superior a las 24 horas, las cuales correspondieron a un total de 35 historias clínicas y que al ser evaluadas se encontraron en ellas, 327 discrepancias, cuyo análisis se detalla en la figura 2.

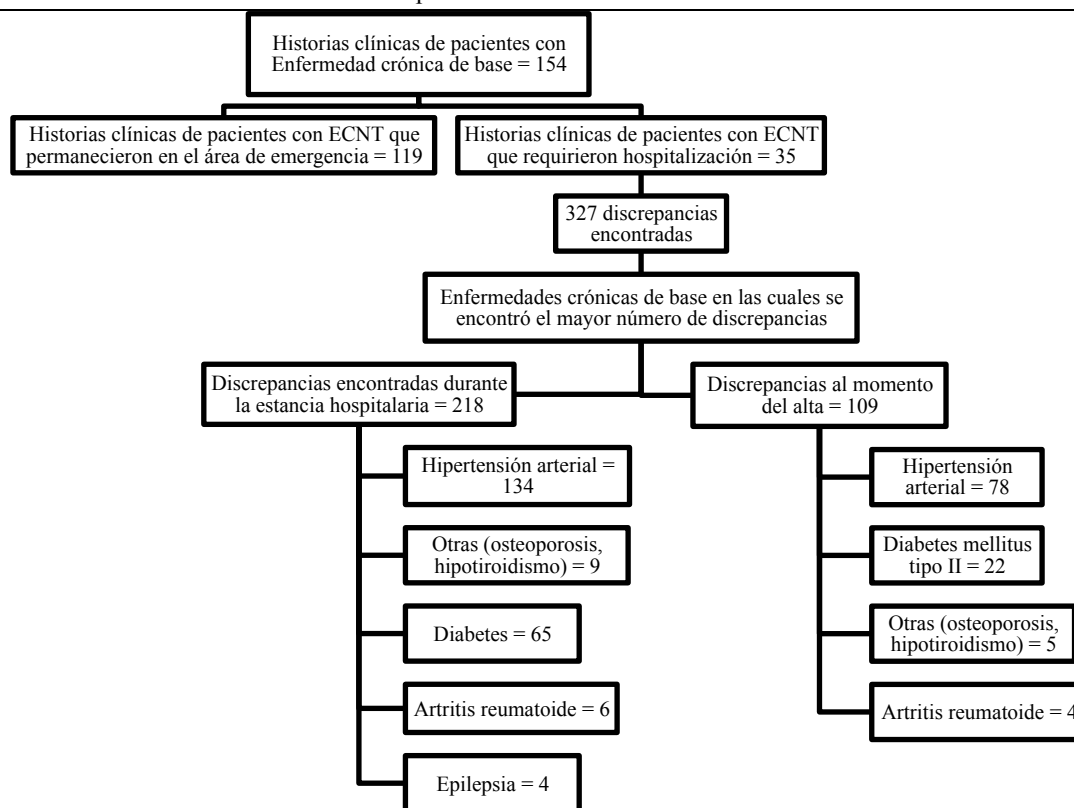


Figura 2: Análisis de las discrepancias encontradas en las historias clínicas -de pacientes que requirieron hospitalización por un período superior a 24 horas.

Así se encontraron que, de las 327 discrepancias, 218 se identificaron durante la estancia hospitalaria y 109 en el momento del alta de los pacientes, hallándose que la hipertensión arterial constituía en ambos casos la ECNT, con mayor número de discrepancias, seguida de la diabetes.

El equipo de salud debe poner énfasis en disminuir el número de discrepancias encontradas en estas enfermedades, debido a que la hipertensión arterial es la segunda causa de muerte, seguido de la diabetes, a nivel de Tungurahua (12). Para el resto de enfermedades se encontró un número menor de discrepancias, que no dejan

de ser importantes ya que un mal manejo de los medicamentos puede conllevar a daños significativos en la salud del paciente, ya sea durante la hospitalización o el alta médica.

Las discrepancias encontradas fueron clasificadas según el consenso en terminología y clasificación de los programas de conciliación de la medicación elaborado por la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) (16), permitiendo determinar tipo y gravedad potencial en cada caso, tal como se indica en la tabla 2.

Tabla 2: Tipos de discrepancias justificadas y gravedad en historias clínicas de pacientes con ECNT, durante la estancia y alta hospitalaria

ESTANCIA HOSPITALARIA				ALTA HOSPITALARIA		
	Tipo de discrepancias	Gravedad	Cantidad	Tipo de discrepancias.	Gravedad	Cantidad
DISCREPANCIAS JUSTIFICADAS	1.1: Decisión médica de NO prescribir un medicamento	A	25	1.1: Decisión médica de NO prescribir un medicamento	A	0
	1.2: Decisión médica de cambio posológico o de la vía de administración y frecuencia de un medicamento en función de la nueva situación clínica.	A	27	1.2: Decisión médica de cambio posológico o de la vía de administración y frecuencia de un medicamento en función de la nueva situación clínica.	C	2
	1.3: Inicio de nueva medicación justificada por la situación clínica del paciente.	A.	139	1.3: Inicio de nueva medicación justificada por la situación clínica del paciente.	A	39
	1.4: Medicación que no se encuentra en la unidad de salud.	C	12	1.4: Medicación que no se encuentra en la unidad de salud.	C.	4
Resumen						
	Tipo Gravedad	Número	%	Tipo Gravedad	Número	%
	A	191	94,09 %	A	39	86,67 %
	C	12	5,91 %	C	6	13,33 %

De las 248 discrepancias justificadas que fueron encontradas en el estudio, 203 se identificaron durante la estancia y 45 en el alta hospitalaria. Con respecto al tipo de gravedad de las discrepancias, se evidenciaron en mayor proporción durante la estancia como en el alta hospitalaria, discrepancias con gravedad tipo **A**, *no existe error, pero es posible que se produzca*, encontrándose 94,08 % y 86,66 %, respectivamente. Por lo anterior, se verificaron en las historias clínicas acciones como, el inicio de una nueva medicación, cambio posológico como de vía de administración y decisión médica de no prescribir un medicamento.

De igual manera, se encontraron en menor proporción en la estancia y alta hospitalaria, discrepancias con gravedad tipo **C**, *error alcanza al paciente, pero no es probable que cause daño*. Las discrepancias

catalogadas como gravedad A son las más frecuentes, así en otros estudios realizados a nivel local superaban a las gravedades B, C y D, que también fueron identificadas en pacientes con ECNT (7).

En la investigación se identificaron también 79 discrepancias que requirieron aclaración, correspondiendo a 15 durante la estancia y 64 al alta hospitalaria, tal como se observa en la tabla 3.

Tabla 3: Tipos de discrepancias que requirieron aclaración y gravedad en historias clínicas de pacientes con ECNT, durante la estancia y alta hospitalaria

ESTANCIA HOSPITALARIA				ALTA HOSPITALARIA		
	Tipo de discrepancias	Gravedad	Cantidad	Tipo de discrepancias.	Gravedad	Cantidad
DISCREPANCIAS QUE REQUIEREN ACLARACIÓN.	2.1: Omisión del medicamento (El paciente tomaba un medicamento necesario y NO se ha prescrito sin que exista justificación clínica explícita o implícita para omitirlo)	D	12	2.1: Omisión del medicamento (El paciente tomaba un medicamento necesario y NO se ha prescrito sin que exista justificación clínica explícita o implícita para omitirlo).	D	9
	2.3: Prescripción incompleta	D	3	2.3: Prescripción incompleta	C	55
Resumen						
	Tipo Gravedad	Número	%	Tipo Gravedad	Número	%
	C	0	0,00 %	C	55	85,94 %
	D	15	100,00 %	D	9	14,06 %

Con respecto al tipo de gravedad de las discrepancias, se evidenciaron que durante la estancia hospitalaria, todas (100 %) correspondían a gravedad tipo D, **error que alcanza al paciente y habría necesitado monitorización y/o intervención para evitar el daño**; mientras que en el alta hospitalaria, se encontraron en mayor proporción (85,93 %) discrepancias con gravedad tipo C, **error que alcanza al paciente, pero no es probable que cause daño**. Los tipos de discrepancias más relevantes al momento del alta fueron las prescripciones incompletas y la omisión de medicamentos. Resulta importante destacar que, estos errores no fueron identificados por los profesionales de salud, pues no se encontraron registros de justificación alguna, en las historias clínicas analizadas..

Determinar y analizar la tasa de discrepancias y errores de conciliación encontrados durante la estancia y alta hospitalaria, permite estimar la gravedad potencial que pueden causar los mismos, considerando que uno de los mayores impactos sobre la salud del paciente se produce cuando los errores continúan al alta, ya que podrían afectar a la efectividad del tratamiento, así como la seguridad del paciente (17).

4. CONCLUSIONES

La anamnesis inicial en las historias clínicas de pacientes con ECNT, resulta un aspecto fundamental que se perfila como una de las principales causas de posibles discrepancias al realizarse en forma incorrecta o al no realizarse, tal como se encontró en la investigación con un 23,4 % elaborada en forma incorrecta y en un 34,1 % no registrada.

La enfermedad crónica de base en la cual se presentó un mayor número de discrepancias durante la estancia y al momento del alta hospitalaria fue en la hipertensión arterial. Los pacientes con enfermedades crónicas de base son más vulnerables a los problemas relacionados con los medicamentos, por lo que una discrepancia en su terapia farmacológica impactaría en la efectividad y seguridad del tratamiento.

Fueron encontradas discrepancias justificadas y discrepancias que requirieron aclaración durante la estancia y alta hospitalaria, identificándose en las primeras una mayor prevalencia de gravedad tipo A, **no existe error, pero es posible que se produzca**; mientras que al momento del alta, las discrepancias de gravedad tipo D, **error que alcanza al paciente y habría necesitado monitorización y/o intervención para evitar el daño**, correspondieron a las de mayor presencia, estimándose una gravedad potencial al considerar el impacto que sobre la salud del paciente se produce, cuando los errores continúan al alta.

5. REFERENCIAS

- Manual de Norma de Reconciliación de Medicamentos, Hospital General Napoleón Dávila Córdova, Ministerio de Salud Pública, Ecuador. Disponible en: <http://hospitalgeneralchone.gob.ec/wp-content/uploads/2015/10/RECONCILIACION%20%93N-DE-MEDICAMENTOS.pdf>.
- What is a medication error?, National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention 2019. Disponible en: <https://www.nccmerp.org/about-medication-errors>.
- Sistema de Notificación y Aprendizaje de Errores de Medicación, Instituto para el uso seguro de los medicamentos, España. Disponible en: <http://www.ismp-espana.org/estaticos/view/19>.
- Errores de medicación, Farmacia Hospitalaria. Disponible en: https://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:a5M_6ILgEAAJ:https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/fhtomo1/cap214.pdf+&cd=1&hl=es&ct=clnk&gl=ec.
- La OMS lanza una iniciativa mundial para reducir a la mitad los errores relacionados con la medicación en cinco años, WHO. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/detail/29-03-2017-who-launches-global-effort-to-halve-medication-related-errors-in-5-years>.
- Yamunaqué H. y Siguencia S. Conciliación de medicamentos e identificación de los tipos de discrepancias al ingreso, durante la hospitalización y al alta en pacientes del área de ginecología del hospital Vicente Corral Moscoso. Cuenca, 2015, [Tesis en internet]. Cuenca: Universidad de Cuenca. 2015. Disponible en: <http://dspace.ucuenca.edu.ec/jspui/bitstream/123456789/25422/1/TESIS.pdf>.
- Arias L. y Pacheco L. Elaboración e implementación de guías de conciliación farmacoterapéutica en pacientes del área de medicina interna del hospital Provincial General Docente de Riobamba desde el mes de agosto-enero del 2015, [Tesis en internet]. Riobamba: Escuela Superior Politécnica de Chimborazo. 2015. Disponible en: <http://dspace.esPOCH.edu.ec/handle/123456789/3950>.
- Protocolo para Conciliación de Medicamentos, Protocolo de seguridad del paciente, Conciliación de Medicamentos, Hospital Vicente Corral Moscoso, Ministerio de Salud Pública, Ecuador. Disponible en: <http://hvcn.gob.ec/wp-content/uploads/2015/03/PROTOCOLO-PARA-CONCILIACION-DE-MEDICAMENTOS.pdf>.
- Manual del Modelo de Atención Integral de Salud – MAIS, Ministerio de Salud Pública, Ecuador. Disponible en: https://cursospaíses.campusvirtualsp.org/pluginfile.php/50311/mod_resource/content/0/Modulo_2/manual_mais_2013_pg37_50.pdf.
- Envejecimiento y Salud, Datos y cifras, WHO. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/envejecimiento-y-salud>.
- Aumento de población en edad productiva es una oportunidad histórica para el disfrute del Buen Vivir, Secretaría Nacional de Planificación y Desarrollo, Ecuador. Disponible en: <http://www.planificacion.gob.ec/aumento-de-poblacion-en-edad-productiva-es-una-oportunidad-historica-para-el-disfrute-del-buen-vivir/>.
- Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2011 - 2013, Instituto Nacional Ecuatoriano de Estadísticas y Censos, (INEC), Ecuador. Disponible en: <http://www.unicef.org/ecuador/esanut-2011-2013-2bis.pdf>.
- Estándares para la acreditación de Hospitales de la Joint Commission International, JCAHO, EE.UU. Disponible en: https://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/seguridad_paciente/es_def/adjuntos/2_Doc_referencia/JCI_4a_Edicion_EstandaresHospitales2011.pdf.
- Herrada L, Jirón M, Martínez M. Farmacéutico Clínico en el Servicio de Urgencia, una Necesidad., Revista Médica Clínica Las Condes 2016; 27: 646-651.
- Calderón B, Oliver A, Tomás S, Baena M, García M, Juanes A, Calleja M, et al. Conciliación de los medicamentos en los servicios de urgencias., Emergencias 2013; 25: 204-217.
- Documento de consenso en terminología y clasificación en conciliación de la medicación, Grupo SEFH, Disponible en: https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/conciliacion/Libro_consenso_terminologia_conciliacion.pdf.
- Rentero L, Iniasta C, Urbieto E, Madrigal M, Pérez MD. Causas y factores asociados a los errores de conciliación en servicios médicos y quirúrgicos., Farm Hosp. 2014; 38(5): 398-404.



Effect of the β -amyloid peptide on microglia activation: ATP release

Title in Spanish: *Efecto del péptido β -amiloide en la activación de la microglía: liberación de ATP*

Aida Menéndez Méndez¹, Juan Ignacio Díaz Hernández¹, Felipe Ortega¹, Rosa Gómez Villafuertes¹, Javier Gualix^{1,*}

¹Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Veterinaria. Instituto Universitario de Investigación en Neuroquímica (IUN). Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Clínico San Carlos (IdISSC). Universidad Complutense de Madrid, 28040 Madrid, España.

ABSTRACT: Previous studies have shown a key role of microglial cells in the neuroinflammatory processes associated with some neurodegenerative diseases, such as Alzheimer's disease (AD). Microglia sense several types of diffusible molecules that regulate the multiple repertoire of microglial functions. Among them, extracellular nucleotides, acting on microglial P2 receptors, have central roles. In this sense, the ionotropic P2X7 receptor has gained recognition as a key regulator of microglial-mediated inflammatory responses.

It is known that microglia releases ATP and other nucleotides to the extracellular medium. Although several mechanisms, such as release through connexins or pannexins, has been proposed, a vesicular origin for this released nucleotides, relying on the activity of the vesicular nucleotide transporter (VNUT), cannot be ruled out.

In this work we evaluated whether the expression of VNUT and the P2X7 receptor, as well as the ATP release, could be modified in the reactive microglia. To achieve microglia activation we stimulated the cells with the lipopolysaccharide (LPS). Moreover, we analyzed the effect of the β -amyloid peptide β_{1-42} , which is also able to activate the microglial cells, on the expression of VNUT and the ATP release in the microglia.

RESUMEN: Estudios previos han mostrado un papel clave de las células microgliales en los procesos neuroinflamatorios asociados con algunas enfermedades neurodegenerativas, como la enfermedad de Alzheimer (EA). La microglía detecta varios tipos de moléculas difusibles que regulan el múltiple repertorio de funciones microgliales. Entre ellos, los nucleótidos extracelulares, actuando sobre los receptores P2 microgliales, llevan a cabo un papel central. En este sentido, el receptor P2X7 ionotrópico ha sido reconocido como un regulador clave de las respuestas inflamatorias mediadas por la microglia.

Se sabe que la microglía libera ATP y otros nucleótidos al medio extracelular. Aunque se han propuesto varios mecanismos, tales como la liberación a través de conexinas o pannexinas, no se puede descartar un origen vesicular para estos nucleótidos liberados, basándose en la actividad del transportador vesicular de nucleótidos (VNUT).

En este trabajo hemos analizado si la expresión de VNUT y el receptor P2X7, así como la liberación de ATP, podrían modificarse en la microglía reactiva. Para lograr la activación de la microglía estimulamos las células con el lipopolisacárido (LPS). Además, analizamos el efecto del péptido β 1-amiloide, β_{1-42} , que puede activar también las células microgliales, sobre la expresión de VNUT y la liberación de ATP en la microglía.

*Corresponding Author: jgualix@ucm.es

Received: May 8, 2019 Accepted: June 25, 2019

An Real Acad Farm Vol. 85, Nº 2 (2019), pp. 189-197

Language of Manuscript: English

Premio Real Academia Nacional de Farmacia del Concurso Científico 2018 de la RANF

1. INTRODUCTION

Microglial cells constitute the resident immune cell population of the mammalian central nervous system (CNS). These cells monitor environmental changes and serve as damage sensors within the brain. Any type of injury or pathological process leads to activation of the microglia from their surveillant/resting state. In response to injury, microglial cells change their morphology taking on an amoeboid appearance and then start to migrate to the

site of injury, proliferate, produce/release several substances that affect pathological processes, such as pro-inflammatory cytokines, tumor necrosis factor (TNF)- α and interleukin (IL)-6 or IL-12, or even phagocytose damaged cells or debris to maintain the brain homeostasis (1).

However, excessive activation of the microglia could contribute to the progression of chronic neurodegenerative

diseases, though the underlying mechanisms are still unclear. Regarding Alzheimer's disease (AD), this disorder is characterized by complex molecular and cellular alterations, including the development of extracellular amyloid-beta ($A\beta$) deposits, intracellular aggregated phosphorylated tau, dystrophic neurites, loss of synapses and neurons, and a prominent gliosis. The reactive gliosis involves alterations in morphology and function of microglia and astrocytes. It has long been recognized that $A\beta$ neuritic plaques are surrounded by activated microglial cells that could contribute to $A\beta$ phagocytosis and/or compaction (2, 3). In this sense, microglial activation could improve the AD pathology reducing the $A\beta$ levels (4). However, the release of pro-inflammatory mediators, such as cytokines or chemokines, from reactive microglia is thought to contribute to the chronic inflammatory response associated to AD, which has a prominent role in the progression and severity of the disease (5, 6).

Nucleotides act as widespread extracellular signaling molecules. The physiological effects of these compounds are mediated through an extended family of purinoceptors that are classified into ionotropic P2X or metabotropic P2Y receptors (7, 8). Microglia express multiple P2 receptors that differentially sense extracellular nucleotides and, therefore, P2 receptor-mediated microglial responses have received much attention (9-12). Among these purinoceptors, the P2X7 receptor has gained prominent recognition as a regulator of inflammatory responses (13). Microglial cells express P2X7 receptors (14, 15) which drive microglial activation and proliferation (16). P2X7 receptors are overexpressed in microglial cells in the neuroinflammatory foci of numerous neurodegenerative conditions (17) and the activation of these P2X7 receptors is coupled to the maturation and secretion of the key pro-inflammatory cytokine IL-1 β (18), thereby triggering or potentiating neuroinflammation. These results lead to propose the use of P2X7 receptor antagonists for the treatment of CNS inflammation (19, 20). Interestingly, the P2X7 receptor seems to be also involved in the regulation of the processing of the amyloid precursor protein (APP) (21) and the *in vivo* inhibition of this receptor conducted to a reduction of the amyloid plaques in a mouse model of AD (22).

Microglia sense ATP or other nucleotides by multiple P2 receptors after which they change in different phenotypes. However, it is necessary to investigate what is the origin of extracellular ATP in the brain under both physiological and pathological conditions. Microglia have been shown to release ATP when the cells are exposed to different stimuli, such as ATP or glutamate (23, 24). The signaling pathways that mediate the ATP release from microglia remain unclear, although Connexin 43 (Cx43) hemichannels have been shown to be involved (25). However, a recent work showed that microglial cells express the nucleotide vesicular transporter (VNUT), which transports cytosolic nucleotides into vesicles using a proton-mediated membrane potential as a driving force,

and these cells are able to release ATP by VNUT-dependent exocytotic mechanisms (26).

Due to the close relationship that exists among ATP, the P2X7 receptor and microglial cells in inflammatory and neurodegenerative processes, where the extracellular nucleotide can have a vesicular origin, we evaluated whether the expression of VNUT and the P2X7 receptor, as well as the ATP release, could be modified in the reactive microglia. To achieve microglia activation we use the lipopolysaccharide (LPS), one of the main components of gram-negative bacterial cell wall, that induces microglial cells activation through interaction with the Toll-like receptor 4 (TLR4) (27). Additionally, we analyzed the effect of the β -amyloid peptide β_{1-42} , which is able to activate and stimulate the phagocytic activity of the microglial cells (28), on the expression of VNUT and the ATP release in the microglia.

2. MATERIALS AND METHODS

2.1. Cell Culture

Primary cultures of microglial cells were performed according to the procedure described by (29), with some modifications. Briefly, the whole brain was removed aseptically from postnatal day 5 C57BL/6 mice and submitted to digestion with papain 100 U/ml (Worthington, Lake Wood, NJ) (previously activated in Earle's Balanced Salt Solution (EBSS) buffer containing 5 mM L-Cys and 2 mM EDTA), in the presence of 100 U/ml of DNase (Worthington, Lake Wood, NJ), 1 mM CaCl₂ and 1 mM MgCl₂. Then, cells were resuspended in Dulbecco's Modified Eagle's medium (DMEM) containing 10% (v/v) fetal calf serum, 25 mM glucose, 2 mM glutamine, 100 U/ml penicillin, 100 mg/ml streptomycin and 2.5 μ g/ml amphotericin, and they were plated in culture flasks at a density of 70,000 cells/cm². Cells were maintained in culture until they reached confluence (approximately 10–12 days), replacing the medium every 3–4 days. This procedure allows obtaining an astroglial culture, as neurons do not survive under such conditions. To separate astrocytes and microglia, flasks were shaken at 250 rpm for 2 h at 37°C in an orbital shaker, and after that, the supernatant contains microglia whereas astrocytes remains adhered to the culture surface. Culture medium was then centrifuged at 200 x g for 10 min and microglial cells were resuspended and seeded onto culture plates.

Treatment with the lipopolysaccharide (LPS) was initiated 48h after seeding and the compound was added at 1 μ g/ml concentration for 24h (26). In the case of the treatment with β_{1-42} , the β -amyloid peptide was prepared according to (30, 31) and added at a final concentration of 5 μ M for 18h. Control non-amyloidogenic β_{42-1} peptide was prepared and added under the same conditions.

2.2. Reverse Transcription PCR and Quantitative Real-Time PCR

Total RNA was obtained from cultured microglia using a SpeedTools Total RNA Extraction kit (Biotools), following the manufacturer's instructions. After

purification, the total RNA was quantified and 1 μ g was reversed transcribed using M-MLV reverse transcriptase, 6 μ g of random primers and 350 μ M deoxynucleotide triphosphates (dNTPs) (all from Thermo Fisher Scientific). Quantitative real-time PCR (qPCR) reactions were performed in final volume of 25 μ l using the LuminoCt qPCR Ready Mix (Sigma–Aldrich), 5 μ l of the cDNA synthesized previously and 1.25 μ l of specific commercial TaqMan® gene expression assays for mouse: VNUT (Mm00805914_m1), P2X7 (Mm00440582_m1), P2Y₂ (Mm02619978_s1) and the housekeeping gene glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase (GAPDH, Mm99999915_g1), all from Applied Biosystems. The qPCR assays were carried out using a StepOnePlus Real-Time PCR System (Applied Biosystems) as follows: denaturation at 95°C for 20 s, followed by 40 cycles of 95°C for 1 s and 60°C for 20 s. The expression of each gene was normalized to that of the endogenous housekeeping gene GAPDH amplified in parallel.

2.3. Western Blotting

Microglial cells were lysed and homogenized for 1 h at 4°C in lysis buffer (pH 7.4) containing 50 mM Tris-HCl, 150 mM NaCl, 1% Nonidet P40 and Complete™ Protease Inhibitor Cocktail Tablets (Roche Diagnostics GmbH). The cell lysate was then centrifuged at 16,000 $\times$ g for 9 min and the supernatants collected. Protein extracts were resolved on 10% SDS-PAGE gels and transferred to nitrocellulose membranes, which were then blocked for 1 h at room temperature (~25°C) with 3% bovine serum albumin (BSA) in Tris buffered saline (TBS) (10 mM Tris, 137 mM NaCl, 2.7 mM KCl, 5 mM Na₂HPO₄, 1.4 mM KH₂PO₄ [pH 7.5]) with 0.1% Tween 20. The membranes were probed with primary antibodies raised against VNUT (1:500, MBL) or P2X7 (1:1000, Alomone Labs). Antibody binding was detected by ECL chemiluminescence (Amersham GE Healthcare), and images were captured with ImageQuant LAS 500 (GE Healthcare Life Sciences) and analyzed using ImageQuant TL.

2.4. Immunofluorescence

Microglial cells cultured on coverslips in 35 mm dishes were fixed for 15 min with 4% paraformaldehyde and then rinsed with phosphate buffered saline (PBS) twice for 10 min. Afterward, coverslips were blocked and permeabilized for 1 h at room temperature with blocking solution (0.1% Triton X-100, 5% fetal bovine serum and 10% bovine serum albumin in PBS). The coverslips were then incubated overnight at 4°C with the corresponding primary antibodies: rabbit anti-VNUT (1:100, MBL), mouse anti-Iba1 (1:300, Wako) or rat anti-CD11b (1:500, ThermoFisher Scientific). The following day, the cells were washed three times with PBS and incubated with the corresponding fluorescent-tagged secondary antibodies

(Thermo Fisher Scientific) for 1 h at room temperature. The nuclei were counterstained with 4', 6-diamidino-2-phenylindole (DAPI, Thermo Fisher Scientific) and the coverslips were finally mounted on glass slides using FluoroSave™ Reagent (Calbiochem). Images were acquired on a Leica TCS SPE confocal microscope.

2.5. ATP release

Adenosine triphosphate release was measured using the ENLITEN® rLuciferase/Luciferin reagent (Promega). Microglial cells were maintained for 30 min at 37°C in Mg²⁺-free Locke's buffer (140 mM NaCl, 4.5 mM KCl, 2.5 mM CaCl₂, 1.2 mM KH₂PO₄, 5.5 mM glucose and 10 mM HEPES [pH 7.4]) containing 100 μ M ARL67156, a competitive inhibitor of ecto-ATPases (32), and subsequently, 50 μ l of extracellular medium was collected to measure the ATP levels. The samples were centrifuged at 600 $\times$ g for 5 min at 4°C and 10 μ l of supernatant were transferred onto 96-well plate placed on ice. The plate was then situated in a FLUOstar OPTIMA Microplate Luminometer (BMG LABTECH GmbH) and 100 μ l of rLuciferase/Luciferin reagent was automatically injected into each well at room temperature.

2.6. Statistical Analysis

The data shown are mean values $\pm$ standard error of the mean (s.e.m) and all independent experiments shown were reproduced 3–6 times. The figures were generated and the statistical analyses performed using GraphPad Prism 6 (GraphPad Software). The results were analyzed using an unpaired Student's *t*-tests. A *p*-value $\leq$ 0.05 was considered statistically significant.

3. RESULTS

3.1. Effect of LPS treatment in the expression of purinergic receptors and VNUT in the microglia

Microglial cells were stimulated with 1 μ g/ml LPS for 24 h and mRNA levels of the P2X7 receptor and VNUT were analyzed. In order to confirm the effectiveness of the treatment, mRNA levels of the purinergic P2Y₂ receptor, which expression increases after stimulation with the lipopolysaccharide (33), were also measured.

As can be observed in Figure 1, LPS treatment induced a significant increase in metabotropic P2Y₂ receptor expression, whereas P2X7 mRNA levels were not affected. On the other hand, VNUT mRNA levels were significantly reduced after LPS stimulation (Figure 1A).

The protein levels of the nucleotide vesicular transporter and the P2X7 receptor were also measured by Western blot analyses and a marked reduction in the amount of both proteins was observed after LPS treatment (Figures 1D-F).

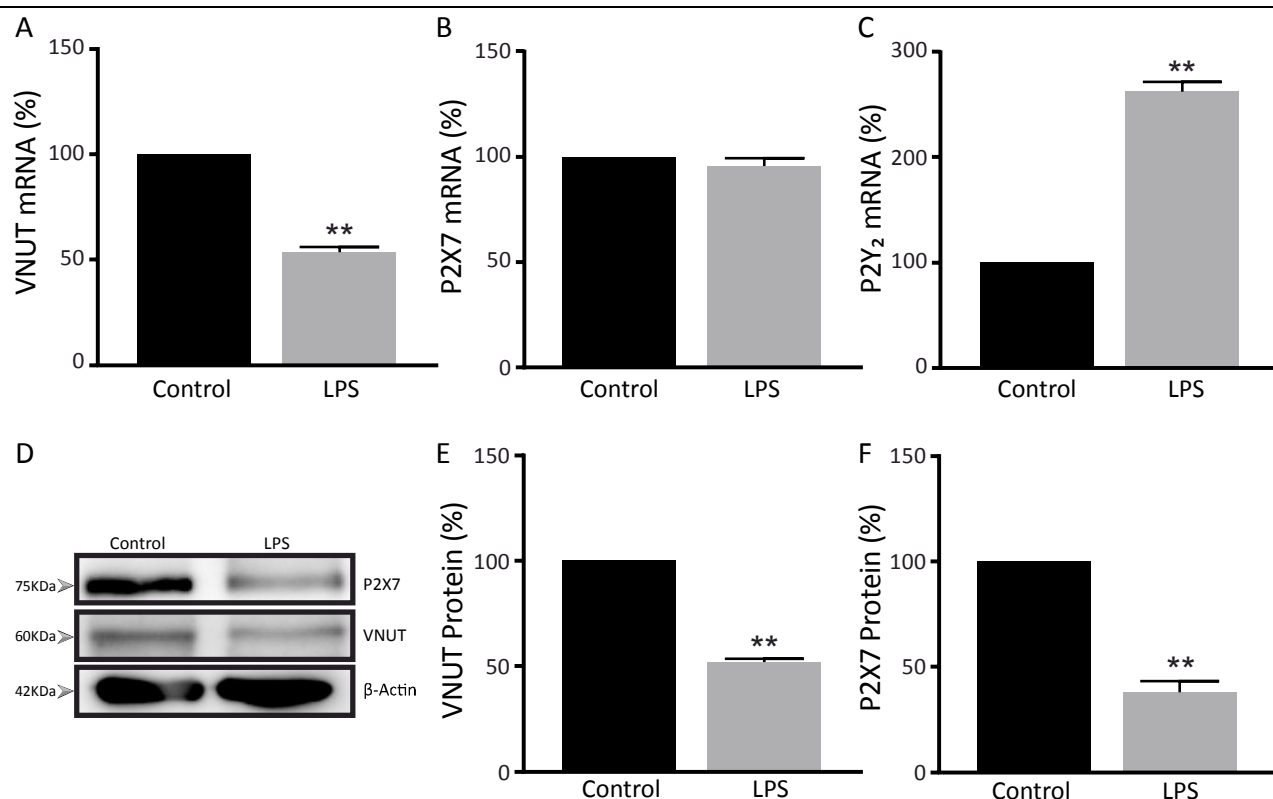


Figure 1. Effect of LPS treatment in the expression of purinergic receptors and VNUT in microglia cultures. Q-PCR analysis of mRNA levels of VNUT (A), P2X7 receptor (B) and P2Y₂ receptor (C) after stimulation with LPS (1μg/ml) for 24h. Values are represented as a percentage of those obtained in untreated (control) cells, which were set as a 100%. (D) Western blot detection of VNUT and P2X7 proteins in cellular lysates of both LPS treated and untreated microglial cells. VNUT (E) and P2X7 receptor (F) protein levels were normalized with respect to β-actin. Values are represented as a percentage of those obtained in untreated cells, which were set as a 100%. Data are the mean ± SEM of three independent experiments. **p < 0.01 (Student's *t*-test).

3.2. Effect of LPS treatment in the ATP release by the microglia

The effect of LPS in the microglial culture was visualized by immunofluorescence techniques, using a specific marker of microglial cells, such as the Iba1 (ionized calcium-binding adapter molecule 1) protein (34). As can be observed in figure 2A, microglial cells acquire an amoeboid morphology that is characteristic of the reactive microglia after 24h of treatment with the lipopolysaccharide, which confirmed that the LPS treatment was effective. Regarding the distribution of the nucleotide vesicular transporter, this was mainly localized

in the proximal zone to the cell nucleus (Figure 2A).

The release of ATP after the treatment with LPS was measured by luminometric techniques. As can be observed in Figure 2B, the treatment with the lipopolysaccharide for 5 min induced a significant increase in the luminescence values, which means a higher liberation of the nucleotide to the extracellular medium. These results are in agreement with those obtained by other research groups (35). However, the stimulation with LPS for 24h did not significantly modify the recorded luminescence values (Figure 2C).

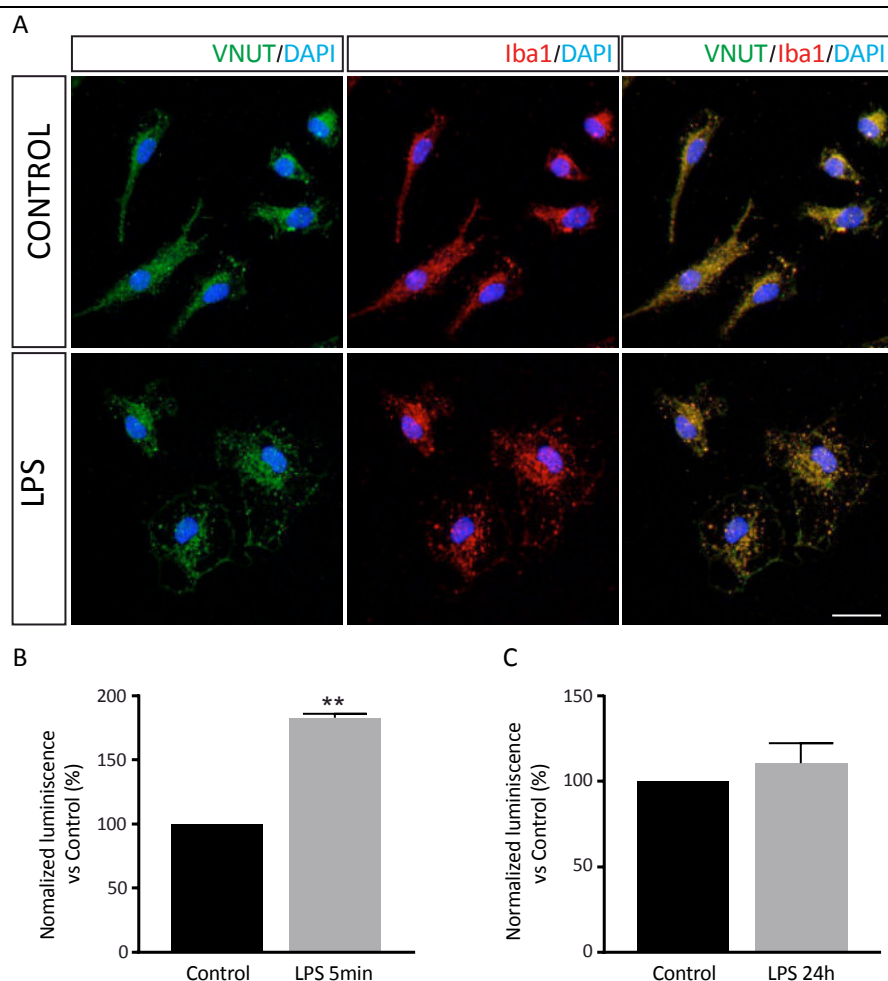


Figure 2. Effect of LPS treatment in the ATP release by the microglia. (A) Representative photomicrographs of quiescent (upper panels) and LPS treated (lower panels) microglial cells showing VNUT (green) and Iba1 (red) immunodetection. Nuclei are counterstained with DAPI (blue). A merge image is shown. Scale bar = 15 μ m. (B, C) Luminometric measure of the extracellular ATP in microglial cells treated with LPS for 5 min (B) or 24 h (C). Luminiscence values were normalized with respect to those obtained in untreated (control) cells and are represented as a percentage. Data are the mean $\pm$ SEM of three independent experiments. ** $p < 0.01$ (Student's *t*-test).

3.3. Effect of the amyloid peptide β_{1-42} in VNUT expression in microglial cells. Release of ATP

Stimulation of the microglia with the amyloid peptide β_{1-42} at a 5 μ M concentration for 18h resulted in a significant increase in the ATP release to the extracellular medium when compared with the effect of the non-amyloidogenic (control) β_{42-1} peptide (Figure 3A). However, VNUT expression was unaffected by the

treatment with the amyloidogenic peptide as both the mRNA and protein levels of the transporter remained constant in β_{1-42} or β_{42-1} treated cells (Figura 3B).

Moreover, the treatment with the amyloidogenic peptide induced a morphological change in the microglial cells which acquired the amoeboid morphology that is characteristic of the reactive microglia (Figure 3C).

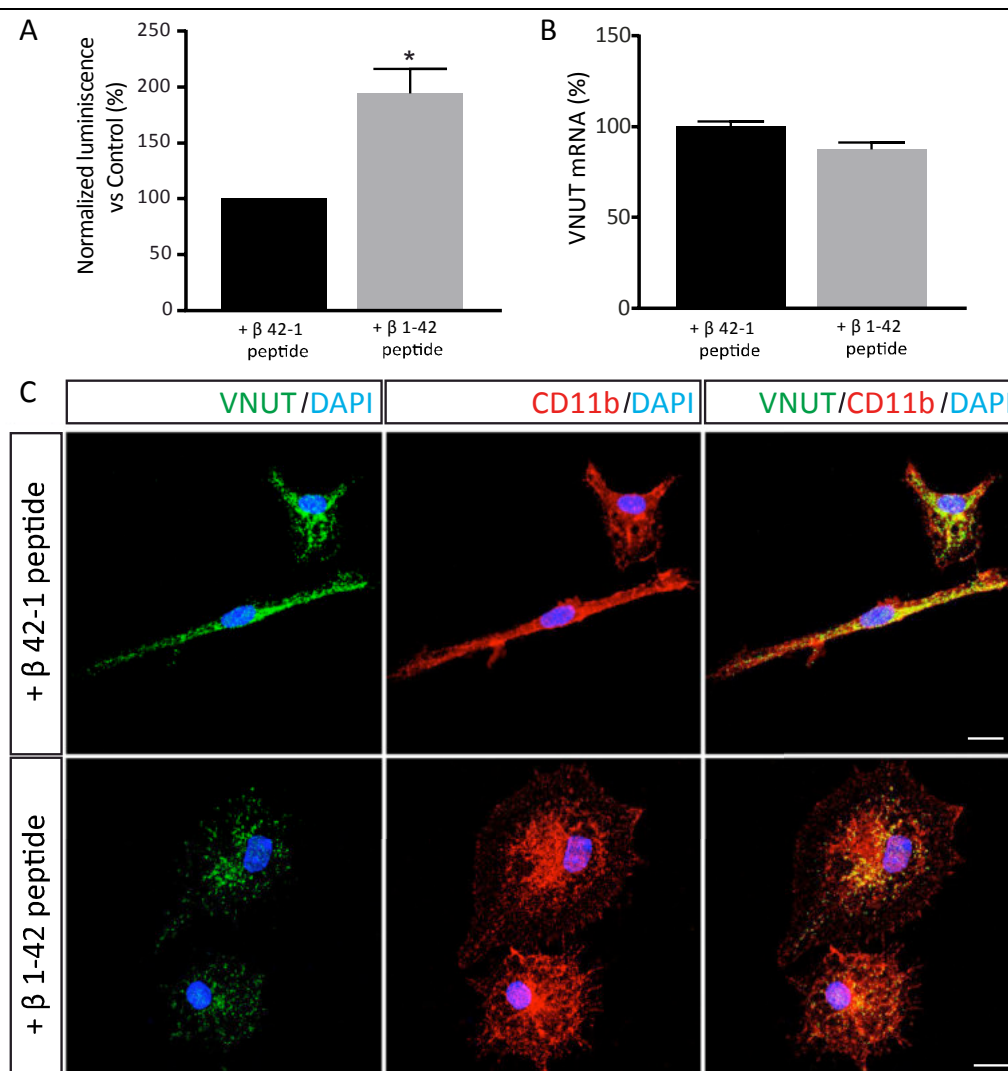


Figure 3. Effect of the amyloid peptide β_{1-42} in VNUT expression in microglial cells. Release of ATP. Luminometric measure of extracellular ATP (A) and Q-PCR analysis of the VNUT mRNA levels (B) in microglial cells treated with the control peptide β_{42-1} or the amyloidogenic peptide β_{1-42} for 18h. Values were normalized with respect to those obtained in cells treated with the control peptide and are represented as a percentage. Data are the mean $\pm$ SEM of three independent experiments. * $p < 0.05$ (Student's *t*-test). (C) Representative photomicrographs of microglial cells treated with the control peptide β_{42-1} (upper panels) or the amyloidogenic peptide β_{1-42} (lower panels) showing immunodetection for VNUT (green) and the microglial cell marker CD11b (red). Nuclei are counterstained with DAPI (blue). Scale bar = 10 μ m.

4. DISCUSSION

A common characteristic of the CNS diseases that courses with inflammation is that the activation of microglial cells occurs at the initial stages (36, 37). Then, cells migrate to the damaged area where they carry out phagocytic processes and mediate the inflammatory responses (1). Purinergic system plays an important role in the regulation of such processes, ATP being a key molecule in the development of microglial functions. Due to the relevance of the presence of extracellular ATP in the physiopathological context of the microglia, we asked whether such presence could be mediated by a VNUT-dependent mechanism.

Our first methodological approach was the activation of the microglia through the use of the lipopolysaccharide

LPS. Stimulation with this bacterial endotoxin has been used as a study model for neuroinflammatory processes, which are present in neurodegenerative diseases (38, 39). The conditions of the treatment of the microglia with LPS were based on previous studies carried out in a microglial cell line (26). The effectiveness of this stimulation was confirmed by the morphological change observed, microglial cells acquiring an amoeboid morphology, as well as by the increase in the expression of the P2Y₂ receptor (33). LPS treatment did not modify the mRNA levels of the P2X7 receptor, although a significant reduction in the amount of the protein was observed. These results could reflect a change in the turnover or degradation of the P2X7 protein induced by the lipopolysaccharide. In the case of VNUT, the 24-hour treatment with LPS produced a significant decrease in its

expression both at the mRNA and protein levels. These data does not agree to those described in a previous study in which the vesicular transporter was identified in the microglia (26). In this case, although the conditions tested were the same, the authors of the work used a cell line instead of a primary microglial culture. Although it is a widely used study model, it is important to consider the origin of this microglial cell line, obtained from the brain of a transgenic mouse deficient in the p53 gene (40). The absence of this gene, known as the guardian of the genome, enhances the proliferative potential of the cells (41), so that the pattern of gene expression can differ considerably from that of the primary microglia from wild type animals. Likewise, in other microglial cell lines, discrepancies have been observed in the responses to the same treatment, not only with respect to the primary microglial culture, but also in the same cell line used (42). Therefore, this could explain the differences observed regarding the expression of VNUT.

On the other hand, LPS caused a significant increase in the amount of ATP released to the extracellular medium in a five-minute interval, which is coincident with previous data obtained by other research groups (35). These results confirm that LPS induces the release of ATP in the microglia, with the initial response being very pronounced. However, the luminescence values recorded in LPS treated cells for 24 hours did not significantly differ from the control values. We cannot define the mechanism involved in LPS-induced ATP release from microglial cells. Despite this, the robust expression of VNUT in both LPS and untreated cells make possible that such release could be mediated at least in part by VNUT-dependent exocytotic mechanism. However, the decrease in transporter expression by treatment of the microglial cells with LPS suggests that another mechanism other than exocytosis, such as release through connexins or panexins (25, 43), could mediate the ATP release from these cells.

Our second methodological approach was based in the use of the amyloid peptide β_{1-42} . Again, the microglial cells acquired an amoeboid morphology, similar to observed after LPS treatment and typical of reactive microglia, following stimulation with the β_{1-42} peptide. In this case, treatment with the amyloid peptide β_{1-42} for 18 hours did not alter the expression of VNUT, but produced a significant increase in the extracellular levels of ATP. β_{1-42} -induced ATP release from microglial cells has been described in a previous work (44). However, in this case acute (less than one hour) stimulation periods were used. Our results, however, showed long-term potentiation of ATP release by β_{1-42} peptide treatment in microglial cells. Although it cannot be confirmed that the release of ATP is mediated by a VNUT-dependent exocytotic mechanism, this idea cannot be ruled out, taking into account the expression of the transporter in the microglial cells that, unlike the treatment with LPS, remains unchanged in β_{1-42} stimulated cells.

It has been previously shown that microglial cells express the amyloid precursor protein (APP) and hence

these cells are able to produce and release the β -amyloid peptide (45-47). The ATP released by the microglia in response to β_{1-42} peptide stimulation could activate microglial P2 receptors that in turn regulate β -amyloid peptide formation. It has been described that P2X7 and P2Y₂ receptors modulate the α -secretase-dependent processing of the APP protein, these receptors having opposite effects on β -amyloid peptide generation (21). Activation of the P2X7 receptor leads to a reduction of α -secretase activity which enhances the amyloidogenic processing of the APP and the formation of β -amyloid peptide. However, activation of the P2Y₂ receptor increases α -secretase activity, thus precluding the generation of the β -amyloid peptide (21). As activation of the microglial cells lead to reduction in the expression of the amyloidogenic P2X7 receptor and to an increase in the expression of the non-amyloidogenic P2Y₂ receptor, this could represent a negative feedback mechanism by which the β -amyloid peptide limits or reduces its own formation and secretion by the microglia. Additionally, it has been previously described that the nucleotides released by the microglia in response to β_{1-42} peptide stimulation enhance cell migration and promote β -amyloid peptide phagocytosis through activation of the P2Y₂ receptor (44). However, to have a complete image of this process it is necessary to take also into account the effect of the microglial ATP release on purinergic receptors expressed in cells other than microglia, such as surrounding neurons and astrocytes.

5. CONCLUSIONS

ATP and other nucleotides are important signal molecules that regulate a wide diversity of microglial functions. One of the possible sources of extracellular nucleotides in the CNS is their release from microglial cells. It has been demonstrated that microglia are able to release ATP and other nucleotides in response to a variety of stimuli.

Our results demonstrate that activation of microglial cells by LPS or the β -amyloid peptide β_{1-42} induces an increase in the ATP release, measured by luminometric techniques. This release could be mediated, at least in part, by a VNUT-dependent exocytotic mechanism, as VNUT appear to be robustly expressed by both resting and reactive microglia. However, in the case of the activation by LPS, the reduction in the expression of the transporter in activated cells, suggests that a different mechanisms, other than exocytosis, could be also involved in the ATP release from these cells.

Moreover, activation of microglial cells induces a reduction in the expression of the purinergic P2X7 receptor and an increase in P2Y₂ receptor expression. In the case of the activation by β_{1-42} peptide, it can be hypothesized that this could represent a negative feedback mechanism by which the β -amyloid peptide limits their own formation and release by microglial cells.

Taken together, our results highlight the relevance of a new element, the nucleotide vesicular transporter (VNUT),

and its role in the ATP release, in the complex interplay among extracellular ATP, purinergic receptors and microglial cells in the context of neuroinflammatory responses in neurodegenerative diseases.

6. ACKNOWLEDGEMENTS

This work was funded by the Spanish Ministerio de Economía y Competitividad (BFU 2014-53654-P), by the Comunidad de Madrid (BRADE-CM S2013/ICE-2958) and by Fundación Ramón Areces research funding (PR2018/16-02). FO acknowledges the Ramon y Cajal Program of the Spanish Ministry of Economy and Competitiveness (RYC-2013-13290).

7. REFERENCES

- Kettenmann H, Hanisch UK, Noda M, *et al.* Physiology of Microglia. *Physiological Reviews* 2011; 91: 461-553.
- Frenkel D, Wilkinson K, Zhao LZ, *et al.* Scaral deficiency impairs clearance of soluble amyloid-beta by mononuclear phagocytes and accelerates Alzheimer's-like disease progression. *Nature Communications* 2013; 4.
- Hickman SE, Allison EK, El Khoury J. Microglial dysfunction and defective beta-amyloid clearance pathways in aging Alzheimer's disease mice. *Journal of Neuroscience* 2008; 28: 8354-60.
- Michaud JP, Halle M, Lampron A, *et al.* Toll-like receptor 4 stimulation with the detoxified ligand monophosphoryl lipid A improves Alzheimer's disease-related pathology. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2013; 110: 1941-6.
- Heppner FL, Ransohoff RM, Becher B. Immune attack: the role of inflammation in Alzheimer disease. *Nature Reviews Neuroscience* 2015; 16: 358-72.
- Heneka MT, Carson MJ, El Khoury J, *et al.* Neuroinflammation in Alzheimer's disease. *Lancet Neurology* 2015; 14: 388-405.
- Abbracchio MP, Burnstock G, Boeynaems JM, *et al.* International Union of Pharmacology LVIII: update on the P2Y G protein-coupled nucleotide receptors: from molecular mechanisms and pathophysiology to therapy. *Pharmacol Rev* 2006; 58: 281-341.
- North RA. Molecular physiology of P2X receptors. *Physiological Reviews* 2002; 82: 1013-67.
- Koizumi S, Ohsawa K, Inoue K, *et al.* Purinergic receptors in microglia: Functional modal shifts of microglia mediated by P2 and P1 receptors. *Glia* 2013; 61: 47-54.
- Domercq M, Vazquez-Villoldo N, Matute C. Neurotransmitter signaling in the pathophysiology of microglia. *Frontiers in Cellular Neuroscience* 2013; 7.
- Ohsawa K, Kohsaka S. Dynamic Motility of Microglia: Purinergic Modulation of Microglial Movement in the Normal and Pathological Brain. *Glia* 2011; 59: 1793-9.
- Bianco F, Fumagalli M, Pravettoni E, *et al.* Pathophysiological roles of extracellular nucleotides in glial cells: differential expression of purinergic receptors in resting and activated microglia. *Brain Research Reviews* 2005; 48: 144-56.
- Lister MF, Sharkey J, Sawatzky DA, *et al.* The role of the purinergic P2X7 receptor in inflammation. *J Inflamm (Lond)* 2007; 4: 5.
- Matute C, Torre I, Perez-Cerda F, *et al.* P2X(7) receptor blockade prevents ATP excitotoxicity in oligodendrocytes and ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Neurosci* 2007; 27: 9525-33.
- Xiang Z, Burnstock G. Changes in expression of P2X purinoceptors in rat cerebellum during postnatal development. *Brain Res Dev Brain Res* 2005; 156: 147-57.
- Monif M, Reid CA, Powell KL, *et al.* The P2X7 receptor drives microglial activation and proliferation: a trophic role for P2X7R pore. *J Neurosci* 2009; 29: 3781-91.
- Weisman GA, Camden JM, Peterson TS, *et al.* P2 receptors for extracellular nucleotides in the central nervous system: role of P2X7 and P2Y(2) receptor interactions in neuroinflammation. *Mol Neurobiol* 2012; 46: 96-113.
- Ferrari D, Pizzirani C, Adinolfi E, *et al.* The P2X7 receptor: a key player in IL-1 processing and release. *J Immunol* 2006; 176: 3877-83.
- Arulkumaran N, Unwin RJ, Tam FW. A potential therapeutic role for P2X7 receptor (P2X7R) antagonists in the treatment of inflammatory diseases. *Expert Opin Investig Drugs* 2011; 20: 897-915.
- Friedle SA, Curet MA, Watters JJ. Recent patents on novel P2X(7) receptor antagonists and their potential for reducing central nervous system inflammation. *Recent Pat CNS Drug Discov* 2010; 5: 35-45.
- Leon-Otegui M, Gomez-Villafuertes R, Diaz-Hernandez JI, *et al.* Opposite effects of P2X7 and P2Y2 nucleotide receptors on alpha-secretase-dependent APP processing in Neuro-2a cells. *FEBS Lett* 2011; 585: 2255-62.
- Diaz-Hernandez JI, Gomez-Villafuertes R, Leon-Otegui M, *et al.* In vivo P2X7 inhibition reduces amyloid plaques in Alzheimer's disease through GSK3beta and secretases. *Neurobiol Aging* 2012; 33: 1816-28.
- Dou Y, Wu HJ, Li HQ, *et al.* Microglial migration mediated by ATP-induced ATP release from lysosomes. *Cell Res* 2012; 22: 1022-33.
- Liu GJ, Kalous A, Werry EL, *et al.* Purine release from spinal cord microglia after elevation of calcium by glutamate. *Mol Pharmacol* 2006; 70: 851-9.
- Ma Y, Cao W, Wang L, *et al.* Basal CD38/cyclic ADP-ribose-dependent signaling mediates ATP release and survival of microglia by modulating connexin 43 hemichannels. *Glia* 2014; 62: 943-55.

26. Imura Y, Morizawa Y, Komatsu R, *et al.* Microglia release ATP by exocytosis. *Glia* 2013; 61: 1320-30.
27. Zielasek J, Hartung HP. Molecular mechanisms of microglial activation. *Adv Neuroimmunol* 1996; 6: 191-22.
28. Kopec KK, Carroll RT. Alzheimer's beta-amyloid peptide 1-42 induces a phagocytic response in murine microglia. *J Neurochem* 1998; 71: 2123-31.
29. Pons S, Trejo JL, Martinez-Morales JR, *et al.* Vitronectin regulates Sonic hedgehog activity during cerebellum development through CREB phosphorylation. *Development* 2001; 128: 1481-92.
30. McLarnon JG, Ryu JK, Walker DG, *et al.* Upregulated expression of purinergic P2X(7) receptor in Alzheimer disease and amyloid-beta peptide-treated microglia and in peptide-injected rat hippocampus. *J Neuropathol Exp Neurol* 2006; 65: 1090-7.
31. Webster S, Bradt B, Rogers J, *et al.* Aggregation state-dependent activation of the classical complement pathway by the amyloid beta peptide. *J Neurochem* 1997; 69: 388-98.
32. Levesque SA, Lavoie EG, Lecka J, *et al.* Specificity of the ecto-ATPase inhibitor ARL 67156 on human and mouse ectonucleotidases. *Br J Pharmacol* 2007; 152: 141-50.
33. Eun SY, Seo J, Park SW, *et al.* LPS potentiates nucleotide-induced inflammatory gene expression in macrophages via the upregulation of P2Y2 receptor. *Int Immunopharmacol* 2014; 18: 270-6.
34. Ito D, Imai Y, Ohsawa K, *et al.* Microglia-specific localisation of a novel calcium binding protein, Iba1. *Molecular Brain Research* 1998; 57: 1-9.
35. Pascual O, Ben Achour S, Rostaing P, *et al.* Microglia activation triggers astrocyte-mediated modulation of excitatory neurotransmission. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2012; 109: E197-E205.
36. Iannaccone S, Cerami C, Alessio M, *et al.* In vivo microglia activation in very early dementia with Lewy bodies, comparison with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2013; 19: 47-52.
37. Bachstetter AD, Norris CM, Sompol P, *et al.* Early stage drug treatment that normalizes proinflammatory cytokine production attenuates synaptic dysfunction in a mouse model that exhibits age-dependent progression of Alzheimer's disease-related pathology. *J Neurosci* 2012; 32: 10201-10.
38. Guerriero F, Sgarlata C, Francis M, *et al.* Neuroinflammation, immune system and Alzheimer disease: searching for the missing link. *Aging Clin Exp Res* 2017; 29: 821-31.
39. Calsolaro V, Edison P. Neuroinflammation in Alzheimer's disease: Current evidence and future directions. *Alzheimers Dement* 2016; 12: 719-32.
40. Ohsawa K, Imai Y, Nakajima K, *et al.* Generation and characterization of a microglial cell line, MG5, derived from a p53-deficient mouse. *Glia* 1997; 21: 285-98.
41. Tsukada T, Tomooka Y, Takai S, *et al.* Enhanced proliferative potential in culture of cells from p53-deficient mice. *Oncogene* 1993; 8: 3313-22.
42. Stansley B, Post J, Hensley K. A comparative review of cell culture systems for the study of microglial biology in Alzheimer's disease. *J Neuroinflammation* 2012; 9: 115.
43. Gajardo-Gomez R, Labra VC, Orellana JA. Connexins and Pannexins: New Insights into Microglial Functions and Dysfunctions. *Front Mol Neurosci* 2016; 9: 86.
44. Kim HJ, Ajit D, Peterson TS, *et al.* Nucleotides released from Abeta(1-)(4)(2) -treated microglial cells increase cell migration and Abeta(1-)(4)(2) uptake through P2Y(2) receptor activation. *J Neurochem* 2012; 121: 228-38.
45. Haass C, Hung AY, Selkoe DJ. Processing of beta-amyloid precursor protein in microglia and astrocytes favors an internal localization over constitutive secretion. *J Neurosci* 1991; 11: 3783-93.
46. Sondag CM, Combs CK. Amyloid precursor protein mediates proinflammatory activation of monocytic lineage cells. *J Biol Chem* 2004; 279: 14456-63.
47. Manocha GD, Floden AM, Rausch K, *et al.* APP Regulates Microglial Phenotype in a Mouse Model of Alzheimer's Disease. *J Neurosci* 2016; 36: 8471-86.



Nannocannabinoids for brain tumor drug delivery

Title in Spanish: *Nanocannabinoides como terapia frente a glioma*

Juan Aparicio Blanco^{1,*}, Ignacio A. Romero², Jean P Benoit³, Ana I. Torres Suárez¹

¹Departamento de Farmacia Galénica y Tecnología Alimentaria, Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid, Spain. ²Faculty of Science, Technology, Engineering & Mathematics, The Open University, Walton Hall, Milton Keynes MK7 6AA, United Kingdom. ³MINT, UNIV Angers, INSERM 1066, CNRS 6021, Université Bretagne Loire, Angers, France.

ABSTRACT: Brain diseases are a major health challenge as brain drug delivery is truly hindered by the blood-brain barrier. Therefore, targeted drug nanocarriers arise as an alternative to achieve efficient transport across the brain endothelium following minimally-invasive intravenous injection. However, the global translational impact of nanomedicine remains modest. Certainly, the transition from empirical development towards a rational design tailored to the specific disease needs is likely to improve the chances of success.

Under this assumption and taking advantage of both the natural brain tropism and the antiproliferative activity of cannabidiol, to contribute to the rational design of targeted nanocapsules for glioma therapy, we have thoroughly screened the influence of distinct parameters on their *in vitro* and *in vivo* behaviour. Effectively, we have demonstrated that both the brain and glioma targeting ability and the drug release rate can be tailored by varying the particle size of the nanocapsules. This fine size-tailoring can be achieved by the phase inversion temperature method thanks to the herein-described linear univariate mathematical model as a function of the oily phase/surfactant mass ratio.

Moreover, we have introduced, on the one hand, a pioneering brain tumor targeting strategy with cannabidiol (with better targeting properties than other strategies that have already reached the clinical trials stage) and, on the other hand, nanocapsules as extended-release carriers of cannabidiol to overcome the formulation problems that have traditionally constrained its therapeutic potential.

Altogether, small lipid nanocapsules loaded and functionalized with cannabidiol arise as promising dually-targeted candidates for intravenous treatment of glioma.

RESUMEN: Las patologías cerebrales representan un desafío terapéutico por la restricción al paso de fármacos a través de la barrera hematoencefálica. Por ello, actualmente se persigue diseñar transportadores de fármacos capaces de atravesar de manera eficiente el endotelio cerebral tras su administración intravenosa. Sin embargo, el impacto traslacional de la nanomedicina es aún discreto. Sin duda, la transición de un desarrollo empírico hacia un diseño racional adecuado a las necesidades terapéuticas concretas en cada caso aumentará las posibilidades de éxito.

Bajo esta premisa y aprovechando tanto el tropismo cerebral como la actividad antiproliferativa del cannabidiol, y a fin de contribuir al diseño racional de nanocápsulas dirigidas para el tratamiento de gliomas, hemos evaluado la influencia de distintos parámetros en su comportamiento *in vitro* e *in vivo*. Efectivamente, hemos demostrado que tanto el paso a través de barrera hematoencefálica como la captación por células de glioma, así como la velocidad de liberación de fármacos pueden modularse variando su tamaño de partícula. El método térmico de inversión de fases posibilita la obtención de nanocápsulas bajo demanda en términos de tamaño gracias al modelo matemático lineal en una variable aquí descrito.

Además, hemos desarrollado una novedosa estrategia de vectorización con cannabidiol (que incluso supera a otras que ya se encuentran en ensayos clínicos). Asimismo, las nanocápsulas sirven como transportadores de liberación prolongada del cannabidiol, superando así sus problemas de formulación que venían limitando su potencial terapéutico.

En conjunto, las nanocápsulas lipídicas, cargadas y funcionalizadas con cannabidiol, constituyen prometedores candidatos para el tratamiento de gliomas.

*Corresponding Author: juan_ab89@hotmail.com

Received: May 7, 2019 Accepted: May 8, 2019

Premio Juan Abelló del Concurso Científico 2018 de la Real Academia Nacional de Farmacia

An Real Acad Farm Vol. 85, N° 2 (2019), pp. 198-216

Language of Manuscript: English

1. INTRODUCTION

Brain diseases should be considered a major health challenge as brain drug delivery is truly hindered by the blood-brain barrier (BBB) (1). The BBB consists of the endothelium of brain capillaries. The key features of the brain endothelium that severely restrict brain drug delivery are both the lack of fenestrations and the presence of tight intercellular junctions. Hence, there is a dire need for developing effective brain drug delivery strategies that overcome the biodistribution limitations that account for treatment failure (2).

Some of the described delivery strategies to circumvent the BBB such as the intracerebral administration and the artificial disruption of the tight junctions involve high risk of neurological damage and even of widespread tumor dissemination in the case of brain tumors. Therefore, the use of targeted drug nanocarriers arises as a promising alternative to achieve efficient transport across the brain endothelium following minimally-invasive intravenous injection (3-5).

Unfortunately, the global translational impact of nanomedicine remains modest. In this context, we have analyzed the possibilities and technological challenges ahead to improve the chances of success in the development of nanomedicines for brain pathologies. Certainly, whereas the empirical development of delivery systems and their subsequent application to a specific disease has led to high attrition rates in clinical trials, the transition towards a disease-driven approach, whereby the nanomedicine features are rationally defined beforehand based on the pathophysiology of a specific disease is more likely to succeed.

One of the major features that influence the *in vivo* behaviour of nanocarriers is particle size as their effect mainly relies on the unique interactions of materials at the nanoscale with biological structures. For instance, a size-driven extravasation at tumor and/or inflammatory sites based on their pathophysiological features (namely, the enhanced permeation and retention (EPR) effect) has been sought. However, the EPR effect in brain diseases is relatively weak due to the presence of the BBB, with a cut-off size of only 10-100 nm (6). In these cases, a much finer control over particle size will certainly improve the potential therapeutic benefits. Hence, rational disease-driven design of nanocarriers can only be achieved by determining the parameters that accurately control their size distribution.

Under this assumption, we have thoroughly studied which parameters control the size distribution of lipid nanocapsules (LNCs) prepared by the phase inversion temperature (PIT) method. The PIT method is a low-energy nanoemulsification method wherein the physicochemical properties of surfactants are exploited to lower the required energy input for nanoemulsification according to the Young-Laplace equation for a spherical drop. To this end, the PIT method profits from the negligible interfacial tension achieved when the surfactant

curvature is inverted by changes in temperature. At the “phase inversion temperature”, the affinity for both phases is balanced and the minimum in interfacial tension is achieved (7). As the final formulation is obtained following a thermal quench below the surfactant melting point, nanoemulsions eventually adopt the form of nanocapsules with a liquid oily core stabilized by a rigid surfactant shell.

With around a quarter of a million new cases of brain tumors every year, these brain diseases could take great advantage of LNCs. Brain tumors are stratified according to a ‘malignancy scale’ (8). Malignant primary brain tumors typically originate from glial cells (being thus referred to as gliomas). The current standard approach in high grade gliomas combines maximal surgical resection (if eligible) with radiotherapy and chemotherapy; as well as symptomatic treatment. Unfortunately, the efficacy of this treatment remains questionable, since recurrence happens within months after diagnosis, with a median survival of 14.6 months (9).

In the search for novel antitumor agents, the therapeutic potential of several cannabinoids has become a research hotspot as they have been reported to not only palliate cancer-related symptoms (such as nausea, pain or anorexia) but also promote apoptotic cancer cell death, impair tumor angiogenesis and reduce cell migration (10, 11). Cannabinoids are pharmacologically-active terpenophenols that can be ascribed to three distinct categories: phytocannabinoids (produced by the glandular trichomes of the herbaceous plant *Cannabis sativa* (12)), endocannabinoids (produced naturally by animals and humans) and synthetic cannabidomimetics (13). However, the therapeutic potential of cannabinoids has been truly constrained heretofore due to their strong psychoactive effects and their high lipophilicity.

Precisely due to the lack of these psychoactive effects, cannabidiol (CBD) arises as the phytocannabinoid with the greatest potential to widen the therapeutic armamentarium for the treatment of gliomas thanks to its synergism with the currently available chemo and radiotherapy (14). As a proof of it, CBD has reached the clinical trials stage as adjuvant therapy for patients with glioblastoma (ClinicalTrials.gov identifiers: NCT01812616, NCT01812603, NCT03246113 and NCT03529448).

Moreover, cannabinoids can take great advantage of nanomedicine-based formulation strategies to overcome the dosing problems traditionally associated with their high lipophilicity. Accordingly, several studies on nanocarriers encapsulating different kinds of cannabinoids have been published for distinct therapeutic purposes (Table 1). Notwithstanding that for cannabinoids to achieve high translational impact they should be devoid of psychoactive effects; the focus so far has been mainly put on 9-delta-tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC) and its analogues. Hence, we have evaluated herein LNCs as biocompatible carriers for CBD.

Table 1: Published articles on the encapsulation of different kinds of cannabinoids within nanocarriers. ⁹Δ-THC: 9-delta-tetrahydrocannabinol, AEA: anandamide.

Cannabinoid	Type of cannabinoid	Carrier	Therapeutic potential	Ref
⁹ Δ-THC	Phytocannabinoid	Mesoporous silica nanoparticles	<i>In vivo</i> neuropathic pain relief	(15)
⁹ Δ-THC	Phytocannabinoid	PLGA nanoparticles	<i>In vitro</i> and <i>in vivo</i> chemotherapy for lung cancer	(16)
⁹ Δ-THC	Phytocannabinoid	PLGA nanoparticles	<i>In vitro</i> chemotherapy for colon adenocarcinoma	(17)
⁹ Δ-THC and CBD	Phytocannabinoid	Nanolipospheres	-	(18)
AEA	Endocannabinoid	Poly-ε-caprolactone nanoparticles	-	(19)
Rimonabant	Synthetic cannabidomimetic	Nanostructured lipid carriers	-	(20)
Rimonabant, URB597 and AM251	Synthetic cannabidomimetic	Nanostructured lipid carriers	-	(21)
WIN55,212-2	Synthetic cannabidomimetic	Styrene maleic acid micelles	<i>In vivo</i> neuropathic pain relief	(22)
Dexanabinol	Synthetic cannabidomimetic	Solid lipid nanoparticles	<i>In vivo</i> antidepressant effect	(23)
CB13	Synthetic cannabidomimetic	PLGA nanoparticles	<i>In vivo</i> neuropathic pain relief	(24)
CB13	Synthetic cannabidomimetic	PLGA nanoparticles	-	(25, 26)
CB13	Synthetic cannabidomimetic	Lipid nanoparticles	-	(25, 27)

To be efficacious following intravenous administration, these carriers must be able to traverse the BBB to ultimately reach the tumor cells. Unfortunately, although the paracellular permeability of the brain endothelium is altered in most brain diseases, this disruption only occurs substantially in advanced stages of disease and in the most affected regions (28, 29). Therefore, brain targeting should not solely rely on passive targeting. Alternatively, brain active targeting is being explored to boost the transcellular delivery efficiency of nanocarriers across the BBB (30).

Brain active targeting is based on the modification of nanocarriers with moieties that trigger receptor-mediated transcytosis into the central nervous system (CNS) through specific binding with transporters overexpressed on the brain endothelium. Although numerous receptors have been used to design brain active targeting strategies across the BBB, the translational impact of brain active targeting remains modest, as only three actively-targeted liposomes have reached the clinical trials stage for distinct brain conditions (ClinicalTrials.gov identifiers: NCT01386580, NCT02048358 and NCT02340156) due to the flaws of the currently available targeting moieties (namely, the development of competitive phenomena with endogenous ligands and/or of immunogenicity) (31, 32).

Therefore, research on novel exogenous non-immunogenic moieties is likely to thrive shortly. In this respect, CBD has been reported to bind to various receptors located on the brain endothelium environment:

namely, cannabinoid receptors CB₁ (33) and CB₂ (34), serotonergic receptor 5-HT_{1A} (35), transient potential vanilloid receptors TRPV₁₋₂ (36), glycine receptor (37), adenosine receptor A_{2A} (38), G-protein-coupled receptor 55 GPR55 (39) and dopamine receptor D₂ (40)).

Apart from those receptors normally overexpressed on the brain endothelium, those overexpressed on tumor cells can also be used for active targeting of brain tumors to promote the selective distribution to glioma cells. In this respect, the expression of some of the receptors to which the cannabinoids bind has been reported to be increased in glioma (namely, cannabinoid receptors 1 and 2 (CB₁ and CB₂) (41), transient potential vanilloid receptor type 2 (TRPV2) (36) and G-protein-coupled receptor 55 (GPR55) (42).

Hence, we have designed two distinct strategies to incorporate CBD in the aforesaid size-tailored LNCs for glioma therapy depending on the ultimate therapeutic purpose. On the one hand, we have introduced herein a pioneering functionalization strategy for brain tumor targeting of LNCs with CBD under the assumption that, if existing, this double BBB- and glioma-targeting effect will ultimately enable a dual-targeting strategy for intravenous treatment of glioma to be achieved. The BBB-targeting efficiency of this active targeting strategy has been explored *in vitro* and *in vivo*, whereas the glioma-targeting efficiency has been assessed *in vitro* with the human glioblastoma cell line U373MG. As the mechanisms that drive the distinct active targeting strategies may follow a

size-dependent pattern, the role played by the particle size of LNCs in the extent of targeting has concomitantly been evaluated. On the other hand, we have encapsulated CBD into the oily core of LNCs and assessed *in vitro* their efficacy as extended-release carriers of CBD against the U373MG cell line. The role played by the size of LNCs in drug release and cytotoxicity has also been evaluated..

2. MATERIALS AND METHODS

2.1. Materials

Labrafac[®] lipophile WL 1349 (caprylic-capric acid triglycerides) and Labrafil[®] M 1944 CS (6-macrogol oleic glycerides) were kindly supplied by Gattefossé. Kolliphor[®] HS15 (C₁₈E₁₅ polyethylene glycol (15) 12-hydroxystearate) and Kolliphor[®] ELP (C₁₈Δ₉E₃₅ polyethylene glycol (35) ricinoleate) were gifts from BASF. Lipoid[®] S75 (soybean lecithin with 70% of phosphatidylcholine) was supplied by Lipoid-GmbH. NaCl was purchased from Panreac. De-ionized water was obtained from a MilliQ[®] Purification System. The fluorescent dyes 3,3'-di-octadecyloxacarbocyanine perchlorate (DiO) and 1,1'-di-octadecyl-3,3,3',3'-tetramethylindodicarbocyanine 4-chlorobenzenesulfonate salt (DiD) were purchased from Invitrogen Molecular Probes. Cannabidiol (CBD) was provided by THC-Pharma. Endothelial Cell Basal Medium-2 (EBM-2) and its culture supplements were purchased from Lonza. Dulbecco's Modified Eagle Medium (DMEM) and penicillin-streptomycin (10,000 U/mL) were provided by Gibco. Tetramethyl-rhodamine-isothiocyanate-dextran (TRITC-dextran, MW 150 kDa), type I collagen from calf skin, fibronectin from bovine plasma, Hank's Balanced Salt Solution (HBSS), 3-(4,5-dimethyl-2-thiazolyl)-2,5-diphenyl-2H-tetrazolium bromide (MTT), dimethyl-sulfoxide (DMSO) and sterile Nunc Lab-Tek[®] chamber slides (8 wells, Permanox[®] slide, 0.8 cm²/well) were purchased from Sigma-Aldrich. Vectashield[®] mounting medium with DAPI (H-1200) was provided by Vector Laboratories. Sterile Millicell[®] Hanging Cell Culture Inserts (12-well culture plates; membrane: polyethylene terephthalate membrane; pore size: 1.0 μm; membrane surface area: 1.1 cm²) and Amicon[®] Ultra 15 mL Centrifugal Filters (MWCO: 10 kDa) were supplied by Merck Millipore. Methanol, acetonitrile and tetrahydrofuran HPLC grade were purchased from Fisher Scientific.

2.2. Cell lines

The human brain endothelial hCMEC/D3 cells were seeded in collagen-coated flasks and cultured in EBM-2 medium supplemented with 2.5% foetal bovine serum (FBS), 0.025% (v/v) rhEGF, 0.025% (v/v) VEGF 0.025% IGF, 0.1% (v/v) rhFGF, 0.1% (v/v) gentamycin, 0.1% (v/v) ascorbic acid and 0.04% (v/v) hydrocortisone at 37°C and 5% CO₂. For all experiments, cells between passage 25 and 30 were used.

The human glioblastoma U373MG cells were cultured in DMEM medium supplemented with 10% FBS, 100

U/mL penicillin and 100 μg/mL streptomycin at 37°C and 5% CO₂. For all experiments, cells between passage 15 and 25 were used.

2.3. Animals

Male ICR mice (4-5 weeks old) were purchased from Envigo. The mice were housed in ventilated cages with free water and food in a 12h dark/light cycle. All *in vivo* experiments were approved by the Ethics Committee of the Community of Madrid (Ref. PROEX 111/14) and conducted according to Spanish and European guidelines (Directive 86/609/EEC).

2.4. Preparation and characterization of LNCs

LNCs were prepared by the PIT method (43). Briefly, all excipients (namely, aqueous and oily phases along with nonionic polyethoxylated surfactants) were mixed under magnetic stirring and progressively heated over the phase inversion temperature of the system. Subsequently, the mixture was gradually cooled down until the phase inversion temperature was reached. Then, a sudden quench with cold water (5 mL) was performed to obtain the final suspension of LNCs. Different formulations of LNCs were prepared by varying the relative proportions of their excipients and the surfactant/oil affinity, i.e. changing the nature of the surfactant (between Kolliphor[®] HS15 and Kolliphor[®] ELP) and of the oil (between Labrafac[®] lipophile WL1349 and Labrafil[®] M 1944 CS).

2.4.1. Size distribution and zeta potential

The average volume diameter and polydispersity index (Pdl) were measured by dynamic light scattering (DLS) with a Microtrac[®] Zetatract[™] Analyzer (Microtrac Inc.). The zeta potential was measured using a Zetasizer Nano ZS (Malvern Instruments).

2.4.2. Incorporation efficiency and drug content

The CBD content in the CBD-decorated and CBD-loaded LNCs was determined by high performance liquid chromatography (HPLC). A mixture of methanol: acetonitrile: water (52:30:18 v/v) at a flow rate of 1.8 mL/min was used as mobile phase. The analytical column was a reversed-phase Mediterranean Sea[®] C18 (5μm 15 x 0,46 cm) (Teknokroma[®]). The amount of CBD associated with LNCs in each case was determined as the difference between the total amount of CBD in suspension derived from the lysis of LNCs with tetrahydrofuran (1:5 (v/v)) and the unassociated CBD filtered with 10 kDa Amicon[®] Centrifugal Filters (6000 rpm, 60 min).

2.5. *In vitro* evaluation of the BBB and glioma targeting ability of the CBD functionalization strategy

2.5.1. CBD decoration of LNCs

The fluorescent dye DiO was encapsulated in LNCs for *in vitro* experiments. To this end, the fluorescent dye was dissolved in the oily core of the LNCs at a weight ratio of 15 mg of dye/g of Labrafac[®] WL1349. Pre-formed fluorescently-labeled LNCs were incubated with a CBD solution (15 mg/mL) in a 3:1 (v/v) ratio. The mixture was gently stirred overnight until complete solvent

evaporation.

2.5.2. Uptake experiments

Flow cytometry was used to quantitatively evaluate the BBB and glioma targeting ability *in vitro*. hCMEC/D3 and U373MG cells were separately seeded into 6-well plates. After cells had been confluent for 48 hours, the culture medium was replaced by fluorescently-labeled LNCs at an equivalent dye concentration of 1.65 μg DiO/mL of medium. After 24 hours incubation, cells were rinsed, trypsinized and finally resuspended in 0.3 mL of HBSS. The fluorescence intensity of cells treated with fluorescent-LNCs was analyzed with a flow cytometer (FACScalibur, BD Biosciences). Cells treated with blank LNCs served as control.

Confocal microscopy was used to qualitatively illustrate the BBB and glioma targeting ability *in vitro*. hCMEC/D3 and U373MG cells were separately seeded into chamber slides. After cells had been confluent for 48 hours, the culture medium was replaced by fluorescently-labeled LNCs at an equivalent dye concentration of 1.65 μg DiO/mL of medium. After 24 hours incubation, cells were rinsed and mounted with Vectashield[®] with DAPI mounting medium. The cells were then observed with a Leica SP5 microscope (405 nm for DAPI, 488 nm for DiO). Cells treated with blank LNCs served as control. 3D imaging reconstruction was made with IMARIS software.

2.5.3. BBB permeability experiments

hCMEC/D3 cells were seeded into collagen- and fibronectin-coated hanging cell culture inserts at confluence and incubated for 72 hours in complete EBM-2. The monolayer integrity was assessed by determining the permeability coefficient across the hCMEC/D3 monolayer of TRITC-dextran both in the presence and the absence of LNCs. Briefly, a TRITC-dextran solution (2 mg/mL) was added in the apical chamber and at 2, 4, 6, 8, 12 and 24 hours, 200 μL from the basolateral compartment were sampled and replaced with fresh medium. At 24 hours, the apical compartment was likewise sampled (100 μL). Similarly, in a separate experiment, fluorescently-labeled LNCs at an equivalent dye concentration of 1.65 μg DiO/mL were added in the apical chamber to determine the permeability coefficient of the different formulations across the hCMEC/D3 monolayer. The concentration of TRITC-dextran and DiO were determined using a microplate reader (FLUOstar Omega, BMG Labtech; λ_{exc} dextran: 544 nm, λ_{em} dextran: 590 nm, λ_{exc} DiO: 485 nm, λ_{em} DiO: 520 nm). These concentrations were used to calculate the permeability coefficients using the equations from (44).

2.6. In vivo evaluation of the BBB targeting ability of CBD-decorated LNCs

For biodistribution studies in healthy mice, DiO was replaced by the fluorescent dye DiD. Mice (n=4-5 per group) were injected via the tail vein with 150 μL of DiD-fluorescently-labeled LNCs. Ninety minutes after administration, mice were sacrificed, and the brain, liver,

spleen, kidneys, lungs, heart and blood were collected and homogenized in ethanol for dye extraction. The concentration of DiD was measured using a microplate reader (Varioskan Flash, Thermo Scientific, excitation wavelength: 644 nm, emission wavelength: 665 nm). Results were expressed as percentage of the injected dose per gram of organ.

2.7. In vitro efficacy of CBD-loaded LNCs against U373MG cells

2.7.1. CBD loading into the LNCs core

CBD was encapsulated in the oily core of LNCs for *in vitro* efficacy experiments by dissolving it at a concentration of 15 % CBD/ Labrafac[®] WL1349 (w/w). Then, the remaining excipients were added and progressively heated and cooled down around the phase inversion temperature as indicated above.

2.7.2. Cytotoxicity experiments

U373MG cells were seeded into 96-well plates. After 48 hours of incubation, cells were treated with LNCs (200 μL) for 48 and 96 hours. Then, the *in vitro* cytotoxicity of CBD-loaded LNCs was determined using an MTT assay. For each formulation of CBD-loaded LNCs, U373MG cells treated with their blank counterparts served as control. Cell viability was expressed as a percentage relative to that of control. The half-maximal inhibitory concentration (IC_{50}) was calculated in each case.

2.8. Statistical analysis

The data are expressed as mean $\pm$ SD of at least three different experiments. Unpaired Student's t test was used for two-group comparisons. One-way ANOVA followed by post-hoc Tukey test were used for multiple-group analysis. Statistical significance was fixed as *: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$, ***: $p < 0.001$. All the data were analyzed using the GraphPad Prism 7 software.

3. RESULTS AND DISCUSSION

3.1. Determination of the parameters that control the size distribution of LNCs prepared by the PIT method

The parameters that control the properties of nanocarriers can be classified into formulation or preparation variables. For low-energy methods (as it is the case of the PIT method), the formulation variables, and particularly the relative proportion of excipients, are the key parameters, as these methods do not rely either on physical energy input or on shear forces. Since Morales et al (45) showed that water only acts as a dilution medium for the dispersed phase, we hypothesized that surfactant and oil should be considered the formulation-driving parameters. In this respect, particle size is expected to be reduced with increasing amounts of surfactant due to the decrease in interfacial tension and to grow with increasing amounts of oil, as it constitutes the liquid core of the nanocapsules. As a result, the oily phase/surfactant mass ratio seems to be a suitable variable for prediction of the particle size of LNCs prepared by the PIT method.

Effectively, as shown in Figure 1 and Table 2, we have

evidenced herein that the oily phase/surfactant mass ratio is the major parameter that drives nanocapsule formation for different oil-surfactant combinations (namely, Labrafac® WL1349-Kolliphor® HS15, Labrafac® WL1349-Kolliphor® ELP, Labrafil® M 1944 CS-Kolliphor® HS15). These combinations exhibit distinct oil/surfactant affinities as summarized in Table 3 in terms of HLB. The plot of the average volume diameters versus the oil/surfactant ratio was linear within the ratio range between 0.08 and 3 and this linear trend is consistent through the distinct surfactant-oil affinities. According to the high coefficients of determination observed ($R^2 > 0.99$), these univariate linear mathematical models are well-suited to predict the particle size of the nanocapsules

prepared by the PIT method. As hypothesized, particle size increased along with the oil/surfactant ratio: higher ratios represent a decrease in surfactant relative concentration, and ultimately lead to bigger capsules. The estimation of particle size with a univariate mathematical model is of the greatest importance as it will intuitively teach formulators how to tailor particle size of LNCs prepared by the PIT method to the therapeutic needs imposed by a specific disease. Highly monodisperse LNCs were obtained in all cases: the polydispersity indexes (PdI) were maintained under 0.06, regardless the particle size, well below the most broadly used upper limit for monodisperse criteria of 0.1.

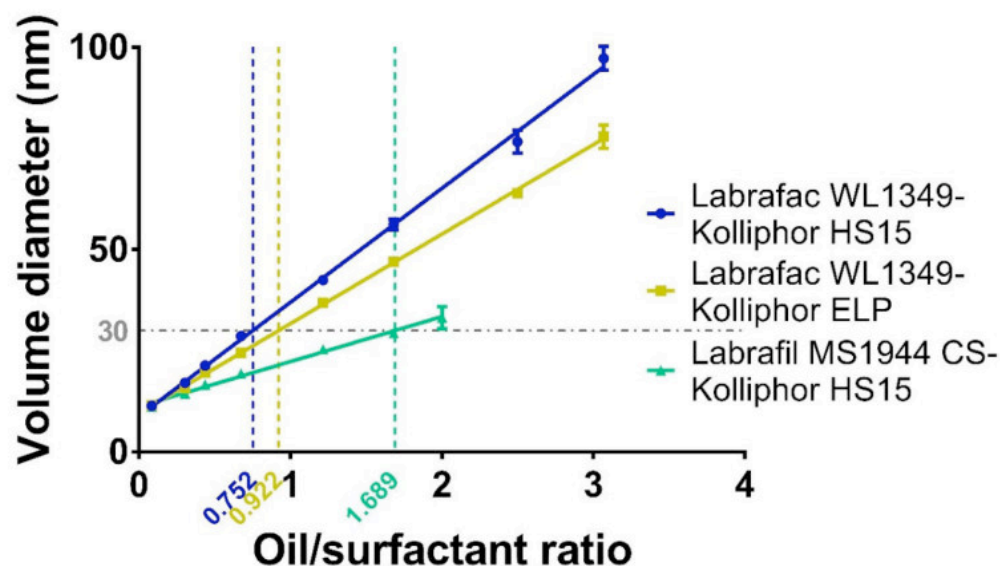


Figure 1: Univariate linear regression between the average volume diameter and the oil/surfactant mass ratio of LNCs prepared by the PIT method.

Table 2: Parameters of the univariate linear regression between the average volume diameter and the oil/surfactant mass ratio for the different combinations tested.

Oil/surfactant tandem	Y-intercept	Slope	R^2
Labrafac® lipophile WL1349- Kolliphor® HS15	8.83	28.16	0.9983
Labrafac® lipophile WL1349- Kolliphor® ELP	9.59	22.13	0.9996
Labrafil® M 1944 CS- Kolliphor® HS15	11.23	11.11	0.9939

Table 3: HLB values of the different oily phases and polyethoxylated surfactants as declared by suppliers.

Excipient	HLB value
Labrafac® lipophile WL1349	1
Labrafil® M 1944 CS	9
Kolliphor® ELP	13
Kolliphor® HS15	15

Importantly, a comparison among the linear plots for the different oil-surfactant tandems can be drawn. On the one hand, there are not statistically significant differences

in the Y-intercept (Table 2), which means that there exists a lower limit of particle size to be obtained with the PIT method and this limit equals 10 nm. On the other hand, we

observe significant differences in the slopes (***: $p < 0.001$). As shown in Table 2, the steepest slope was achieved for the Labrafac®-Kolliphor® HS15 tandem ($b = 28.16$), whereas the lowest value corresponded to the Labrafil®-Kolliphor® HS15 ($b = 11.11$). This difference in the slopes can be explained by the difference between the HLB values of the poly-ethoxylated surfactants and the triglycerides used as oily phase. The slopes follow this pattern: the closer the HLB affinity between the surfactant and the oily phase, the lower the slope of the linear plot.

As a result, the size of nanocapsules can be precisely tailored to each therapeutic purpose within the range of 10–100 nm. Importantly, since the univariate linear model has been established for surfactants and oily phases with different affinities, this tailoring can also be made in terms of adjusting the excipients to therapeutic needs. For example, solubility issues dictated by a given drug can presumably be addressed by changing the oily phase to one that fully solubilizes it. Alternatively, toxicological concerns related to a given surfactant can be overcome as nanocapsules of the same size can be obtained at a lower surfactant concentration by switching to an emulsifier with a lower HLB or by switching to an oily phase with a higher HLB. This can ultimately help increase the maximum tolerated dose. These latter cases are illustrated in Figure 1. For a given volume diameter, fixed in 30 nm, a formulation with a 0.752 ratio for the Labrafac® WL1349-Kolliphor® HS15 tandem can be used. However,

according to our results, there are other alternatives. On the one hand, the Kolliphor® HS15 with a HLB of 15 can be switched to another poly ethoxylated surfactant with a lower HLB (namely, Kolliphor® ELP with a HLB of 13) and this change will imply a reduction in the surfactant amount, as it will require a higher oil/surfactant ratio (0.922). On the other hand, the oily phase can likewise be modified to ultimately reduce the amount of surfactant. The replacement of Labrafac® WL1349 with a HLB of 1 by Labrafil® M 1944 CS with a HLB of 9 will enable 30-nm sized nanocapsules to be obtained at an oil/surfactant ratio of 1.689, which halves the required amount of surfactant.

This finding refutes the broadly-agreed requirement for a surfactant with an optimum HLB number for a given oily phase. The reason may lie in the fact that the HLB number concept, defined at 25°C, only considers the surfactant molecule itself and overlooks the interactions with the aqueous and oily phases under the influence of external parameters.

Furthermore, the linear univariate mathematical model serves to predict the particle size of nanocapsules prepared by other authors through not only the PIT method, but also through other phase inversion methods (Table 4). This unequivocally validates that the oil/surfactant mass ratio is the leading parameter that controls size distribution of final suspensions.

Table 4: Parameters of the univariate linear regression between the average volume diameter and the oil/surfactant mass ratio for the different combinations tested.

Preparation method	R ²	Ref.
Phase inversion temperature	0.9928	(46)
Phase inversion temperature	0.9908	(47)
Phase inversion temperature	1	(48)
Phase inversion composition	0.99	(49)
Phase inversion composition	0.9992	(50)
Phase inversion composition	0.993	(51)
Phase inversion composition	0.9789	(52)

Altogether, these results serve to envisage LNCs prepared by the PIT method as promising carriers for the treatment of brain diseases following a disease-driven design.

3.2. Determination of BBB and glioma targeting ability of fluorescently-labeled LNCs

Monodisperse LNCs with the Labrafac®-Kolliphor® HS15 tandem were prepared in two different sizes and loaded with fluorescent dyes for particle tracking purposes. Whereas the fluorescent dye DiO was encapsulated for *in vitro* experiments, we used the fluorescent dye DiD in *in*

vivo experiments because it is excited and emits within the near-infrared window (namely, the wavelength range with the lowest absorption in tissue).

Both kinds of fluorescently-labeled LNCs were functionalized with CBD to assess the potential of this cannabinoid to enhance the brain tumor targeting properties. High CBD adsorption efficiencies were achieved with this functionalization strategy (Table S1), which doubled those reported by Balzeau et al with a targeting peptide following a similar procedure (53). These results could be explained by the lower aqueous solubility of CBD than that of peptides, which eventually favors its

adsorption at the amphiphilic interface.

Overall, the size distribution features of both types of fluorescently-labeled LNCs were analogous. As shown in Figure 2, the encapsulation of the fluorescent dyes did not alter the size of blank LNCs (20 nm and 40 nm, respectively). Conversely, the adsorption of CBD on fluorescently-labeled LNCs increased their particle size from 20 to 40 nm and from 40 to 55-60 nm. This increase followed an inverse size-related pattern: a 100%-increase

for the smaller LNCs versus a 48%-increase for the bigger ones. The higher specific surface area of the smaller LNCs can account for this trend observed upon CBD functionalization. Moreover, the zeta potential profiles of CBD-adsorbed LNCs were noticeably sharpened in comparison with those of blank LNCs (Figure S1). These profiles support the superficial location of the adsorbed CBD.

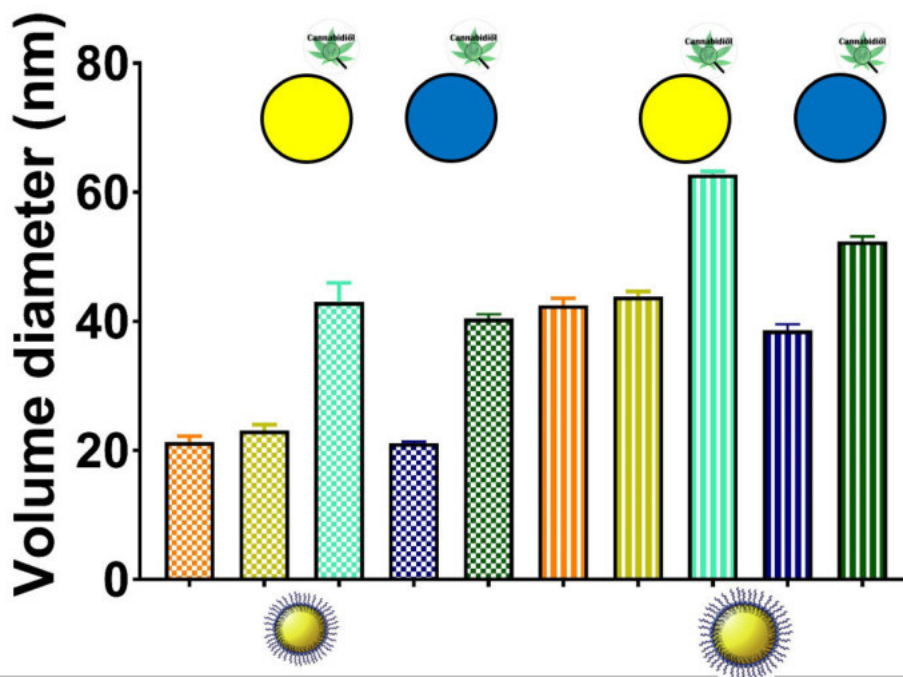


Figure 2: Average volume diameter of the different LNCs used to assess the BBB and glioma targeting ability: blank LNCs (orange), non-functionalized fluorescently-labeled LNCs (DiO: gold; DiD: navy blue) and CBD-adsorbed fluorescently-labeled LNCs (DiO: turquoise, DiD: green). For each formulation, there exist a smaller-sized (squared fill pattern) and a bigger-sized (striped fill pattern) counterpart.

The experimental design to assess the BBB and glioma targeting ability of LNCs was as follows. On the one hand, as the cell internalization mechanisms may follow a size-dependent pattern, the role played by particle size in the targeting properties has been assessed separately in undecorated and in CBD-adsorbed fluorescently-labeled LNCs. On the other hand, as the increase of particle size due to CBD adsorption within the 20-60 nm interval represents a higher percentage increase than in the most widely explored 100-nm range, should particle size play a statistically significant role in the targeting properties, the influence of CBD-decoration will be then evaluated for equally-sized LNCs to maintain the size variable constant.

The BBB-targeting ability has been evaluated through uptake and permeability experiments conducted with the human brain endothelial cell line hCMEC/D3. The results obtained with the *in vitro* cell-based BBB model have also

been validated with *in vivo* biodistribution data in healthy mice.

The quantitative analysis of the *in vitro* BBB-targeting ability is shown in Figure 3. Results consistently demonstrated a significantly higher BBB-targeting effect for smaller LNCs (1.8-fold for undecorated LNCs, $p < 0.01$ and 2.0-fold for CBD-adsorbed LNCs, $p < 0.01$). Given the influence of particle size on the BBB targeting ability, the role played by CBD-adsorption was then assessed from a comparison of equally-sized LNCs. The adsorption of CBD on LNCs enhanced by 1.4-fold ($p < 0.05$) the BBB targeting ability of their undecorated equally-sized counterparts. The 3D reconstructions from the Z-stacks of the images taken by confocal microscopy evidenced qualitatively a perinuclear location of the LNCs within the hCMEC/D3 cells (Figure 4).

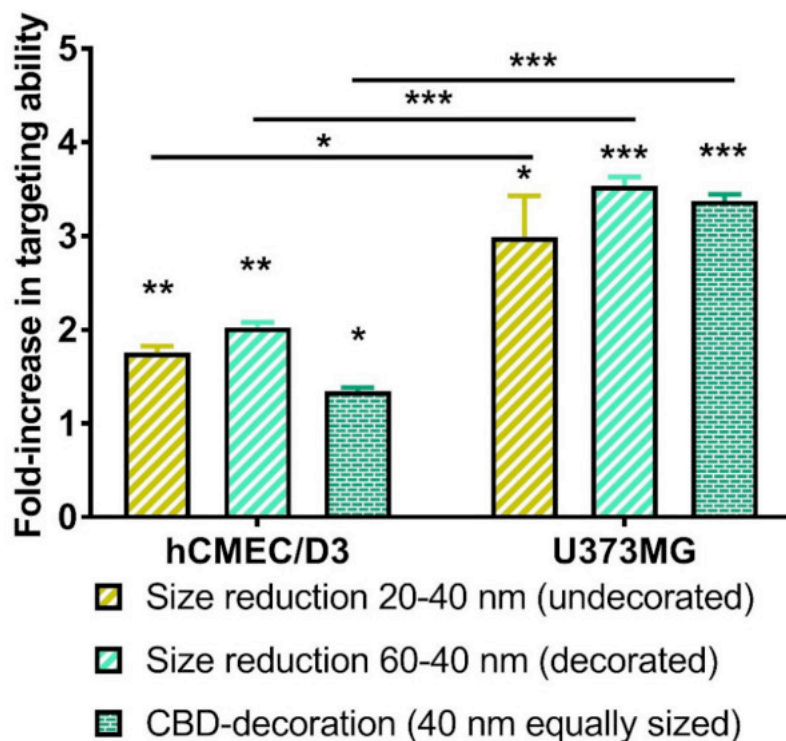


Figure 3: Quantitative analysis by flow cytometry of influence of particle size reduction and functionalization with CBD on the *in vitro* BBB (left) and glioma (right) targeting ability of LNCs. *: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$, ***: $p < 0.001$.

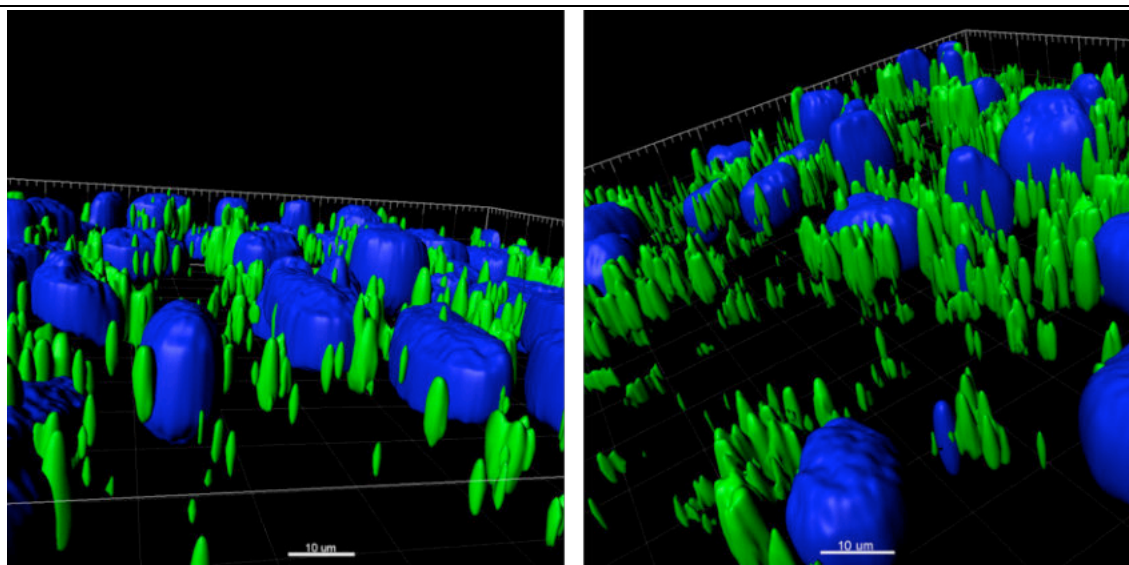


Figure 4: 3D reconstructions with the IMARIS software of the Z-stacks of confocal images with hCMEC/D3 cells: undecorated (left) and CBD-adsorbed (right) fluorescently-labeled LNCs. Scale bar = 10 μm .

Importantly, we verified that the nanocapsules themselves did not alter the barrier properties of the hCMEC/D3 monolayer before conducting the BBB permeability experiments with LNCs. Effectively, there were no statistically significant differences between the permeability coefficients of TRITC-dextran across the hCMEC/D3 monolayer in the presence and the absence of LNCs ($1.67 \pm 0.44 \times 10^{-7}$ cm/s versus $1.77 \pm 0.33 \times 10^{-7}$

cm/s, $p > 0.05$). These results demonstrated the integrity of the BBB model throughout the 24 hours period evaluated and consequently the suitability of this model for evaluating the BBB transport ability of the LNCs.

The quantitative analysis of the *in vitro* BBB-permeability coefficients is shown in Figure 5. We have used herein the permeability coefficient as a robust parameter that readily enables the comparison of transport

efficiency (which is not the case for the transport ratio expressed as percentage of passage across the endothelial monolayer). Results from the permeability experiments were consistent with those obtained with uptake studies. The BBB permeability coefficients were significantly higher for smaller LNCs (2.8-fold for undecorated LNCs, $p < 0.01$ and 2.5-fold for CBD-adsorbed LNCs, $p < 0.001$).

As particle size determined the permeability coefficient, the influence of CBD adsorption was then assessed from a comparison of equally-sized LNCs. The adsorption of CBD on LNCs enhanced by 5.2-fold ($p < 0.001$) the permeability coefficient of their undecorated equally-sized counterparts.

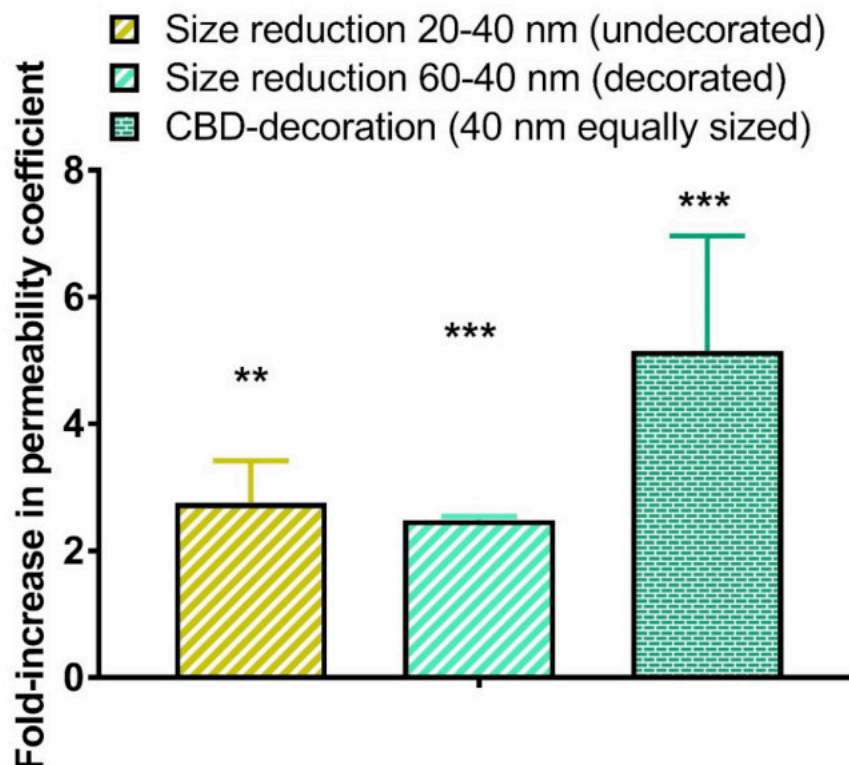


Figure 5: Quantitative analysis of influence of particle size reduction and functionalization with CBD on the permeability coefficient of LNCs across the hCMEC/D3 monolayer. *: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$, ***: $p < 0.001$.

These results have been validated with biodistribution studies. Although pathophysiological models have often been used to evaluate the brain targeting efficiency, given that BBB disruption only occurs in the most damaged brain areas, we aimed at evidencing targeting properties at earlier stages of the brain diseases with biodistribution studies in healthy mice.

As the size distribution features of DiD-labeled LNCs were analogous to their DiO-labeled counterparts (Figure 2), the same comparisons as those drawn *in vitro* have been made *in vivo*. We have determined the percentage of the injected dose per gram of organ in brain (Figure 6), blood, lungs, kidneys, heart, spleen and liver (Figure S2).

The *in vivo* results confirmed the results obtained with the *in vitro* BBB model: a decrease in particle size yielded a higher transcytosis rate to brain (1.6-fold for undecorated LNCs, $p < 0.05$ and 2.2-fold for CBD-adsorbed LNCs, $p < 0.01$). Given the influence of particle size on the brain distribution, the influence of CBD adsorption was then assessed from a comparison of equally-sized LNCs. The functionalization of LNCs with CBD enhanced by 2.4-fold

($p < 0.01$) the *in vivo* brain targeting of their undecorated equally-sized counterparts. The increase in brain levels highly correlated with higher available plasma concentration and, in most cases, with lower recognition by the reticuloendothelial organs (Figure S2).

Remarkably, the enhancement in brain targeting achieved with the adsorption of CBD on LNCs outperformed by 6-fold that of the glutathione functionalization strategy assessed in a seminal study with healthy mice that laid the foundations for the G-Technology® (the main brain active strategy that has already entered clinical trials for the treatment of brain diseases) (54). The brain targeting ability of CBD-decorated LNCs is likely mediated by receptor-mediated transcytosis across the brain endothelium (55). Among the many receptors located at the CNS level to which CBD binds, dopamine receptor has been reported to specifically locate at the BBB and has recently started being tested as a potential receptor to mediate brain targeting of nanocarriers with exogenous ligands (56).

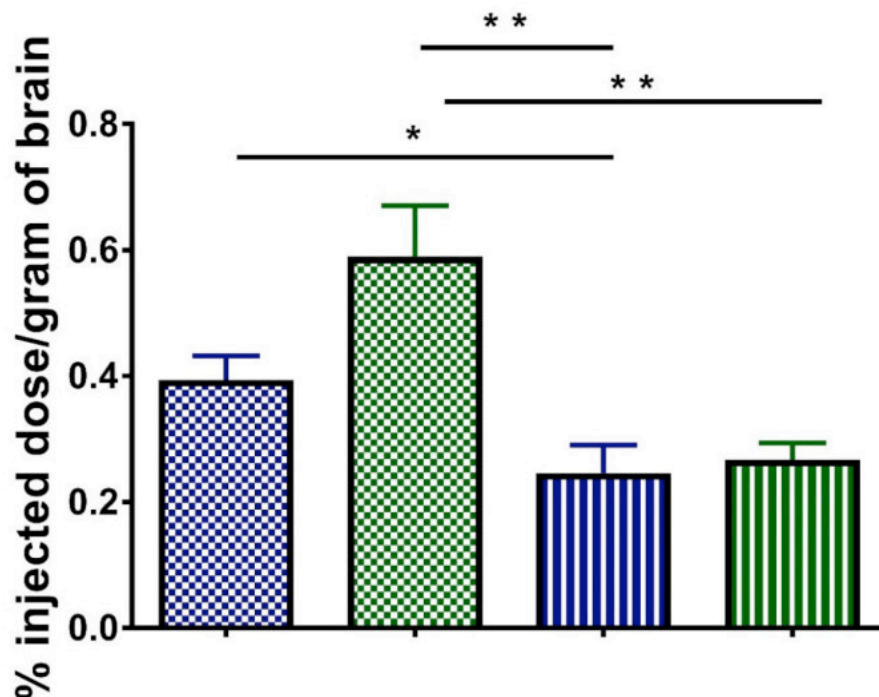


Figure 6: Quantitative analysis of the *in vivo* biodistribution of DiD-labeled LNCs in the brain of healthy mice expressed as percentage of the injected dose per gram of brain. The colours and fill patterns of the LNC formulations correspond to those of figure 2. *: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$, ***: $p < 0.001$.

Altogether, the consistency between the *in vitro* and *in vivo* results served to validate our *in vitro* BBB model with the human brain endothelial cell line hCMEC/D3 as a versatile screening method to evaluate the passage of nanocarriers across the BBB that meets the high-throughput demands in the early stages of the drug discovery and lacks ethical constraints.

Analogously, the glioma targeting ability has been evaluated through uptake experiments conducted with the human glioblastoma cell line U373MG. To this end, we have utilized the same LNCs than for the BBB-targeting ability (Figure 2).

The quantitative analysis of the *in vitro* glioma-targeting ability is also shown in Figure 3. A decrease in particle size consistently yielded a higher *in vitro* uptake by human glioblastoma cells (3.0-fold for undecorated LNCs, $p < 0.05$ and 3.5-fold for CBD-adsorbed LNCs, $p < 0.001$). Given the effect of particle size on the cell uptake, the influence of CBD adsorption was then assessed from a comparison of equally-sized LNCs. The functionalization of LNCs with CBD enhanced by 3.4-fold ($p < 0.001$) the *in vitro* glioma targeting properties of their

equally-sized undecorated counterparts. The 3D reconstruction from the Z-stacks of the images taken by confocal microscopy further support qualitatively the internalization of LNCs within the U373MG cells (Figure 7).

The enhancement in glioma targeting achieved with the adsorption of CBD on LNCs equals that observed with other targeting moieties such as the aptamer AS1411 (57) or angiopep-2 (58) and outperformed that reported for transferrin (59), T7 peptide (60) or mannose (59). The exogenous and non-peptide nature of CBD makes it less prone to develop competitive phenomena with physiological ligands or cause immunogenicity.

A comparison of the uptake studies with both cell lines reveals that the enhancements in the targeting effects achieved with the reduction in LNC size ($p < 0.05$ for undecorated LNCs and $p < 0.001$ for CBD-functionalized LNCs) and CBD adsorption ($p < 0.001$) were statistically more significant with the human glioblastoma cells (Figure 3).

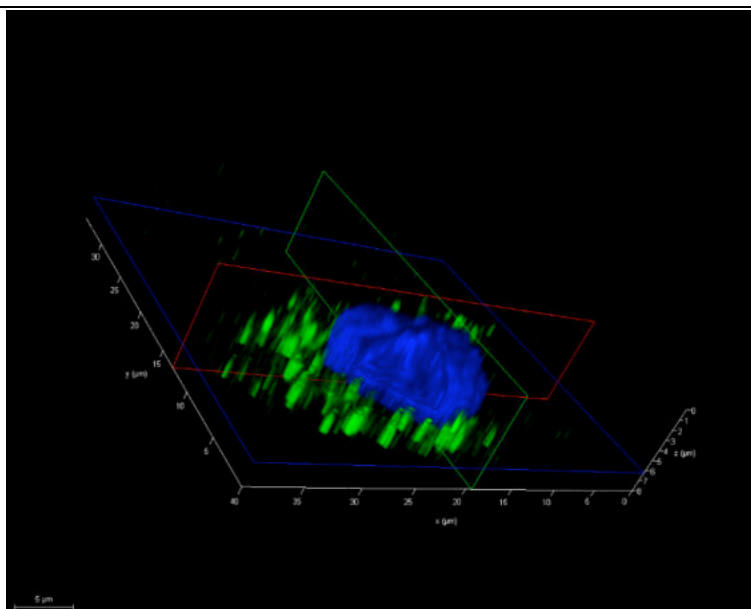


Figure 7: Example of 3D reconstruction from the Z-stacks of the images taken by confocal microscopy for DiO-labeled LNCs within U373MG cells.

3.3. Determination of the *in vitro* efficacy of CBD-loaded LNCs as extended-release carriers against U373MG cells

Monodisperse LNCs with the Labrafac®-Kolliphor® HS15 tandem loaded with CBD at a concentration of 15 % CBD/ Labrafac® WL1349 (w/w) were prepared in two different sizes for *in vitro* efficacy experiments under the assumption that LNCs contribute to overcome classical formulation problems associated with cannabinoids (61) and to attain a prolonged-release platform for this drug. The liquid lipid core of triglyceride oils was chosen on the grounds of the solubility of CBD to achieve both high encapsulation efficiencies and drug loading (Table S1).

Concerning particle size, the encapsulation of CBD followed the inverse pattern than its adsorption: the percentage increase in particle size in comparison to their blank counterparts was more evident for the bigger LNCs (Figure 8). These results positively correlated with the percentage of CBD loading, which ranged from 4.30% for the smaller LNCs to 7.66% for the bigger ones (Table S1). Moreover, in agreement with the hypothesized encapsulation, the zeta potential profiles were not changed in comparison to those obtained for blank LNCs (Figure S1): values close to neutrality with high profile width were obtained in all cases.

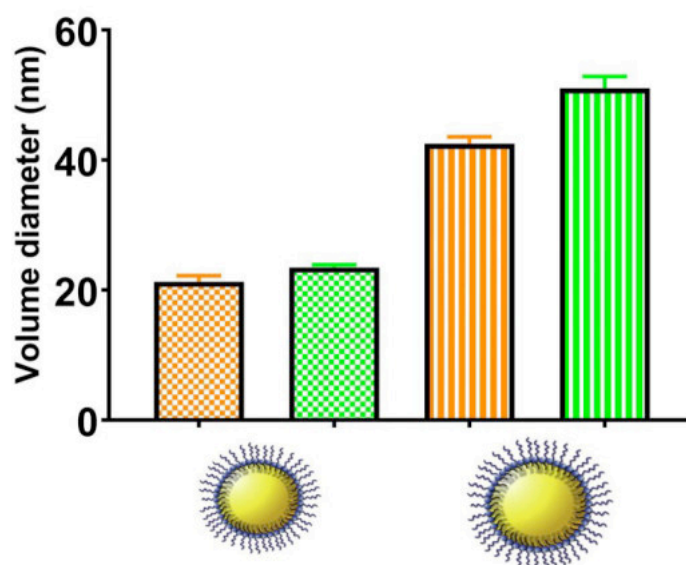


Figure 8: Average volume diameter of the different LNCs used to assess the *in vitro* efficacy against glioma: blank LNCs (orange) and CBD-loaded LNCs (pistachio). The smaller-sized formulation of each type has a squared fill pattern, whereas the bigger-sized has a striped fill pattern.

The results from cell viability experiments are shown in Figure 9. Noticeably, none of the formulations of blank LNCs utilized as controls showed significant cytotoxicity against the U373MG cell line within the evaluated concentration range according to ISO 10993-5 (Biological

evaluation of medical devices, Part 5: Tests for *in vitro* cytotoxicity). Therefore, all changes in the percentage of cell viability following treatment with CBD-loaded LNCs can be attributed to the extent of CBD released from the LNCs at each time point.

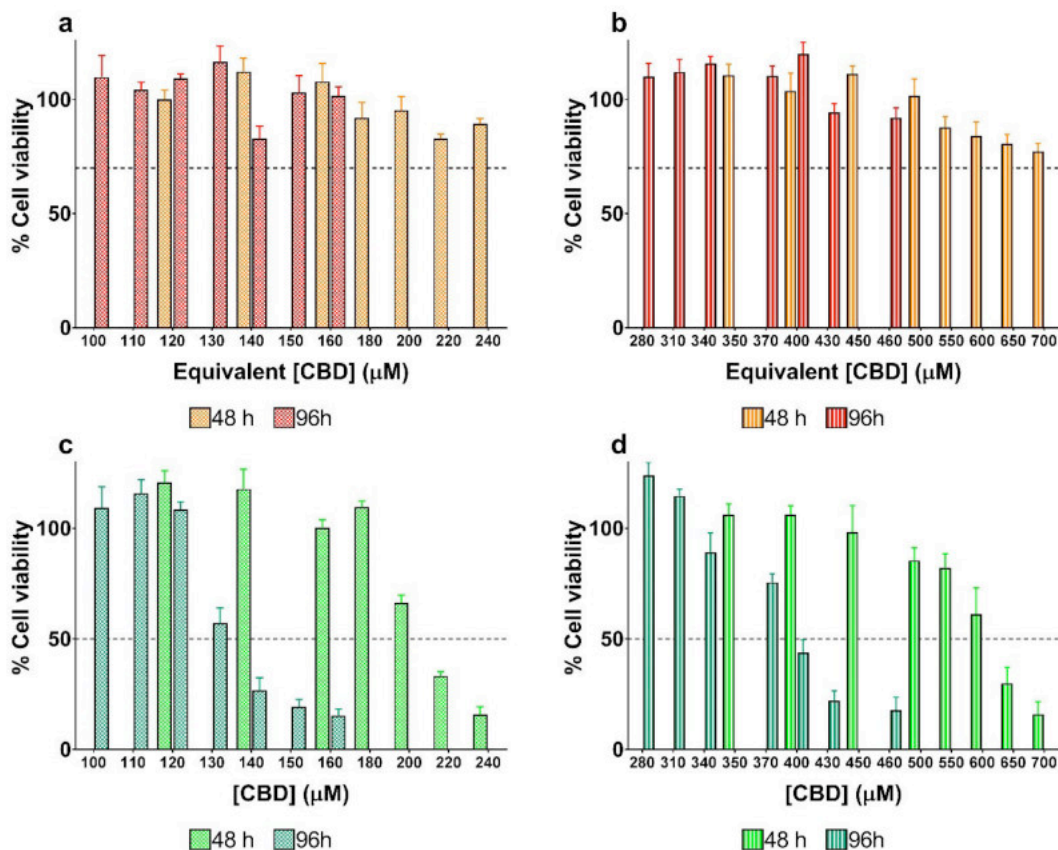


Figure 9: Cytotoxicity of blank LNCs and CBD-loaded LNCs in different sizes against the human glioblastoma U373MG cell line. (a) Cytotoxicity of 20 nm-sized blank LNCs after 48 (orange) and 96 hours (red). (b) Cytotoxicity of 40 nm-sized blank LNCs after 48 (orange) and 96 hours (red). (c) Cytotoxicity of 20 nm-sized CBD-loaded LNCs after 48 (pistachio) and 96 hours (dark green). (d) Cytotoxicity of 40 nm-sized blank LNCs after 48 (pistachio) and 96 hours (dark green).

Free CBD showed a clear antiproliferative effect against the glioblastoma cells ($IC_{50} = 29.1 \mu M$, Figure S3). The encapsulation of CBD considerably increased this IC_{50} value, as free CBD is readily available, whereas encapsulated CBD must be first released from the oily core of LNCs to exert its cytotoxic effect on glioma cells. Similar trends have been described for other drug-loaded carriers (56, 62, 63).

The size of LNCs played a key role in the extent of CBD release and subsequent cytotoxicity: the smaller-sized CBD-loaded LNCs reduced by 3.0-fold the IC_{50} value achieved with the bigger-sized CBD-loaded LNCs both after 48 (202.6 μM versus 615.4 μM) and 96 hours (129.1 μM versus 375.4 μM). Moreover, as deduced from the reduction in the IC_{50} values from 48 to 96 hours, LNCs continued to release CBD. Accordingly, CBD-loaded LNCs act as efficient extended-release carriers with great potential for glioma therapy.

4. CONCLUSIONS

The results presented herein serve to envision LNCs, prepared by the PIT method and loaded with CBD in their oily core and functionalized with CBD on their surface, as promising dually-targeted candidates for intravenous treatment of glioma. We have introduced, on the one hand, a pioneering functionalization strategy for brain tumor targeting of LNCs with this non-immunogenic and non-psychotropic cannabinoid (with better targeting properties than some other targeting strategies that have already reached the clinical trials stage) and, on the other hand, nanocapsules as extended-release carriers of CBD at high drug loading to overcome the formulation issues usually associated with cannabinoids that have heretofore constrained their therapeutic potential. Moreover, to contribute to the rational design of nanocapsules, we have demonstrated that both the BBB and glioma targeting ability and the drug release rate can be tailored by varying

the particle size of LNCs. This fine size-tailoring can be achieved by the PIT method thanks to the herein-described linear univariate mathematical model as a function of the oily phase/surfactant mass ratio to increase the chances of success in the development of nanomedicines for the treatment of glioma and other brain diseases. Consequently, they deserve subsequent *in vivo* evaluation in an animal model of disease.

Acknowledgements

This work was supported by the Complutense Research Fund (Ref. 16/83) and by the Santander-UCM Research Group GR35/10: Parenteral Administration of Drugs. J. A.-B. would like to thank the Spanish Ministry of Education for his contract within the Professor Training Program FPU (Ref. FPU13/02325) and for funding two research stays at the School of Life, Health and Chemical Sciences, The Open University (Refs. EST15/00534 and EST16/00556) and a research stay at L'unité Micro et Nanomédecines Biomimétiques (MINT) INSERM 1066 CNRS 6021, Université d'Angers (Ref. EST14/00229).

Conflict of interest

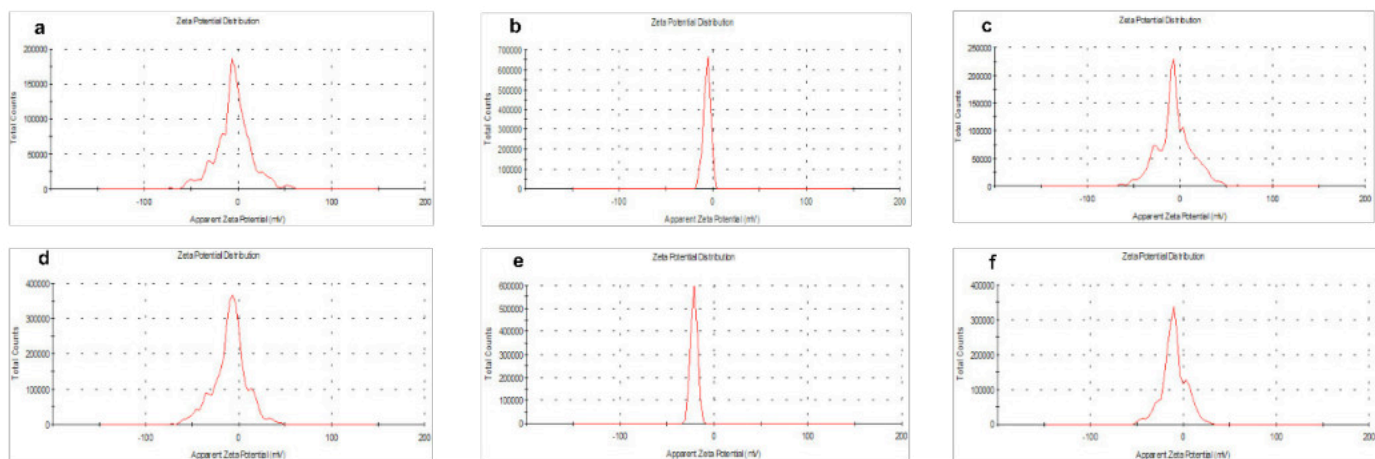
The authors declare no competing interests

5. REFERENCES

- Silberberg D, Anand NP, Michels K, Kalaria RN. Brain and other nervous system disorders across the lifespan - global challenges and opportunities. *Nature*. 2015;527:S151-S4.
- Oberoi RK, Parrish KE, Sio TT, Mittapalli RK, Elmquist WF, Sarkaria JN. Strategies to improve delivery of anticancer drugs across the blood-brain barrier to treat glioblastoma. *Neuro-Oncology*. 2016;18:27-36.
- Tsou YH, Zhang XQ, Zhu H, Syed S, Xu XY. Drug Delivery to the Brain across the Blood-Brain Barrier Using Nanomaterials. *Small*. 2017;13:1701921.
- Zhou YQ, Peng ZL, Seven ES, Leblanc RM. Crossing the blood-brain barrier with nanoparticles. *Journal of Controlled Release*. 2018;270:290-303.
- Kaushik A, Jayant RD, Bhardwaj V, Nair M. Personalized nanomedicine for CNS diseases. *Drug discovery today*. 2018;23:1007-15.
- Liebner S, Dijkhuizen RM, Reiss Y, Plate KH, Agalliu D, Constantin G. Functional morphology of the blood-brain barrier in health and disease. *Acta Neuropathologica*. 2018;135:311-36.
- Roger K. Nanoemulsification in the vicinity of phase inversion: Disruption of bicontinuous structures in oil/surfactant/water systems. *Current Opinion in Colloid & Interface Science*. 2016;25:120-8.
- Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathologica*. 2016;131:803-20.
- Alifieris C, Trafalis DT. Glioblastoma multiforme: Pathogenesis and treatment. *Pharmacology & Therapeutics*. 2015;152:63-82.
- Velasco G, Hernandez-Tiedra S, Davila D, Lorente M. The use of cannabinoids as anticancer agents. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*. 2016;64:259-66.
- Fowler CJ. Delta(9)-Tetrahydrocannabinol and Cannabidiol as Potential Curative Agents for Cancer: A Critical Examination of the Preclinical Literature. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2015;97:587-96.
- Andre CM, Hausman JF, Guerriero G. Cannabis sativa: The Plant of the Thousand and One Molecules. *Frontiers in Plant Science*. 2016;7:19.
- Russo EB. Beyond Cannabis: Plants and the Endocannabinoid System. *Trends in Pharmacological Sciences*. 2016;37:594-605.
- Pisanti S, Malfitano AM, Ciaglia E, Lamberti A, Ranieri R, Cuomo G, et al. Cannabidiol: State of the art and new challenges for therapeutic applications. *Pharmacol Ther*. 2017;175:133-50.
- Xie JR, Xiao DJ, Zhao JN, Hu NQ, Bao Q, Jiang L, et al. Mesoporous Silica Particles as a Multifunctional Delivery System for Pain Relief in Experimental Neuropathy. *Advanced Healthcare Materials*. 2016;5:1213-21.
- Martin-Banderas L, Munoz-Rubio I, Prados J, Alvarez-Fuentes J, Calderon-Montano JM, Lopez-Lazaro M, et al. In vitro and in vivo evaluation of Delta(9)-tetrahydrocannabinol/PLGA nanoparticles for cancer chemotherapy. *International Journal of Pharmaceutics*. 2015;487:205-12.
- Martin-Banderas L, Munoz-Rubio I, Alvarez-Fuentes J, Duran-Lobato M, Arias JL, Holgado MA, et al. Engineering of Delta(9)-tetrahydrocannabinol delivery systems based on surface modified-PLGA nanoplateforms. *Colloids and Surfaces B-Biointerfaces*. 2014;123:114-22.
- Cherniakov I, Izgelov D, Barasch D, Davidson E, Domb AJ, Hoffman A. Piperine-pro-nanolipospheres as a novel oral delivery system of cannabinoids: Pharmacokinetic evaluation in healthy volunteers in comparison to buccal spray administration. *Journal of Controlled Release*. 2017;266:1-7.
- Ligresti A, De Petrocellis L, de la Ossa DHP, Aberturas R, Cristino L, Moriello AS, et al. Exploiting Nanotechnologies and TRPV1 Channels to Investigate the Putative Anandamide Membrane Transporter. *Plos One*. 2010;5:12.
- Esposito E, Ravani L, Drechsler M, Mariani P, Contado C, Ruokolainen J, et al. Cannabinoid antagonist in nanostructured lipid carriers (NLCs): design, characterization and in vivo study. *Materials Science & Engineering C-Materials for Biological Applications*. 2015;48:328-36.

21. Esposito E, Drechsler M, Cortesi R, Nastruzzi C. Encapsulation of cannabinoid drugs in nanostructured lipid carriers. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2016;102:87-91.
22. Linsell O, Brownjohn PW, Nehoff H, Greish K, Ashton JC. Effect of styrene maleic acid WLN55,212-2 micelles on neuropathic pain in a rat model. *Journal of Drug Targeting*. 2015;23:353-9.
23. He XL, Yang L, Wang M, Zhuang XZ, Huang RQ, Zhu RR, et al. Targeting the Endocannabinoid/CB1 Receptor System For Treating Major Depression Through Antidepressant Activities of Curcumin and Dexamethasone-Loaded Solid Lipid Nanoparticles. *Cellular Physiology and Biochemistry*. 2017;42:2281-94.
24. Berrocoso E, Rey-Brea R, Fernandez-Arevalo M, Mico JA, Martin-Banderas L. Single oral dose of cannabinoid derivative loaded PLGA nanocarriers relieves neuropathic pain for eleven days. *Nanomedicine-Nanotechnology Biology and Medicine*. 2017;13:2623-32.
25. Duran-Lobato M, Martin-Banderas L, Goncalves LMD, Fernandez-Arevalo M, Almeida AJ. Comparative study of chitosan- and PEG-coated lipid and PLGA nanoparticles as oral delivery systems for cannabinoids. *Journal of Nanoparticle Research*. 2015;17:17.
26. Martin-Banderas L, Alvarez-Fuentes J, Duran-Lobato M, Prados J, Melguizo C, Fernandez-Arevalo M, et al. Cannabinoid derivative-loaded PLGA nanocarriers for oral administration: formulation, characterization, and cytotoxicity studies. *International Journal of Nanomedicine*. 2012;7:5793-806.
27. Duran-Lobato M, Martin-Banderas L, Lopes R, Goncalves LMD, Fernandez-Arevalo M, Almeida AJ. Lipid nanoparticles as an emerging platform for cannabinoid delivery: physicochemical optimization and biocompatibility. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 2016;42:190-8.
28. Sweeney MD, Sagare AP, Zlokovic BV. Blood-brain barrier breakdown in Alzheimer disease and other neurodegenerative disorders. *Nature Reviews Neurology*. 2018;14:133-50.
29. Sarkaria JN, Hu LS, Parney IF, Pafundi DH, Brinkmann DH, Laack NN, et al. Is the blood-brain barrier really disrupted in all glioblastomas? A critical assessment of existing clinical data. *Neuro-Oncology*. 2018;20:184-91.
30. Bertrand N, Wu J, Xu XY, Kamaly N, Farokhzad OC. Cancer nanotechnology: The impact of passive and active targeting in the era of modern cancer biology. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2014;66:2-25.
31. Oller-Salvia B, Sanchez-Navarro M, Giralt E, Teixido M. Blood-brain barrier shuttle peptides: an emerging paradigm for brain delivery. *Chemical Society Reviews*. 2016;45:4690-707.
32. Peluffo H, Unzueta U, Negro-Demontel ML, Xu ZK, Vaquez E, Ferrer-Mirallès N, et al. BBB-targeting, protein-based nanomedicines for drug and nucleic acid delivery to the CNS. *Biotechnology Advances*. 2015;33:277-87.
33. Laprairie RB, Bagher AM, Kelly MEM, Denovan-Wright EM. Cannabidiol is a negative allosteric modulator of the cannabinoid CB1 receptor. *British Journal of Pharmacology*. 2015;172:4790-805.
34. Martinez-Pinilla E, Varani K, Reyes-Resina I, Angelats E, Vincenzi F, Ferreira-Vera C, et al. Binding and Signaling Studies Disclose a Potential Allosteric Site for Cannabidiol in Cannabinoid CB2 Receptors. *Frontiers in Pharmacology*. 2017;8:10.
35. Espejo-Porras F, Fernandez-Ruiz J, Pertwee RG, Mechoulam R, Garcia C. Motor effects of the non-psychoactive phytocannabinoid cannabidiol that are mediated by 5-HT1A receptors. *Neuropharmacology*. 2013;75:155-63.
36. Nabissi M, Morelli MB, Amantini C, Liberati S, Santoni M, Ricci-Vitiani L, et al. Cannabidiol stimulates Aml-1a-dependent glial differentiation and inhibits glioma stem-like cells proliferation by inducing autophagy in a TRPV2-dependent manner. *International Journal of Cancer*. 2015;137:1855-69.
37. Xiong W, Cui TX, Cheng KJ, Yang F, Chen SR, Willenbring D, et al. Cannabinoids suppress inflammatory and neuropathic pain by targeting alpha 3 glycine receptors. *Journal of Experimental Medicine*. 2012;209:1121-34.
38. Mecha M, Feliu A, Inigo PM, Mestre L, Carrillo-Salinas FJ, Guaza C. Cannabidiol provides long-lasting protection against the deleterious effects of inflammation in a viral model of multiple sclerosis: A role for A(2A) receptors. *Neurobiology of Disease*. 2013;59:141-50.
39. Sylantsev S, Jensen TP, Ross RA, Rusakov DA. Cannabinoid- and lysophosphatidylinositol-sensitive receptor GPR55 boosts neurotransmitter release at central synapses. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2013;110:5193-8.
40. Seeman P. Cannabidiol is a partial agonist at dopamine D2High receptors, predicting its antipsychotic clinical dose. *Translational Psychiatry*. 2016;6:e920.
41. Wu XY, Han LJ, Zhang XL, Li L, Jiang CZ, Qiu Y, et al. Alteration of endocannabinoid system in human gliomas. *Journal of Neurochemistry*. 2012;120:842-9.
42. Andradas C, Caffarel MM, Perez-Gomez E, Salazar M, Lorente M, Velasco G, et al. The orphan G protein-coupled receptor GPR55 promotes cancer cell proliferation via ERK. *Oncogene*. 2011;30:245-52.
43. Huynh NT, Passirani C, Saulnier P, Benoit JP. Lipid nanocapsules: A new platform for nanomedicine. *International Journal of Pharmaceutics*. 2009;379:201-9.

44. Aparicio-Blanco J, Martin-Sabroso C, Torres-Suarez AI. In vitro screening of nanomedicines through the blood brain barrier: A critical review. *Biomaterials*. 2016;103:229-55.
45. Morales D, Gutierrez JM, Garcia-Celma MJ, Solans YC. A study of the relation between bicontinuous microemulsions and oil/water nano-emulsion formation. *Langmuir*. 2003;19:7196-200.
46. Izquierdo P, Esquena J, Tadros TF, Dederen JC, Feng J, Garcia-Celma MJ, et al. Phase behavior and nano-emulsion formation by the phase inversion temperature method. *Langmuir*. 2004;20:6594-8.
47. Anton N, Vandamme TF. The universality of low-energy nano-emulsification. *International Journal of Pharmaceutics*. 2009;377:142-7.
48. Chuesiang P, Siripatrawan U, Sanguandeeul R, McLandsborough L, McClements DJ. Optimization of cinnamon oil nanoemulsions using phase inversion temperature method: Impact of oil phase composition and surfactant concentration. *Journal of Colloid and Interface Science*. 2018;514:208-16.
49. Sadurni N, Solans C, Azemar N, Garcia-Celma MJ. Studies on the formation of O/W nano-emulsions, by low-energy emulsification methods, suitable for pharmaceutical applications. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2005;26:438-45.
50. Caldero G, Garcia-Celma MJ, Solans C. Formation of polymeric nano-emulsions by a low-energy method and their use for nanoparticle preparation. *Journal of Colloid and Interface Science*. 2011;353:406-11.
51. Morral-Ruiz G, Melgar-Lesmes P, Garcia ML, Solans C, Garcia-Celma MJ. Polyurethane and polyurea nanoparticles based on polyoxyethylene castor oil derivative surfactant suitable for endovascular applications. *International Journal of Pharmaceutics*. 2014;461:1-13.
52. Elgammal M, Schneider R, Gradzielski M. Preparation of latex nanoparticles using nanoemulsions obtained by the phase inversion composition (PIC) method and their application in textile printing. *Colloids and Surfaces a-Physicochemical and Engineering Aspects*. 2015;470:70-9.
53. Balzeau J, Pinier M, Berges R, Saulnier P, Benoit JP, Eyer J. The effect of functionalizing lipid nanocapsules with NFL-TBS.40-63 peptide on their uptake by glioblastoma cells. *Biomaterials*. 2013;34:3381-9.
54. Gaillard PJ, Appeldoorn CCM, Dorland R, van Kregten J, Manca F, Vugts DJ, et al. Pharmacokinetics, Brain Delivery, and Efficacy in Brain Tumor-Bearing Mice of Glutathione Pegylated Liposomal Doxorubicin (2B3-101). *Plos One*. 2014;9:e82331.
55. Bih CI, Chen T, Nunn AVW, Bazelot M, Dallas M, Whalley BJ. Molecular Targets of Cannabidiol in Neurological Disorders. *Neurotherapeutics*. 2015;12:699-730.
56. Belhadj Z, Ying M, Cao X, Hu XF, Zhan CY, Wei XL, et al. Design of Y-shaped targeting material for liposome-based multifunctional glioblastoma-targeted drug delivery. *Journal of Controlled Release*. 2017;255:132-41.
57. Luo ZM, Yan ZQ, Jin K, Pang Q, Jiang T, Lu H, et al. Precise glioblastoma targeting by AS1411 aptamer-functionalized poly (L-gamma-glutamylglutamine)-paclitaxel nanoconjugates. *Journal of Colloid and Interface Science*. 2017;490:783-96.
58. Luo ZM, Jin K, Pang Q, Shen S, Yan ZQ, Jiang T, et al. On-Demand Drug Release from Dual-Targeting Small Nanoparticles Triggered by High-Intensity Focused Ultrasound Enhanced Glioblastoma-Targeting Therapy. *Acs Applied Materials & Interfaces*. 2017;9:31612-25.
59. Ying X, Wen H, Lu WL, Du J, Guo J, Tian W, et al. Dual-targeting daunorubicin liposomes improve the therapeutic efficacy of brain glioma in animals. *Journal of Controlled Release*. 2010;141:183-92.
60. Wei L, Guo XY, Yang T, Yu MZ, Chen DW, Wang JC. Brain tumor-targeted therapy by systemic delivery of siRNA with Transferrin receptor-mediated core-shell nanoparticles. *International Journal of Pharmaceutics*. 2016;510:394-405.
61. Holgado MA, Martin-Banderas L, Alvarez-Fuentes J, Fernandez-Arevalo M. Neuroprotective effect of cannabinoids nanoplateforms in neurodegenerative diseases. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2017;42:84-93.
62. Chen CT, Duan ZQ, Yuan Y, Li RX, Pang L, Liang JM, et al. Peptide-22 and Cyclic RGD Functionalized Liposomes for Glioma Targeting Drug Delivery Overcoming BBB and BBTB. *Acs Applied Materials & Interfaces*. 2017;9:5864-73.
63. Wei XL, Gao J, Zhan CY, Xie C, Chai ZL, Ran D, et al. Liposome-based glioma targeted drug delivery enabled by stable peptide ligands. *Journal of Controlled Release*. 2015;218:13-21.



Supporting information

Figure S1: Zeta potential profiles for blank LNCs (a: smaller-sized formulation and d: bigger-sized formulation), CBD-decorated LNCs (b: smaller-sized formulation and e: bigger-sized formulation) and CBD-encapsulated LNCs (c: smaller-sized formulation and f: bigger-sized formulation).

Table S1: CBD adsorption/encapsulation efficiencies (AE/EE) and drug content (DC) of the different LNCs discussed in the manuscript.

LNC formulation	AE/EE (%)	DC (%)
Smaller-sized CBD-adsorbed LNCs	96.99 ± 2.58	1.55 ± 0.07
Bigger-sized CBD-adsorbed LNCs	95.97 ± 4.72	2.17 ± 0.06
Smaller-sized CBD-encapsulated LNCs	96.75 ± 1.45	4.30 ± 0.07
Bigger-sized CBD-encapsulated LNCs	96.43 ± 3.25	7.66 ± 0.30

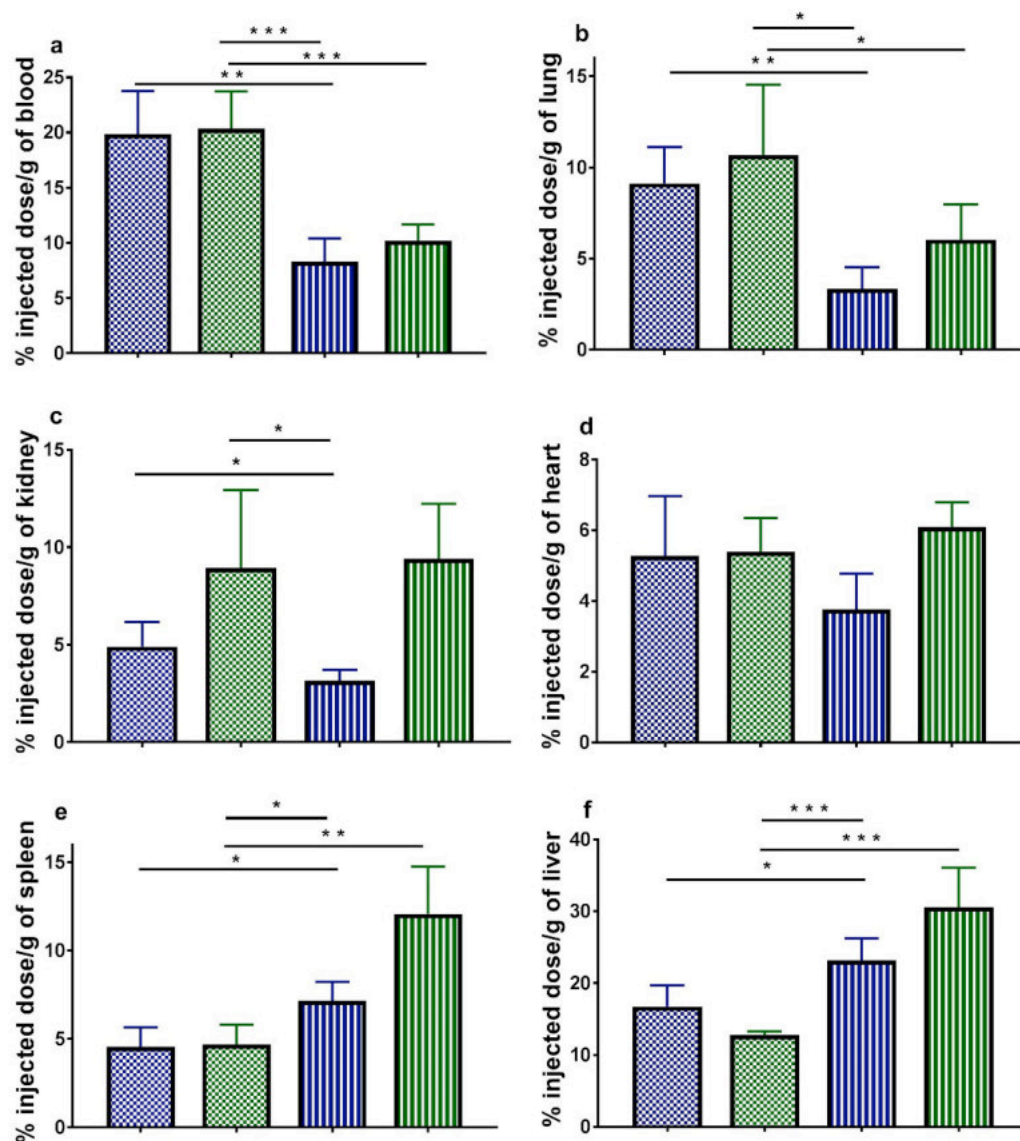


Figure S2: Quantitative analysis of the *in vivo* biodistribution of DiD-labeled LNCs in healthy mice expressed as percentage of the injected dose per gram of organ: (a) blood, (b) lungs, (c) kidneys, (d) heart, (e) spleen and (f) liver. The colours and fill patterns of the LNC formulations correspond to those of figure 2. *: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$, ***: $p < 0.001$.

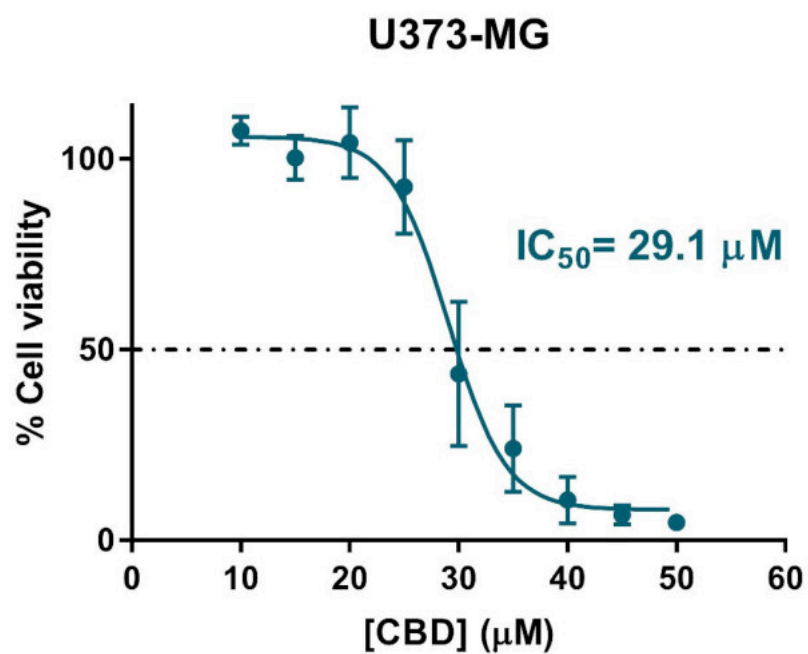


Figure S3: Antiproliferative effect of free CBD against the human glioblastoma U373MG cell line.



Mesa Redonda sobre Interacciones Fármaco-Nutrientes. RANF 14 de marzo de 2019

Francisco José Sánchez Muniz

Catedrático de Nutrición y Ciencias de los Alimentos. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid. Académico de Número de la Real Academia Nacional de Farmacia
e-mail: frasan@ucm.es

El pasado catorce de marzo tuvo lugar una sesión científica titulada “Interacciones Fármaco-Nutrientes” actuando como ponentes el Dr. D. José Manuel Martínez Sesmero y la Ilma. Sra. D^a Ana María Requejo Marcos.

El Presidente de la Real Academia Nacional de Farmacia, el Excmo. Sr. D. Antonio Doadrio Villarejo presentó a los dos ponentes haciendo un breve resumen de sus respectivos currículos. Destacó la calidad científica y docente de ambos ponentes y agradeció su aceptación a participar en la citada Mesa Redonda. En particular, sobre D. José Manuel Martínez Sesmero, indicó que es Doctor en Farmacia con sobresaliente *cum laude* por la Universidad Complutense de Madrid, cuya Tesis Doctoral fue galardonada con el Premio Antonio Doadrio de la Real Academia Nacional de Farmacia, que ha cursado diferentes Másteres en Estados avanzados de enfermedad, en métodos cuantitativos y analíticos para Medicina basada en la Evidencia. Además, ha recibido los cursos de Postgrado sobre Manejo Clínico, Dirección de Servicios de Salud; Hospital Pharmacoconomics. También ha realizado cursos, entre los que se puede destacar el de la Universidad de Harvard “Leadership Strategies for Evolving Health-Care Executive”. Ha colaborado como profesor asociado en la Universidad Alfonso X El Sabio, Universidad Complutense, etc. En la actualidad es Director de Investigación e Innovación de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria y Jefe del Servicio de Farmacia del Hospital Clínico San Carlos de Madrid.

Respecto a la Dra. Requejo, comentó que es Académica Correspondiente de la Real Academia Nacional de Farmacia, que fue Catedrática de Nutrición en la Facultad de Farmacia y Directora del Máster de Nutrición de la Universidad Complutense, que es autora de un elevado número de trabajos de investigación, libros y capítulos de libro sobre Alimentación, directora de numerosos Proyectos, Tesis Doctorales y Memorias de Fin de Máster en el campo de la Nutrición y la Dietética.

El Dr. Manuel Martínez Sesmero impartió sobre las interacciones de los nutrientes y alimentos que comprometen la acción terapéutica de fármacos antineoplásicos orales, mientras que la Ilma. D^a Ana María Requejo lo hizo sobre un aspecto peor conocido, pero no menos importante de la interacción fármaco-nutriente que puede alterar el estatus nutricional de los pacientes, afectando a su vez a la acción terapéutica de los medicamentos.

El autor de esta corta reseña, como moderador de la reunión, después de dar la bienvenida a ambos ponentes, indicó que la Mesa redonda se celebraba prácticamente en la misma fecha que se había hecho en el año 2018, y que se cumplía el compromiso de tratar sobre un tema de enorme importancia para la Real Academia Nacional de Farmacia, como se había señalado en fecha anterior. También se comentó el interés de los ponentes y presentador de publicar los contenidos de la misma. Los dos ponentes disertaron sobre un tema de gran transcendencia en lo que hoy conocemos como atención farmacéutica, de gran importancia para la nutrición clínica y para esta Academia “La interacción de los alimentos o de sus ingredientes con los medicamentos y sus principios activos” así como “La interacción de los medicamentos sobre el estatus nutricional de los pacientes” y se señaló que, desafortunadamente, generalizamos e incluso aconsejamos el hábito de tomar la medicación en las tres comidas principales, olvidando que existen muchos aspectos que modifican la idoneidad de este hecho al exacerbar o frenar la eficacia del tratamiento farmacológico, obteniéndose resultados inesperados o incluso adversos o graves.

Estas interacciones entre el alimento y el medicamento atañen a su farmacocinética y farmacodinamia, pero no debe olvidarse que puede también modificar la utilización normal de los nutrientes y por tanto el estatus nutricional del paciente. También se insistió que debe considerarse que existe un abanico tremendo de situaciones que hacen el estudio de estas interacciones muy complejo. Baste imaginar diferentes situaciones como polimedicación, distintos tipos de formulaciones galénicas para administración oral del mismo medicamento, diferentes hábitos alimentarios (horarios, ingestas de dietas hipocalóricas o superabundantes acompañadas o no de diversos tipos de bebidas alcohólicas o estimulantes), el ayuno prolongado, las pérdidas de nutrientes que se producen en el proceso de elaboración o cocinado de los alimentos, la cantidad

y tipo de fibra dietética con capacidad formadora de geles o de capacidad adsorptiva que pueden retrasar el vaciamiento gástrico y reducir la liberación y absorción de fármacos. También en esta presentación se citó como factores muy importantes a la desnutrición *per se* (malnutrición por ayuno, anorexia y bulimia), a la desnutrición asociada a ciertas enfermedades crónicas que condicionan la velocidad de liberación y cantidad de fármaco libre (pacientes trasplantados, VIH positivos, pacientes con antirretrovirales e inmunosupresores, etc.), a factores determinantes como la presencia de alteraciones renales, hepáticas, cardíacas, digestivas o la administración de fármacos en pacientes con síndrome de dependencia al alcohol o consumiendo drogas.

Se resaltó el papel multidisciplinar en el tratamiento farmacológico, pero también que el farmacéutico debe tener una actuación relevante, tanto a nivel de optimización de la dietoterapia como del tratamiento farmacológico. A través de la genética nutricional será preceptivo conocer que algunas personas, por su susceptibilidad genética tienen mayor probabilidad de sufrir una determinada interacción alimento-fármaco, ya que la actividad y características de proteínas, y enzimas y sus isoformas, que condicionan el metabolismo de los nutrientes y los fármacos, están determinadas genéticamente en cada individuo, influyendo en todo el proceso de liberación, absorción, distribución, metabolización y excreción del fármaco. Un claro ejemplo de este tipo de interacción lo constituyen los polimorfismos de las isoformas del citocromo P450 y donde la interacción entre algunos alimentos y fármacos son mucho más importantes en individuos metabolizadores rápidos que lentos, y esto adquiere especial importancia en pacientes que por su situación peculiar requieren alimentación artificial. El autor de esta introducción terminó su presentación insistiendo en su interés de seguir participando y colaborando con otros compañeros de esta Real Corporación en este tema de tanta relevancia e interés para la sociedad y en particular para los farmacéuticos y para la Real Academia Nacional de Farmacia.



Información académica

Antonio R. Martínez Fernández

Académico Secretario de la Real Academia Nacional de Farmacia

e-mail: secretaria@ranf.com

Durante el segundo trimestre del año 2019, hemos realizado un total de doce sesiones científicas: seis mesas redondas, tres conferencias, una toma de posesión de Académico Correspondiente, una tertulia académica y una presentación de libro.

Comenzamos el trimestre con la triste noticia del fallecimiento de nuestro Académico Secretario, Jesús J. Pintor Just, por lo que se suspendió y pospuso la Sesión Científica programada para el 4 de abril.

El 11 de abril celebramos la Tertulia Científica sobre *"Big data: impacto en la Sociedad"* coordinada por Antonio R. Martínez Fernández, actuando como ponente el académico Rafael Sentandreu Ramón. Un encuentro crítico y abierto sobre los posibles inconvenientes sociales derivados de este proceso.

Ese mismo día se celebró la Conferencia, en colaboración con la Fundación José Casares Gil de amigos de la RANF (FCG), titulada: *"Motores moleculares, su desarrollo y posibilidades de aplicación futura"* a cargo del Prof. David González Rodríguez, del Departamento de Química Orgánica en la Facultad de Ciencias de la Universidad Autónoma de Madrid.

El 24 de abril la Real Academia Nacional de Farmacia y la Fundación Ramón Areces, celebraron, en cumplimiento de su convenio, la Mesa Redonda sobre *"Innovación y desarrollo en la investigación biomédica. Los ensayos clínicos"*. El acto fue presentado por Antonio L. Doadrio Villarejo, Presidente de la Real Academia Nacional de Farmacia, junto con Don Raimundo Pérez-Hernández y Torra, Director de la Fundación Ramón Areces. Actuó como coordinador Honorio-Carlos Bando Casado, Académico Correspondiente. Participaron como ponentes los Dres. Juan Tamargo Menéndez, Académico RANF, D. José Antonio Sacristán, Director médico de Lilly y Miguel Ángel Calleja, Presidente de la Sociedad Española de Farmacia.

El 25 de abril tuvo lugar, en colaboración con la FCG, la conferencia de la Prof. Cristina Casals Carro, Catedrática de Bioquímica y Biología Molecular, de la UCM titulada: *"El sistema surfactante pulmonar: Desde los mecanismos moleculares a las aplicaciones terapéuticas"*. El grupo de investigación dirigido por la Dra. Casals ha estudiado el sistema surfactante pulmonar, en condiciones normales y patológicas, durante más de 30 años. Trabajan en su grupo sobre el papel de la inmunidad innata, reparación tisular, interacciones hospedador-patógeno y búsqueda de nuevas dianas para el tratamiento de trastornos derivados de la alteración de este componente del sistema respiratorio.

El 9 de mayo tuvo lugar la Mesa Redonda, en colaboración con la FCG, en la que intervinieron el académico César Nombela Cano, disertando sobre *"La microbiota humana: una nueva dimensión de nuestra individualidad genómica"*, seguido por la conferencia *"Microbioma: el último órgano del cuerpo humano"* del Dr. Alex Mira, de la Fundación para el Fomento de la Investigación Sanitaria y Biomédica de Valencia.

El 13 de mayo se celebraron en nuestros locales las "IV Jornadas sobre Inmunología RANF-Universidad San Pablo CEU". El tema de este fue *"Esclerosis Múltiple: una Enfermedad Autoinmune en el Sistema Nervioso Central"*. La presentación estuvo a cargo de la Dra. Beatriz de Pascual-Teresa Fernández, Decana de la Facultad de Farmacia de la Universidad CEU San Pablo y Académica Correspondiente de la Real Academia Nacional de Farmacia.

Intervino como ponente el Dr. Roberto Álvarez de la Fuente, Investigador Principal del grupo de Neurociencias del Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Clínico San Carlos (UCM) sobre: *"Esclerosis múltiple y biomarcadores ambientales"*, y la Dra. Luisa Villar Guimeráns, Facultativa, Jefa de Servicio de Inmunología en el Hospital Universitario Ramón y Cajal sobre: *"Papel de los biomarcadores inmunológicos en la esclerosis -múltiple"*.

El 16 de mayo se celebró, también en colaboración con la FCG, una concurrida Mesa Redonda sobre: *"Esclerosis lateral amiotrófica"*, coordinada por el académico José Carlos Menéndez Ramos. Participaron como ponentes, la Dra. Lucía Galán Dávila, coordinadora de Investigación de la red de Esclerosis Lateral Amiotrófica de la Comunidad de Madrid adscrita a la Unidad Neuromuscular del Hospital Clínico San Carlos, con el tema: *"La Esclerosis Lateral Amiotrófica, la visión del médico"*, actuando a continuación la segunda ponente Dra. Ana Martínez Gil, Profesor de investigación adscrita al Centro de Investigaciones Biológicas (CSIC) donde dirige el grupo de Medicina Translacional y Química Biológica, sobre:

“Estrategias en el descubrimiento de fármacos contra la Esclerosis Lateral Amiotrófica”.

El 23 de mayo la RANF y la FCG patrocinaron la sesión conjunta de las secciones 2ª y 6ª de la academia sobre: *“La odisea tecnológica del Homo sapiens”* desarrollada por el académico adscrito a las dos secciones mencionadas Rafael Sentandreu Ramón. La conferencia, en buena medida novedosa, fue seguida de un animado coloquio.

El 30 de mayo en virtud de un acuerdo suscrito, la empresa Gilead Sciences S.L.U. desarrolló una interesante sesión sobre: *“Terapias CAR T: La innovación disruptiva en oncohematología”*. Actuaron como ponentes los Dres. Jesús San Miguel, director de la sección de Medicina Clínica y Transicional de la Universidad de Navarra con el tema: *“Avances y nuevas perspectivas en el ámbito de la oncohematología”*, seguido por las intervenciones del Dr. Ramón García, Presidente electo de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia sobre: *“La terapia celular con células CAR, logros y retos”* y la Dra. Regina Quiroga, Directora de la unidad de terapia celular Kite Pharma. (Gilead), sobre: *“El futuro de la terapia celular: la visión de la industria farmacéutica”*. Se siguió la sesión con un vivo coloquio sobre aspectos médicos y económicos del tratamiento inmunológico del cáncer.

El 6 de junio, de nuevo bajo la actividad conjunta de la RANF y FCG el académico correspondiente Prof. Eduardo Costas Costas intervino y coordinó la Mesa Redonda titulada: *“¿Serán los fármacos una grave amenaza para el agua potable en un futuro próximo?”* A continuación, el Dr. Javier Ruiz Segura, Profesor de Investigación del CSIC (Instituto de Ciencias Marinas de Andalucía) y Consultor de la Unión Europea para programas internacionales de investigación acuática, relató pormenorizadamente el caso concreto del Guadalquivir. En el coloquio posterior se valoró los nuevos aspectos de esta contaminación ambiental emergente y sus repercusiones inmediatas como las antibiorresistencias y disrupciones hormonales.

El 13 de junio, la Real Academia Nacional de Farmacia tuvo el honor de celebrar la Toma de Posesión como Académico Correspondiente del Ilmo. Sr. D. Juan Antonio Gabaldón Estevan, Profesor de Investigación ICREA, adscrito al Grupo de Genómica Comparativa del Centro Nacional de Supercomputación de Barcelona (BSC-CNS), Instituto de Investigación Biomédica (IRB), quien disertó acerca de *“Una aproximación genómica y evolutiva a los microorganismos y sus aplicaciones en medicina”*. Fue presentado por el académico Antonio R. Martínez Fernández. La Biología está viviendo una nueva era promovida por el desarrollo de técnicas de secuenciación masiva y su consecuente acumulación exponencial de información genómica. La academia, a iniciativa de su sección 5ª, honra y adquiere con esta incorporación un valioso representante.

Además de la actividad académica programada por las secciones que acabamos de reseñar, se han celebrado otros actos, tales como los programados en virtud de convenio con COFARES.

Por su parte, el 27 de mayo tuvo lugar, dentro del Convenio Marco de Colaboración entre MERCK SHARP & DOHME DE ESPAÑA, S.A. (MSD) y la RANF, el Segundo Foro: *“La prescripción médica, más allá del debate”*, que promueve una prescripción médica segura y responsable, analizando, entre otros aspectos las garantías legales y deontológicas en el ejercicio de la función prescriptora.

La Fundación Gaspar Casal organizó los días 5 y 6 de junio la V Jornada de Gestión y Evaluación de Medicamentos, bajo el título *“Innovación de la Evaluación y Evaluación de la Innovación”*. El Sistema Nacional de Salud Español (SNSE) requiere mejorar en solvencia para que no peligre en sostenibilidad, retado ahora por el aumento de la esperanza de vida y el alto costo de nuevos tratamientos. Precisamos manejar herramientas para la priorización de tratamientos y procesos basados en la evidencia. Es preciso también la armonización deseable entre Evaluación (impacto y su aplicabilidad) y Regulación (recomendaciones políticas de adopción).

El 25 de junio tuvo lugar la Presentación del Libro *“Nuestro derecho a la Salud. La Sanidad Vivida”*, bajo el patrocinio de la Fundación ASISA y cuyo autor es el académico correspondiente de la RANF Honorio-Carlos Bando Casado.

En cuanto a los honores que han recibido nuestros Académicos, hay que destacar:

A nuestra académica María Vallet Regí le ha sido otorgado el Premio de la Sociedad Europea de Biomateriales (*George Winter Award*). Asimismo, se le ha concedido la Medalla de Innovación de las Federación de Sociedades Europeas de materiales (FEMS).

A nuestro académico Bartolomé Ribas Ozonas se le ha concedido el premio compartido "John Cardinal O'Connor Global Health Award" por su papel en la "Medical Mission Network", entregado por el Cardenal Oscar Rodríguez Madariaga, el 25 de abril, en Washington, misión en la que Bartolomé Ribas participa habitualmente en sus campañas en Yucatán (México).

Nuestro vicepresidente, Benito del Castillo García, ha sido nombrado Doctor Honoris Causa de la Universidad Mayor de San Andrés, La Paz, Bolivia.

Nuestro académico Bernabé Sanz Pérez fue nombrado por la Junta General de la Real Academia Nacional de Veterinaria, Académico de Honor. Tomó posesión en acto solemnísimos el 24 de junio con la presencia del Presidente de la Real Academia Nacional de Farmacia Antonio L. Doadrio. Enhorabuena.

Pedro Guillen García, Académico de Honor de la RANF, ha sido elegido Académico de Número de la RANME en la especialidad de Traumatología y Cirugía Ortopédica y ocupará el sillón nº 39, correspondiente a la mencionada especialidad

y vacante desde el fallecimiento del Prof. D. Hipólito Durán.

En cuanto a los convenios firmados por la RANF, se ha realizado, gracias a las gestiones del académico César Nombela Cano, un contrato de prestación de servicios de la RANF con la empresa GILEAD Sciences S.L

Tras gestiones realizadas por el presidente ante el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, han vuelto a reincorporarse en el patrocinio de un premio del concurso científico, dedicado a la “Farmacia comunitaria” por el importe original de 3000 €.

Gracias a la eficaz gestión del académico correspondiente Gregorio-Carlos Bando Casado, la RANF y la Fundación ASISA han firmado un convenio de colaboración que incluye la creación de una nueva cátedra académica: “ASISA-Enfermedades olvidadas” que programará dos sesiones académicas anuales y financia el premio ASISA del Concurso Científico, dotado con 3000 €.

En el capítulo de Obituarios, hemos de lamentar el fallecimiento, el pasado 2 de abril, de nuestro compañero el Secretario de la RANF, Excmo. Sr. D. Jesús J. Pintor Just, Medalla nº 36 y del también Académico de Número, Excmo. Sr. D. David Martín Hernández, Medalla nº 44, el 4 de abril.

A sus familiares enviamos en nombre de toda nuestra Corporación nuestro más profundo y sentido pésame.

Por último, hay que destacar que en la Junta General Extraordinaria celebrada el pasado 20 de junio, el Académico de Número Antonio R. Martínez Fernández fue elegido nuevo Secretario General de la RANF.

