



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES "CUAUTITLÁN"

**EVALUACION DE DIVERSAS FORMULACIONES DE
FARMACOS ANTIGRIPALES DE LIBRE VENTA
EN MEXICO**

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
P R E S E N T A :
TOMAS ERNESTO ARAGON SOTO



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E

INTRODUCCION.

CAPITULO I	Pag.
GENERALIDADES	1
1.1 Aspectos históricos del tratamiento de la gripe	6
1.2 La administración de alimentos y medicamentos..	11
CAPITULO II	
ANALISIS FARMACOLOGICO COMPARATIVO DE FORMULA- CIONES ANTIGRIPALES.....	23
II.1 Mecanismos farmacodinámicos.....	24
II.2 Análisis de las formulaciones de antigripales..	34
II.3 Los beneficios y limitaciones de las formas farmacéuticas orales de liberación controlada..	42
CAPITULO III	
LOS ANTIGRPALES INYECTABLES.....	46
III.1 Pruebas de irritación intradérmica.....	59
III.2 Antigripales comerciales probados.....	61
CONCLUSIONES.....	86
BILIOGRAFIA.....	90

INTRODUCCION

Los padecimientos de gripe, resfrío común e influenza - con frecuencia se presentan a confusión desde el punto de vista clínico porque, en términos generales, sus manifestaciones iniciales son muy semejantes a pesar de que cada uno de ellos está originado por un grupo distinto de virus.

La diferencia entre la influenza y las otras dos es que ésta es un trastorno bien definido provocado por un virus específico y su cuadro clínico presenta una iniciación brusca - con síntomas respiratorios, laringitis, estornudos, rinorrea, tos, malestar general y en el 75% de los casos se puede complicar con alguna infección bacteriana. Las otras dos son - enfermedades respiratorias que afectan a los individuos de - manera diferente según la etapa biológica de su desarrollo. En los lactantes el desajuste se debe principalmente a la angustia familiar que provocan, y a la ansiedad de la madre - que no atiende otras actividades. En los niños de edad pre - escolar, el perjuicio es notable ya que el ausentismo a la - escuela es masivo durante dos o tres temporadas al año.

En los adultos, el efecto social y económico es mayor, ya que cuando el afectado es un miembro económicamente activo de la familia, la baja de productividad tiene repercusión familiar, además de ser causa de ausentismo laboral, estos pa - decimientos desorganizan los mecanismos de trabajo debido a

que cuando los empleados acuden a pesar de estar enfermos su productividad es baja aumentando los riesgos de accidentes - además de contagio y esto suele suceder en dos o tres ocasiones al año.

El contagio del virus tiene lugar por infección por gotitas de saliva, al estornudar y por el arremolinamiento del polvo que contiene el virus.

Los agentes virales que con frecuencia se ven implicados en este tipo de enfermedades son: rinovirus, mixovirus, adenovirus, influenza, coronavirus.

El tratamiento que se recomienda actualmente en las enfermedades respiratorias es sintomático, a base de analgésicos antipiréticos, siendo la aspirina la más recomendada sobre todo en resfriado común; sin embargo para la influenza, en la clínica hospitalaria se llega a utilizar la codeína - que es analgésico narcótico, éste como tal controla los síntomas generales, calma los accesos de tos irritativa teniendo este fármaco control sanitario debido a su naturaleza. También se ha comprobado que el clorhidrato de amantadina - tiene una acción profiláctica plenamente comprobada contra influenza tipo A, por otra parte no conviene usar aspirina - porque la diaforesis profusa que provoca es muy molesta. En el mercado existen gran cantidad de productos en los que se mezclan no sólo sintomáticos de tipo analgésico y antipiréti

co, sino también antihistamínico y vitamina, generalmente vitamina C.

En algunos casos se administran fármacos con pretendida acción antiviral o bien antibióticos. Estos productos poco útiles, son la base de la automedicación, costumbre muy difundida para los padecimientos que nos ocupan - como es en la administración en los pasajes nasales de medicamentos por inhalación, gotas, rociadores y pulverizadores, cuyo uso indiscriminado puede provocar una patología indeseable de la mucosa nasal tal como parálisis de - los cilios y congestión crónica nasal. Esto es notorio - cuando las bacterias que normalmente habitan en la nariz y garganta sin causar problemas pueden multiplicarse e infectar secundariamente el pasaje respiratorio. También - puede ocurrir la infección de los senos paranasales y parte del oído causando dolor. También las bacterias pueden invadir los tubos bronquiales produciendo tos y otras a--fecciones.

Las gotas nasales tienen principios activos y vehículos que son particularmente peligrosos si se aplican a la membrana nasal, por ejemplo los aceites forman un manto - pesado estacionario provocando una interferencia en la acción ciliar normal. Estos vehículos son inadecuados debido a que los fármacos disueltos en ellos son incapaces de

penetrar al manto mucoso y alcanzar los sitios celulares afectados. Los aceites han probado ser una causa directa de neumonía lipóide.

Los principios activos cuando son administrados intranasalmente u oralmente, pueden causar reacciones laterales tales como: nerviosismo general, insomnio, temor, - palpitaciones cardíacas, sudoración, retención urinaria y erupciones en la piel.

El número de estos medicamentos antigripales que se pueden adquirir sin prescripción médica en nuestro país - es bastante grande, la mayor parte son formulados y empa- cados con otros componentes químicos con los que pretenden obtener una supuesta formulación efectiva y la presenta- ción de otros medicamentos novedosos. Muchos de estos - constituyentes adicionales no son tomados en cuenta por el médico y el farmacéutico pues se piensa generalmente que a mayor número de principios activos la acción farmacológica se potencializa. También un número considerable de aditi- vos componentes de vehículos y excipientes se han usado - por muchos años, que aún sus fabricantes pueden no recor- dar porque estos fueron incorporados en la formulación de dichos medicamentos.

Es difícil entender de que manera algunos de estos - medicamentos son más seguros que los medicamentos de pres

cripción. Tales como preparaciones en jarabes, tabletas e inyectables que contienen antihistamínicos, antipiréticos, antibióticos, antivirales, vasodilatadores, glucocorticoides, broncodilatadores, antiácidos, vitaminas, enzimas, mientras que otros medicamentos son vendidos estrictamente con prescripción médica a pesar del hecho de que existe poca evidencia que afecte al paciente.

La constante publicidad engañosa le da al público una gran confianza sobre los productos disponibles comercialmente. La publicidad de remedios para el resfrió alcanzó el grado de recomendar los antibióticos como agregados a los antihistamínicos orales y vasoconstrictores nasales para la prevención de infecciones del tracto respiratorio alto. En consecuencia pronto se llegó al extremo de recomendar un antibiótico fungicida para controlar cualquier infección de hongos que podría producirse como resultado de la terapia con otros antibióticos que no deberían haberse usado. (5, 13)

Los objetivos del trabajo que se presenta a continuación son:

a) La revisión del Diccionario de Especialidades Farmacéuticas (P.L.M.) de las ediciones 26, 27, 28 y 29 correspondientes a los años 1980 a 1984 sobre las formulaciones de medicamentos antigripales que existen en el mercado.

b).- Analizar desde el punto de vista farmacológico y terapéutico si su uso es el indicado en el tratamiento de la gripe.

c).- Demostrar que un gran porcentaje de los medicamentos "antigripales" que se expenden libremente en establecimientos farmacéuticos distan de ser eficaces y útiles contra este padecimiento y en algunos casos extremos son hasta perjudiciales, ya que la dosis de actividad terapéutica y asociaciones pueden dar lugar a interacciones medicamentosas, no siendo las indicadas tal y como se demuestra en la literatura especializada.

d).- Revisar las monografías de los principios activos, en los aspectos de la vía de administración, dosis, categoría terapéutica, solubilidad, forma farmacéutica y evaluar desde un punto de vista farmacológico las asociaciones de los monofármacos involucrados, toda vez que la mayoría de ellas están constituidas por un cierto número (hasta 7) de éstos que en ocasiones llevan incluidas asociaciones que no se justifican. (1,2,7,8,11,12,20,21,22)

CAPITULO I

GENERALIDADES

Las enfermedades respiratorias más frecuentes en el género humano son producidas por virus, las conocidas son más de cincuenta y el 60% de éstas se asocia con enfermedades respiratorias. Se conocen desde hace mucho tiempo por los daños que han causado, como la epidemia de influenza de 1580 y la pandemia que entre 1918 a 1919 mató a más de 20 millones de personas en el mundo entero.

La gripe y el catarro común e influenza son comunmente confundidas por las personas afectadas, pero hay que tener en cuenta la diferencia que existe entre estas enfermedades.

En efecto, el término gripe es considerado en su definición como una enfermedad infecciosa, altamente contagiosa y por lo tanto de carácter fuertemente epidémico, los síntomas generales son: malestar, cefalea, fiebre de 38 a 39°C acompañándose de una falta total de ánimo para cualquier tarea física o intelectual, sus complicaciones más frecuentes son la otitis, la sinusitis, los abscesos amigdalinos o faríngeos, las bronquitis y las neumonías.

El catarro común o los resfriados son padecimientos cuyos síntomas generales son relativamente poco intensos con manifestaciones locales del aparato respiratorio, al principio aparece ardor o cosquilleo en el epitelio nasal o nasofaríngeo, puede haber estornudos, obstrucción y secreción nasal -

acuosa así como lagrimeo básicamente, además de escalofrío, cefalea y lasitud pudiendo aparecer poca fiebre. En tres días se observa que la secreción cambia de mucoide a secreción purulenta, pudiendo surgir una sinusitis como complicación bacteriana.

En cuanto a la influenza es un trastorno de tipo bien definido, debido a un virus muy específico y su cuadro clínico es de iniciación brusca, con trastornos de tipo general como son: cefalea, mialgias y fiebre a más de 37.8 y 39.5°C síntomas respiratorios, laringitis, estornudos, rinorrea, tos, dolor y en el 75% de los casos aproximadamente, no hay que olvidar que cualquiera de ellos se puede complicar con infección bacteriana agregada, la cual al momento del diagnóstico diferencial es identificada como una enfermedad infecciosa.

Los agentes virales que con mayor frecuencia están implicados en las enfermedades respiratorias, son fundamentalmente los siguientes: virus influenza, adenovirus, parainfluenza, respiratorio sincitial, rinovirus, coronavirus, coxsackievirus y algunos otros que participan en procesos y cuya acción no ha sido claramente establecida.

Las características fundamentales de estos virus son: el rinovirus es el causante más frecuente del catarro común y rara vez produce enfermedad respiratoria grave. Su importancia radica en el ausentismo laboral que provoca. Estos-

virus penetran en el epitelio nasal y se diseminan de célula a célula produciendo inflamación, hiperemia y secreciones abundantes, tanto serosas como mucosas.

Cuando hay una complicación bacteriana secundaria las secreciones se hacen mucopurulentas y más adelante la mucosa se regenera dejando a los individuos resistentes durante varios meses. Los virus penetran por el tracto respiratorio y se excretan por nariz y boca, por lo general las vacunas son poco efectivas debido al gran número de cepas existentes de este virus.

Los adenovirus son causa frecuente de enfermedades respiratorias en niños y adultos jóvenes. Las lesiones se encuentran en tráquea, bronquios y parénquima pulmonar.

Por otro lado, se ha observado la presencia de células epiteliales con núcleos agrandados y agrupaciones intracelulares, pueden producir bronquiolitis necrosante y congestión, edema e infiltración de polimorfonucleares en el intersticio del parénquima pulmonar.

Después de los 6 meses de edad se puede adquirir inmunidad activa, la presencia de anticuerpos guarda relación con el estado inmune pero no confiere protección completa. Estos virus también producen faringitis no estreptocócica, enfermedad respiratoria febril aguda, neumonía atípica y bronquiolitis.

El control de estas enfermedades es difícil ya que, el virus se encuentra en faringe durante el período de incubación, e inmediatamente después de iniciada la enfermedad la transmisión se efectúa principalmente por el aerosol producido por el estornudo o al hablar, aunque requiere cierto contacto íntimo y prolongado. Con frecuencia, el tracto intestinal sirve de reservorio de virus en los niños.

Virus Parainfluenza.- Por lo que se refiere a los virus parainfluenza, son la principal causa de laringitis en niños y con menos frecuencia producen bronquitis, y bronconeumonía. En los adultos, la infección suele ser leve y se adquiere a través del tracto respiratorio, afecta las mucosas de nariz y garganta y puede invadir laringe, tráquea y bronquios. Si hay acumulación de moco, se produce obstrucción de la vía aérea lo que favorece la infección bacteriana.

El virus respiratorio sincitial produce un efecto citopatógeno que se manifiesta al cabo de una semana aproximadamente en los cultivos de células, y provoca una grave infección epidémica respiratoria en los niños que llegan a desarrollar bronquiolititis y neumonía. En los jóvenes y adultos, puede desencadenar el síndrome de catarro común el cual se transmite por secreciones nasales y saliva, multiplicándose inicialmente en el tracto respiratorio alto, donde puede permanecer o extenderse a bronquios y bronquiolos en los niños.

En ocasiones, provoca necrosis extensa e infiltración leucocitaria, edema y destrucción alveolar. (2, 10 y 20)

Los virus influenza causan epidemias periódicas que originan gran mortalidad en todo el mundo. Sus manifestaciones clínicas varían desde enfermedad respiratoria leve, laringitis, bronquiolitis, neumonía y, en algunos casos, neumonía fulminante. Es poco frecuente la viremia, pero puede haber diseminación linfática, inflamación del tracto respiratorio superior y llegarse a producir neumonía con necrosis del epitelio bronquiolar o alveolar. Los ataques repetidos de influenza en un mismo individuo se deben a la aparición de una nueva cepa, ya que la inmunidad a este virus es muy específica. Las epidemias se presentan en intervalos de 2 a 4 años para las cepas A y de 4 a 5 años para las B.

Descripción de las cepas A y B.- Los virus A de la influenza son generalmente de forma esférica aunque se han observado formas alargadas y filamentosas, las partículas tienen un tamaño entre 80 y 120 nm. están formadas por una nucleoproteína que es de forma helicoidal y se halla apretada dentro de la envoltura de la lipoproteína. La nucleoproteína se designa también como antígeno soluble. Sobre la superficie de la partícula vírica están los espigones que se proyectan radialmente, los que pueden eliminarse mediante tratamiento por éter.

Características de la Influenza B.- El virus B es similar al virus A en cuanto a propiedades generales, no está tan difundido ni la enfermedad que produce es tan grave, por otra parte ambos virus solamente pueden diferenciarse desde el punto de vista inmunológico, el virus de la influenza B ha sido incorporado a muchas recientes vacunas contra la gripe. Las epidemias son más frecuentes en el invierno y se calcula que se necesitan unos diez años para que se presente una mutación radical en este virus; consecuentemente, después de este tiempo las epidemias adquirirán mayor gravedad. En estos virus se ve involucrado el clima ya que en ocasiones produce cambios bruscos de temperatura, descargas pluviales y ondas frías y esto favorece las enfermedades respiratorias. (9, 22, 23)

I.1 ASPECTOS HISTORICOS DEL TRATAMIENTO DE LA GRIPE.

Aunque la terapia inhalatoria es considerada como una subespecialidad moderna dentro de la práctica de la medicina, las formas tradicionales de la inhalación y los remedios consistían generalmente, en humos fuertes o vaporizaciones aromáticas derivados de plantas naturales o la combustión de materiales orgánicos y, en otros tiempos se usaron inciensos fragantes en las enfermedades respiratorias como vinagre, eucalipto etc. Muchos de los medicamentos derivados de fuentes naturales usados en el tratamiento de la gripe tienen una

larga historia en la medicina antigua y popular y algunos de ellos tienen uso terapéutico actualmente pero no son eficaces. Las inhalaciones de vapor fueron reconocidas para el tratamiento de desórdenes pulmonares y de laringe. La adición de varios aceites aromáticos tales como el eucalipto debe remontarse a tiempos similares y gradualmente sobre el curso de los años, algunas de estas panaceas tradicionales evolucionaron en remedios populares tales como Vick Vaporub. Ejemplo: la tintura de benzoina y bálsamos aromáticos como el aceite de alcanfor, eucalipto, bálsamos resinosos expectorantes, canela, grindelia, lobelia y mentol, tienen años de usarse por pacientes en sus hogares y hospitales en forma de vapores para el tratamiento de estos padecimientos y están satisfechos gracias al efecto terapéutico de ellos.

Muchos de los remedios antiguos usados en el tratamiento de enfermedades del tracto respiratorio han estado durante años fuera de servicio. Sin embargo es notable el número de fármacos de la medicina antigua que siguen en uso en México tanto como en otros países (tabla 1)

Antiguamente no se tenía la concepción de lo que era un virus o una bacteria, y es posible que la inhalación de vapores y gases debieran haber provisto algún efecto antibacteriano. El médico de hoy puede hacer un comentario histórico del hombre de la medicina antigua sobre la ignorancia que lo

hacia valerse de medios de eficacia no comprobada.

No es posible afirmar que en tiempos históricos se estableció la forma de tratamiento respiratorio pero es evidente, que un número de nuestros tratamientos modernos han sido usados por cientos de años.

Hace 100 años, la vida útil de un medicamento en la práctica médica podía medirse en décadas. En los últimos años - han proliferado nuevos medicamentos con tal rapidez que la vida útil de un agente incluido actualmente en la lista de lo más extensamente prescritos puede establecerse en años o a lo más en décadas. (tabla 2). (5,13)

TABLA 1

CLASIFICACION QUIMICA DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS DE LOS FARMACOS UTILIZADOS COMO ANTIGRIPALES

CLASIFICACION QUIMICA	DESCRIPCION QUIMICA	EJEMPLOS
a).- Alcaloides	Compuesto cristalino o aceitoso que contienen nitrógeno de características básicas o nitrógenados.	Atropina, ipecacuana, lobelia, nicotina, xantinas.
b).- Bálsamos	El exudado resinoso de las plantas en forma de compuestos amorfos y complejos que se mezclan con sustancias aromáticas.	benzoína, bálsamo de tolu.
c).- Glucósidos	Compuestos orgánicos hidroxilados que liberan azúcares por hidrólisis.	Digital, mostaza, .
d).- Oleorresinas	Resinas mezcladas con aceites volátiles.	Pimienta y pinol blanco.
e).- Aceites volátiles	Aceites esenciales.	Anís, creosota, pino, eucalipto

TABLA 2

MEDICAMENTOS ANTIGRIPALES INTRODUCIDOS EN ESTE SIGLO

PERIODOS	MEDICAMENTOS SIMPATICOMIMETICOS	MEDICAMENTOS ESTIMU- LANTES DEL SISTEMA NERVIOSO	MEDICAMENTOS ANTIASMATICOS	MEDICAMENTOS MUCOLITICOS
1900-1909	Epinefrina	Teofilina		
1910-1919		Aminofilina oral		
1920-1929	Efedrina			
1930-1939	Etilenorepinefrina	Aminofilina (I. V.)		
1940-1949	Isoproterenol Metoxy fenamina		Cortisona Hidrocortisona	
1950-1959	Isoetarina Protokylol	Difilina		
1955-1959		Oxitrifilina	Derivados Glu- cocorticoides	
1960-1964	Metaproterenol Soterenol		Derivados Gluco- corticoides	Acetilcisteina
1965-1969	Fenolterol Terbuta- lina.		Cromolín	Mesna
1970-1974	Riniterol		Beclometasona Betametasona	Bromhexina
1975-1980	Carbuterol			

Uno de los resultados del vertiginoso crecimiento de medicamentos "antigripales" es el hecho de que la mayoría de los medicamentos son descubiertos y caracterizados por la industria farmacéutica en vez de los laboratorios académicos. Más de 80% de los agentes nuevos se originan en el ambiente industrial, cambio notable desde hace 30 años cuando la industria jugaba un papel menor. Una razón para ésta tendencia es que la investigación farmacológica contemporánea a menudo requiere una afluencia mayor de recursos multidisciplinarios en biología, química, farmacología, toxicología y estudios clínicos experimentales más de lo que cualquier laboratorio o departamento académico modesto podría contemplar razonablemente.

Los estudios clínicos experimentales de nuevos agentes se realizan en centros académicos y grandes centros hospitalarios.

I.2 LA ADMINISTRACION DE ALIMENTOS Y MEDICAMENTOS

Esta administración (F.D.A.) es el cuerpo directivo que supervisa el proceso de valoración de medicamentos en E.U.A. y otorga su aprobación para que nuevos productos medicamentosos salgan a la venta.

La autoridad de la F.D.A. para regular el mercado de medicamentos deriva de las siguientes leyes. (tabla 3).

Con respecto a la enmienda de (1912) al acta de alimentos y medicamentos puros que se presenta en la tabla 3 se puede decir que el paciente se ve influenciado por la propaganda de ésta categoría de medicamentos no prescritos o que se exponen sin receta provocando la automedicación. Estos 110 productos analizados contienen en común cerca de 50 ingredientes activos en diversas formas farmacéuticas y combinaciones.

Por lo tanto es evidente que muchos no son más que productos similares anunciados al público en formas que sugieren que hay diferencias significativas entre ellos. Sin embargo los principios de selección de productos medicamentosos no permiten a los farmacéuticos sustituir un agente terapéutico por otros: Por ej. surtir Gadital yódico por Gadital enzimático sin permiso de la persona que prescribe, aún cuando los medicamentos puedan considerarse farmacodinámicamente equivalentes. Por otro lado no deberá suponerse que todos los productos medicamentosos con genéricos similares son tan satisfactorios como los de nombre comercial. La biodisponibilidad y absorción efectiva de un producto medicamentoso varía entre fabricantes y a veces entre lotes diferentes de un compuesto -- producido por un mismo fabricante, La automedicación con los productos para enfermedades respiratorias pueden provocar complicaciones y en algunos casos ponen en peligro la vida, es probable que las ventajas de un producto comercial con respec

to a la sustitución por otro de denominación generica similar no sea superada por la urgencia clínica, de modo que la automedicación debe evitarse y tomarse medidas más estrictas sobre los establecimientos o farmacias que proporcionan al publico este tipo de propaganda. (5, 13)

TABLA 3

LEY	PROPOSITO Y EFECTO
Enmienda (1912) al acta de alimentos y medicamentos puros.	Prohibió las afirmaciones de la propaganda cuando eran falsas y fraudulentas (las cuales producían el efecto de legalizar afirmaciones falsas, ya que intentaban defraudar con lo que estaba aún por probar)
Acta de alimentos, medicamentos y cosméticos de 1938.	Exigia que los medicamentos fueran seguros así como puros (pero no requerían prueba de eficacia).
Acta de Durham Humphrey de 1952	Inviestió a la F.D.A. con el poder para determinar cuáles productos podrían venderse sin prescripción.
Enmienda de Kefauver - Harris (1962) al acta de Alimentos, medicamentos y cosméticos.	Presentación de prueba de eficacia así como seguridad para medicamentos nuevos y para aquellos puestas a la venta desde 1938, estableció guías para el reporte de la información acerca de reacciones adversas, pruebas clínicas y propaganda de medicamentos nuevos.

Si la investigación de un medicamento a través de pruebas adecuadamente controladas no ha demostrado ser seguro y eficaz para un uso específico, no puede autorizarse su venta.

Por supuesto sería imposible, excepto en contados pasos, probar que un medicamento es absolutamente seguro, es decir libre de todo riesgo. Sin embargo es posible identificar los riesgos asociados con el uso del agente y colocar determinados límites estadísticos acerca de la frecuencia máxima de aparición de tales riesgos en la población bajo estudio. No obstante, es posible alcanzar una definición operativa y pragmática de la seguridad, basándose en la naturaleza y frecuencia de los efectos nocivos asociados al medicamento, cuando se les compara con el riesgo de no tratar la enfermedad.

Para que salga un nuevo medicamento al mercado requiere una minuciosa investigación. Una vez que el medicamento se juzga listo para ser estudiado en los seres humanos, se registra en la F.D.A. un documento en que se solicita permiso para investigar el agente.

Este documento incluye:

- 1.- Información acerca de la estructura y origen del medicamento.
- 2.- Información acerca de su manufactura.
- 3.- Todos los datos de los estudios en animales.
- 4.- Planes clínicos y protocolos.

5.- Nombres y credenciales a los médicos que conducirán los estudios.

En México la autoridad sanitaria que regula el registro de medicamentos es la Secretaría de Salud a través de los requisitos que marca La Ley General de Salud y los reglamentos internos correspondientes.

El tratamiento actual de la gripe no complicada es tratada sintomáticamente (curas diaforéticas, salicilatos, antitusivos y cuando los síntomas persisten se administran medicamentos que contienen una variedad de polifármacos que son los siguientes:

ANALGESICOS.- La aspirina es la apropiada para la mayoría de los pacientes pero el acetaminofén es una alternativa efectiva y generalmente más segura. No hay suficiente razón para preferir otros analgésicos tales como la salicilamida ya que no hay una base racional para usar más de un tipo de analgésico en un producto terminado.

ANTIISTAMINICOS.- Son frecuentemente usados en un resfrío común. Son pocas las evidencias comprobadas para usar éstos en la práctica médica antigripal ya que puede producir un efecto secante de la mucosa nasal lo que aumenta la molestia. Actualmente no hay estudios completos de los efectos de los antihistamínicos en las secreciones nasales y en la limpieza de la mucosidad.

La mayoría de los estudios que surgieron son de poco beneficio en este malestar tan común, aunque proporcionan un alivio sintomático inicial. Hay evidencia de que algunos antihistamínicos incluyendo la clorfeniramina y la tripeleamina tienen efectos como son: una ligera somnolencia, inquietud, boca seca, vertigo, visión borrosa, incoordinación, embotamiento mental, disminución de los reflejos, también ocurre taquicardia, náusea, anorexia, nerviosismo, oliguria, sudoración disuria y rara vez dermatitis.

Cuando se administra por vía periteneal hay sensación de ardor en el sitio de la inyección, sensación que persiste por varios minutos, y sus efectos son parecidos a los de la cocaína en terminaciones nerviosas y por ello refuerzan el efecto de la norepinefrina, esto puede ser considerado como evidencia de una base racional en el sentido de que los antihistamínicos actúan sinérgicamente como descongestionantes simpaticomiméticos de la mucosa.

TERAPIA CON FARMACOS SIMPATICOMIMETICOS.- Las soluciones de vasoconstrictores simpaticomiméticos se han aplicado localmente a la mucosa para proporcionar un alivio inmediato por su efecto sobre las membranas nasales inflamadas que acompañan al resfrío común, sin embargo tal tratamiento viola los principios de la inflamación aguda, la resistencia local baja y remueve la hiperemia protectora de los tejidos

nasales.

El uso de vasoconstrictores simpaticomiméticos locales en tales preparaciones proporciona una mejoría muy temporal y en la mayoría de los casos, lleva al uso continuo de estos agentes a lo que se conoce como "Congestión de rebote", o "rinitis vasomotora medicamentosa". Estos compuestos se incluyen en un uso extendido e indiscriminado de ciertas marcas de gotas nasales nocivas y nebulizadores. Estos medicamentos producen habituación o dependencia psicológica. Como el efecto vasoconstrictor pasa rápidamente con el uso repetido, la obstrucción nasal llega a ser completa y el paciente llega a estar desesperado. Los reflejos nasales llegan a paralizarse y se presenta la parálisis nasal. La mucosa nasal se vuelve fibrosa, y los cilios se desechan y ocurre una obstrucción vascular intensa.

Estos medicamentos simpaticomiméticos, administrados intranasalmente (o aún oralmente), pueden causar reacciones laterales tales como nerviosismo general, insomnio, temor, palpitaciones cardíacas, sudoración, retención o frecuencia urinaria, erupciones de la piel. Afortunadamente, la suspensión de estos medicamentos permiten que cesen estos efectos indeseables.

ACIDO ASCORBICO.- Su uso ha sido muy controvertido y los pacientes le tienen confianza porque previene el res-

frio, en su tratamiento fortalece al organismo por su probable mecanismo de acción.

MECANISMO DE ACCION.- La facilidad con que el ácido - ascórbico sufre los procesos de oxidación y reducción ha - llevado a la suposición de que la vitamina C desempeña un papel en la respiración celular pero no existen datos expe rimentales que lo demuestren.

Lo que se conoce es la importancia del ácido ascórbico en el mantenimiento integral de la sustancia intercelular de los tejidos mesenquimáticos.

En el escorbuto existe la imposibilidad que los tejidos de sostén puedan producir y mantener la sustancia inter celular, a saber, el colágeno del tejido conectivo, la matriz ósea, la dentina y el cemento intercelular de endotelios vasculares: las células del tejido conectivo continúan produciendo una sustancia intercelular líquida y no se forman fibrillas. Todas las alteraciones escorbóticas se expli can por estos trastornos, incluyendo las hemorragias y la - mala curación de las heridas.

La administración de ácido ascórbico suprime rápida mente estas alteraciones. La dosis que se cree que son de valor, es superior a las necesidades dietéticas normales y la evidencia que sostiene esta dosis no es convincente.

El paciente puede pensar que el medicamento ha tenido

un efecto en el resfrío común ya que la vitamina C ha comprobado tener propiedades antihistamínicas y mucolíticas, esperando que la vitamina C tenga efecto sobre la mucosa nasal.

Es sorprendentemente difícil que uno no pueda encontrar una explicación farmacológica aceptable para el papel que la vitamina C juega en esta enfermedad, debiéndose encontrar fundamentos más claros.

ANTIBIOTICOS.- La infinidad de estas combinaciones son absurdas y, en ocasiones están formalmente contraindicadas porque estos fármacos, en primera instancia nunca deben usarse ante la sospecha de un padecimiento de tipo viral respiratorio puesto que no tiene ningún efecto; su prescripción debe reservarse para tratar complicaciones bacterianas.

ANTIVIRALES.- Como los virus se multiplican dentro de las células ha sido difícil encontrar estos medicamentos ya que son tóxicos para ellas mismas. Otro factor que complica la investigación depende de las diferencias metabólicas entre las células de diferentes especies animales y entre las de diferentes órganos de la misma especie. La acción antiviral de los principios agentes terapéuticos conocidos se ejerce en los ciclos de la reproducción: la amantadina interviene en el proceso de penetración; los benzimidazoles y la guanidina, en la síntesis o liberación de la ARN polimerasa; los inhibidores nucleósidos, en la síntesis del ADN viral y

la rinfampicina en el ensamble viral.

GLUCOCORTICOIDES.- Las terapias esteroides sistémicas y tópicas pueden ser de valor en el tratamiento clínico de las rinitis tópicas de varios tipos: rinitis aguda, rinitis alérgica, vasomotora, medicamentosa, endocrina y sinusitis.

Por muchos años el fosfato de dexametasona sódica ha sido comercializada como spray nasal y puede ser auxiliar en el 75% de los casos quienes obtienen únicamente un alivio parcial. En el caso de existir infección secundaria bacteriana, el uso de esteroides puede favorecer la aparición de lupus eritematoso, ejemplo, afrinex es forma farmacéutica solución nasal esta totalmente contraindicada. (15)

EXPECTORANTES.- Los compuestos expectorantes pueden actuar indirecta o directamente para aumentar la producción del fluido del tracto respiratorio.

Los agentes eméticos aumentan las secreciones por la irritación gástrica para iniciar la estimulación de las glándulas secretoras bronquiales. Cuando se dan dosis subeméticas estas sustancias pueden estimular suavemente a los receptores del estómago para producir este aumento en las secreciones del tracto respiratorio sin provocar vómito.

El cloruro de amonio en 300 - 500 mg. actúa por este mecanismo.

JARABE DE IPECACUANA.- Es otro compuesto emético que en

dosís 0.5 - 1 ml. se ha demostrado que aumenta la producción del fluido respiratorio.

EL GUAYACOLATOSULFONATO DE POTASIO.- Se introdujo en la teoría de que podría convertirse en el organismo en un expectorante activo. Aunque no se encuentra evidencia clínica pública de que en efecto este cambio ocurra, éste se sigue - - agregando a preparaciones antitusígenas.

El inconveniente de estos tratamientos y otros, que son fácilmente adquiribles y muy frecuentemente recetados reside en que muchas veces no han sido bien estudiadas las interacciones farmacológicas de sus componentes, y que las combinaciones comprenden medicamentos cuya asociación reducen, anulan, e invierten el efecto deseado. (3,4,5,6,10,11,13,15,18, 23,24 26)

CAPITULO II

ANALISIS FARMACOLOGICO COMPARATIVO DE FORMULACIONES ANTI-GRIPALES.- Los medicamentos antigripales cuyas formas farmacéu-ticas de cápsulas, comprimidos, grageas, gotas nasales, jara-bes, pomadas, soluciones y suspensiones inyectables que se ex-penden sin receta deben evitarse o emplearse con precaución, -ya que pueden exarcerbar padecimientos previos o interactuar con medicamentos prescritos. Uno de los factores que puede al-terar la respuesta a los medicamentos es la administración con-currente de otros agentes. Existen varios mecanismos para es-tas interacciones pero la mayoría se clasifican como farmacoci-néticos: ya que la absorción gastrointestinal de medicamentos puede ser afectada por el uso concurrente de otros agentes cu-yas características pueden ser:

a).- Tener una gran superficie a través de la cual el me-dicamento pueda ser absorbido.

b).- Unirse o formar quelatos.

c).- Alterar la motilidad gastrointestinal.

Los mecanismos por los cuales las interacciones medicamen-tosas alteran la distribución de un agente incluyen:

a).- Competencia por el sitio de unión a las proteñas -plasmáticas.

b).- Desplazamiento de los sitios tisulares de fijación.

Aunque la competencia para unirse a las proteínas plasmáticas puede incrementar la concentración libre (y por lo tanto el efecto) del medicamento desplazado en el plasma, ese incremento tiende a ser temporal debido a un aumento compensatorio en la eliminación del agente.

El metabolismo de los medicamentos puede ser estimulado o inhibido por la terapéutica concurrente, y la excreción renal del medicamento activo también puede ser afectada por ésta.

II-1 MECANISMOS FARMACODINAMICOS.

Cuando se administran en forma simultánea medicamentos - con efectos farmacológicos semejantes, por lo general se observa una respuesta aditiva o sinérgica. Los dos medicamentos - pueden actuar o no sobre el mismo receptor para producir tales efectos. Por el contrario, los medicamentos con efectos farmacológicos opuestos pueden reducir la respuesta a uno o a ambos. Las interacciones farmacodinámicas de los medicamentos son relativamente comunes en la práctica clínica, pero los efectos - adversos pueden reducirse si estas interacciones son anticipadas y se toman las medidas preventivas adecuadas. Por otro lado el uso combinado de dos o más agentes, cada uno de los cuales tiene sus propios efectos tóxicos sobre un órgano dado pudiendo aumentar grandemente la probabilidad de lesión orgánica. Por ejemplo, la administración de dos agentes analgésicos pueden producir agranulocitosis aún cuando la dosis de cada uno -

por separado sea insuficiente para producir efectos tóxicos. Además algunos agentes pueden amplificar o potenciar la toxicidad orgánica de otro medicamento aunque éste no tenga efectos tóxicos intrínsecos sobre ese órgano.

En comunicación oral con el profesor de asignatura "A" del área de Farmacología de la facultad de Medicina de la U.N.A.M. Dr. Francisco Gutiérrez Coroy respecto a una formulación efectiva conforme a los avances farmacoterapéuticos sobre un medicamento antigripal, éste debe de estar constituido por:

- a).- Un analgésico- antipirético, ejemplo:
ácido acetyl salicílico, acetaminofén.
- b).- Un antihistamínico como el, maleato de clorfeniramina.
- c).- Un vasoconstrictor de las mucosas como la fenilefrina, efedrina, o neosinefrina, a dosis o concentraciones que no produzcan efectos adversos severos a nivel del aparato cardiovascular y puede incluirse la presencia de cafeína con el propósito de antagonizar los efectos sedantes sobre el Sistema Nervioso Central del antihistamínico agregado. Como aditivos vehículo o excipiente de acuerdo a la presentación o forma farmacéutica.

Para el presente trabajo se llevó a cabo una revisión de las formulaciones de antigripales de diversas presentaciones - las cuales se pueden adquirir o ser recetadas directamente por

el dependiente de cualquier farmacia en el país, ya sea solos (monofármacos) o en combinación de uno o más principios activos. Se encontraron hasta 125 medicamentos antigripales elaborados por diferentes laboratorios con la misma finalidad te
rapéutica.

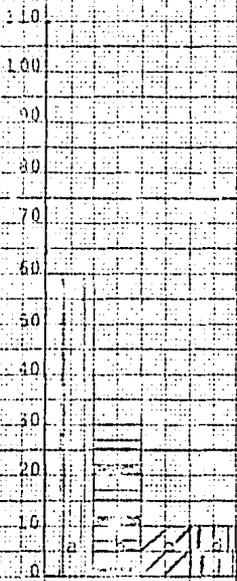
De acuerdo a esto se realizó un análisis de cada formula
ción, agrupándolas por número de principios activos presentes, así como por finalidad terapéutica de éstos, para evaluar des
de el punto de vista farmacológico la justificación de su in
clusión y asociación en dichas formulaciones.

A continuación se presenta una lista bajo el nombre comer
cial, número de registro otorgado por la Secretaría de Salud-
y la forma farmaceú
tica que corresponde. (12)

Gráfico No. 1

La siguiente gráfica muestra los porcentajes de las diversas formas farmacéuticas de uso común, encontradas en el total de los medicamentos revisados.

Total de medicamentos estudiados



Vía de administración

- a. -Vía de administración oral 60%
- b. -Vía de administración intramuscular 30%
- c. -Vía de administración rectal 10%
- d. -Vía de administración tópica 10%

Forma Farmacéutica: Cápsulas

Nombre Comercial	No. Reg. SSA.	No. de Form. Tipo
1.- Afrinex Cronosules	64778	1
2.- Antiflu-dex	77471	2
3.- Bactrisol	86187	1
4.- Bioflamin "s"	65522	1
5.- Coricidin F	55454	1
6.- Coricidin	48284	1
7.- Contac X	62458	1
8.- Cheracol	74591	1
9.- Descrip	74375	1
10.- Dimacol	74993	1,2
11.- Flavit-AV	81460	1
12.- Flumil	81432	4
13.- Gadital Enzimatico	71637	1,2
14.- Kasdine	84895	1
15.- Numonyl-C	70640	3
16.- Ornatrol Spansule	57054	1
17.- Ornex	74650	1
18.- Oxigricol	86178	3
19.- Rinocidina	76478	1
20.- Rhinoterad	87043	2
21.- Selibral	77260	4
22.- Tetrabal Hosbón	70332	1,2
23.- Viramed	88342	1

Forma Farmacéutica: Comprimidos

Nombre Comercial	No. Reg. SSA.	No. de Form. Tipo
24.- Estrifen	55046	1
25.- Fenidol	55015	2
26.- Friocillin	59618	1,2
27.- L.M.6	61196	2
28.- Viruflu	86860	1

Forma Farmacéutica: Grageas

Nombre Comercial	No. Reg. SSA.	No. de Form. Tipo
29.- Amitralil	77757	1
30.- Apracur	50469	1
31.- Contravi G	77417	2
32.- Genfrio	71639	1
33.- Index 400	63083	2
34.- Koltón	66620	1
35.- Tryo-fen	75641	4

Forma Farmacéutica: Gotas Nasaes

Nombre comercial	No. Reg. SSA.	No. de Form. Tipo
36.- Afrin	63955	4
37.- Orlalub	44768	1
38.- Neorinosan	23823	5
39.- Rinidol	56991	2
40.- Sin rebot	76235	4

Forma Farmacéutica: Jarabes

Nombre Comercial	No.Reg. SSA.	No. de Form. Tipo
41.- Asafén	56982	2
42.- Broncoserum	2098	1
43.- Broncovital	21857	2
44.- Brontonyl	63837	1
45.- Coricidin Expectorante	51015	1
46.- Dextap pediátrico	71590	1
47.- Dimacol pediátrico	75286	2
48.- Fantosyl-H	74575	1
49.- Flavit	45406	1
50.- Fluviatol	69883	1
51.- Koltón	66165	2
52.- Ornatrol	72831	2
53.- Rhinoterad	83243	1
54.- Sinvirol	86883	1
55.- Toa Compuesto	87680	3

Forma Farmacéutica: Tabletas

Nombre comercial	No. Reg. SSA.	No. de Form. Tipo
56.- Asafén	50318	1
57.- BamyI	81920	2
58.- Bremagán	58268	1
59.- Calgayan C	77055	4

60.- Fenichem	74946	2,8
61.- Fentox	83776	1,2
62.- Frin		8
63.- Fluviatol	59776	1
64.- Prinisol C	62983	2
65.- Resfin	88435	2,6
66.- Sinutab	54323	2

Forma Farmacéutica: Supositorios

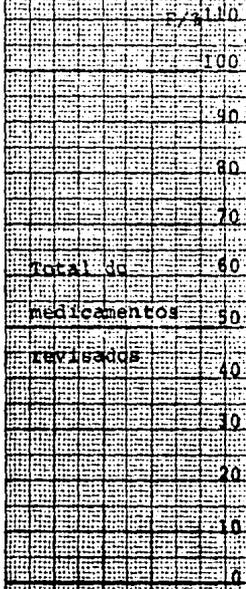
Nombre Comercial	No. Reg. SSA.	No. de Form. Tipo
67.- Amitralil	86838	2
68.- Amirina	66501	2
69.- Eucaliptine	70548	1,7
70.- Resfrin	88134	6,7
71.- Viruflu	87547	6,7
72.- Bremagán	59244	1,2

Forma Farmacéutica: Pomadas

Nombre Comercial	No. Reg. SSA.	No. de Form. Tipo
73.- Neosinefrina	44771	1
74.- Orlalub		2
75.- Rinisanapiol	51894	1

Gráfica No. 2

La siguiente gráfica muestra la Categoría Farmacológica de los principios activos más utilizados y su frecuencia de uso en estas formulaciones.



Principios activos

- a) -Analgésico
- b) -Antihistamínico
- c) -Simpatomimético
- d) -Antiviral
- e) -Expectorantes
- f) -Vitamina C
- g) -Antibiótico
- h) -Estimulante del S.N.C.
- i) -Anticúlgicos
- j) -Antiséptico
- k) -Anestésico local
- l) -Antibacterianos
- m) -Anticolinérgicos
- n) -Enzimas

Forma Farmacéutica: Soluciones y Suspensiones Inyectables

Nombre Comercial	No. Reg. SSA.	No. de Form. Tipo
76.- Alivin Plus	54045	4
77.- Amitralil	86838	2
78.- Anaryl infantil	81341	4
79.- Brefar	80593	5
80.- Bremagán	63673	2
81.- Britercina	81214	4
82.- Broncoserum	1475	5
83.- Calgayan C 850	29895	1
84.- Duplacil	53169	4
85.- Ergantet	67058	3
86.- Eucaliptine	70548	5
87.- Fangripal	38059	5
88.- Farbitol	88457	2
89.- Gadital Enzimático	71637	4
90.- Genservet	62492	1
91.- Indextrom	61351	2
92.- Mapir	61257	1
93.- Neumoquín	23116	6
94.- Oxigricol	75808	4
95.- Oxiplas	82136	1,4
96.- Pacemol	76411	4
97.- Penalgín plus	79958	4

98.- Senociclín Balsámico	70624	4
99.- Sol. MYN Guayacolada	38811	1
100.- Tetrabal Hoshón	75840	4
101.- Viresan	88342	2

II.2 ANALISIS DE LAS FORMULACIONES ANTIGRIPALES.

A continuación se presentan los tipos de formulaciones encontradas en las diferentes formas farmacéuticas revisadas las cuales contienen combinaciones hasta de seis principios activos. Ejemplos: (3,4,5,14,16,18,19,23)

Ejemplo de formulación tipo 1. (conteniendo 6 principios activos)

Clorotrimetón	4 mg	(Antihistamínico)
Salicilamida	190 mg	(Analgésico)
Fenacetina	130 mg	(Analgésico)
Cafeína	30 mg	(Estimulante S.N.C.)
Acido Ascórbico	50 mg	(Vitamina C)
Clorhidrato de Fenilefrina	20 mg	(Simpaticomimético)

La interacción que puede ocurrir cuando se adiciona en una formulación un antihistamínico y un analgésico es aumentar los efectos sedativos sobre el Sistema Nervioso Central. La cafeína puede ser prescrita con antihistamínico porque contrarresta dichos efectos. Se ha reportado que la interacciones con los salicilatos aumentan la excreción de la cafeína y que a la vez disminuye la excreción de salicilatos. Por lo -

que no existe alguna justificación para que éste tipo de formulación lleve vitamina C y ni dos analgésicos juntos. Por casi 30 años se ha reconocido la relación entre el uso excesivo de combinaciones analgésicas en particular las que contienen fenacetina y el desarrollo de la insuficiencia renal. El cálculo del porcentaje de personas con enfermedad renal en etapa terminal, que resulta del abuso de esta clase de analgésicos, oscila entre 5 y 15%. Después de la prohibición del uso de fenacetina en los analgésicos de patente en Finlandia, Escocia y Canadá, el número de casos nuevos de nefropatías por analgésicos en esos países a disminuido de manera significativa. La fenacetina ya no puede prescribirse en los E.U.A. y ha sido retirada de numerosas combinaciones analgésicas que se expenden sin receta médica. Sin embargo, todavía está presente en diversas formulaciones de patente en este país y es de uso común en algunos otros países del mundo.

Ejemplo de la formulación tipo 2. (conteniendo 5 principios activos)

Clorhidrato de Amantadina	50 mg	(Antiviral)
Maleato de Clorfeniramina	3 mg	(Antihistamínico)
Clorhidrato de Fenilpropanolamina	15 mg	(Simpaticomimético)
Salcilamida	180 mg	(Analgésico)
Fenacetina	120 mg	(Analgésico)

En esta formulación el clorhidrato de amantadina puede interactuar con estimulantes del S.N.C. y la posible interacción que se puede presentar son efectos psíquicos debe usarse con precaución en combinación con otros fármacos.

Los antihistamínicos potencializan los efectos sedativos de los depresores del S.N.C.

Como puede observarse tampoco este tipo de formulación se asemeja a la "formula estándar" y también se concluye que no está justificada la inclusión del antiviral con los otros principios activos, así como también los dos analgésicos por las concentraciones ya expuestas.

Ejemplo de formulación tipo 3. (conteniendo 5 principios activos)

Acetaminofén	200 mg	(Analgésico)
Maleato de Clorfeniramina	5 mg	(Antihistamínico)
Yoduro de Isopropamida	1.5 mg	(Anticolinérgico)
Clorhidrato de Fenilpropanolamina	25 mg	(Descongestivo)
Cafefina	30 mg	(Estimulante S.N.C.)

En este tipo de formulación se encontró dentro del grupo de la forma farmacéutica cápsulas, en las demás formas farmacéuticas no se localizó este tipo de formulación.

Es tipo de formulación la que podría decirse se asemeja a la "formulación estándar" que se mencionó con anterioridad-

pero también puede verse que no es justificable la asociación del anticolinérgico, con los demás principios activos.

Ejemplo de formulación tipo 4. (conteniendo 5 principios activos)

Clorhidrato de tetraciclina	250 mg	(Antibiótico)
Dipirona	200 mg	(Analgésico)
Eter glicérico de Guayacol	100 mg	(Expectorante)
Tripsina	50,500 U.	(Antinflamatorio)
Quimiotripsina	6,450 U.	(Antinflamatorio)

Este tipo de fórmula en comparación con la propuesta no tiene similitud, más no hay justificación para este tipo de asociación ya que se ha comprobado que las tetraciclinas no tienen una acción benéfica en las enfermedades respiratorias de etiología viral. Nunca debe usarse un antibiótico ante la sospecha de un padecimiento tipo viral respiratorio puesto que no tiene ningún efecto; su prescripción debe reservarse para tratar complicaciones bacterianas. En cuanto a la dipirona además de usarse como analgésico y antipirético, en la práctica clínica disminuyó su uso significativamente cuando se comprobó su toxicidad potencialmente fatal para médula ósea que provoca agranulocitosis.

Ejemplo de formulación tipo 5. (conteniendo 5 principios activos)

Bromhidrato de dextrometorfan	200 mg (Antitusivo)
Maleato de clorfeniramina	5 mg (Antihistamínico)
Salicilato de Sodio	180 mg (Analgésico)
Cafeína	40 ng (Estimulante S.N.C.)
Eter glicérico de guayacol	100 mg (Expectorante)

En esta fórmula no se justifica la asociación entre el antitusivo y el expectorante y éstos a su vez con el analgésico y el antihistamínico.

La eficacia de los expectorantes, incluidos en casi todos los antitusígenos, es dudosa. El salicilato de sodio lo retiraron del mercado de los E.U.A. porque ya sus efectos no eran confiables en el hombre.

Ejemplo de formulación tipo 6. (conteniendo 4 principios activos)

Mentol	0.20 g (Antiséptico)
Eucaliptol	0.30 g (Expectorante)
Acido bórico	4.00 g (Antimicrobiano)
Nitrofurazona	0.20 g (Antibacteriano)

Este otro tipo de fórmula comparado con la estandar no tiene nada en común y no se encuentra justificado este tipo de asociación para que sea utilizado como un antigripal.

Aparte de que el ácido bórico a 5% en agua, o como polvo, se puede aplicar a una diversidad de lesiones dérmicas como como agente antimicrobiano. Sin embargo, la toxicidad del ácido bórico cuando se absorbe es alta, particularmente para los niños, y su uso no es recomendable. El inconveniente que tiene este tipo de formulación es que puede ocasionar una congestión de rebote por abuso del medicamento, ya que las sustancias - aplicadas en las mucosas son absorbidas irregularmente y con frecuencia de manera impredecible.

Ejemplo de formulación tipo 7.

Clorhidrato de oximetazolina 0.05% (Vasoconstrictor)

Como se puede observar en este tipo de fórmula, nada más tiene un solo principio activo, y que es uno de los que entran contemplados en la "fórmula estandar". El inconveniente de - las gotas nasales con simpaticomiméticos tópicos son eficaces en el manejo inmediato de la rinorrea debida a resfrios comunes o alergias, pero por lo general, los agentes de acción - prolongada en ocasiones pueden producir la congestión de rebote sino se sabe aplicar bien o si se automédica.

Ejemplo de formulación tipo 8. (conteniendo 6 principios activos)

Acetaminofén 500 mg (Analgésico)

Maleato de clorfeniramina 4 mg (antihistamínico)

Clorhidrato de fenilefrina	5 mg	(Simpaticomimético)
Cafeína	25 mg	(Estimulante S.N.C.)

Como se puede observar en comparación con la "fórmula estandar" es una de las que se asemeja más, pero estas formulaciones ya casi no se encuentran en el mercado, las encontramos reportadas en la 26a. edición, del Diccionario de Especialidades Farmacéuticas, lo que parece un contrasentido, ya que es la más eficaz, benéfica, adecuada y con menos efectos colaterales.

Gráfico No. 3

El siguiente gráfico muestra el número de asociaciones de las Formulación.

110
100
90
80
70
Total de
medicamentos
revisados
40
30
20
10
0

Número de Formulación

- a) - De una a dos asociaciones 181
- b) - De tres a cuatro asociaciones 361
- c) - De cinco a seis asociaciones 531

II.3 LOS BENEFICIOS Y LIMITACIONES DE LAS FORMAS FARMACEUTICAS ORALES DE LIBERACION CONTROLADA.- Teóricamente, las formas farmacéuticas sólidas orales de liberación controlada liberan el ingrediente activo en forma constante siguiendo una cinética de orden cero. El objetivo es producir niveles terapéuticos del fármaco y los metabolitos en forma inmediata y mantener éstos por intervalos prolongados de tiempo. Estas preparaciones se crearon respondiendo a una necesidad terapéutica consistente en controlar la cantidad y velocidad de biodisponibilidad del fármaco. El control efectivo de la liberación se traduce en niveles uniformes del fármaco en sangre, reduciendo así la incidencia de efectos colaterales asociados con niveles máximos. El tiempo prolongado de la liberación permite reducir significativamente la frecuencia de dosificación con respecto a las formas farmacéuticas convencionales. Tales beneficios permiten un mejor control de la enfermedad.

El inconveniente por otro lado, es que este tipo de formas farmacéuticas no permite un ajuste preciso de la dosis, por lo que, fármacos con un margen de seguridad estrecho, no deben emplearse en este tipo de preparaciones, lo mismo puede decirse de los fármacos con un tiempo de vida media intrínsecamente largo; estos últimos no justifican su costo relativamente elevado de preparación. En el desarro-

llo de un producto de liberación controlada para administración oral deben tomarse en cuenta las características físico-químicas; de los criterios de evaluación formulados hasta la fecha, referentes al tipo de preparaciones en cuestión se hace énfasis en las pruebas de seguridad y eficiencia.

De los estudios clínicos y pruebas de biodisponibilidad de beneficios y limitaciones de las formas farmacéuticas de liberación controlada, se sabe no reúnen los requerimientos de aceptabilidad científica, esto es que no todos están debidamente controlados. Tal situación exige la proposición de una serie de requerimientos estrictos en la evaluación in-vivo, de tal forma que los estudios clínicos o de biodisponibilidad de estas formas farmacéuticas tengan una mayor significancia.

De acuerdo con la "fórmula estandar" que deberían contener los antigripales según el Dr. Francisco Gutiérrez Coroy, de las formulaciones analizadas se encontró que solo dos de los 101 encontradas en la literatura especializada reúnen los requisitos que debe tener un antigripal y son los siguientes: número 60 y 62.

Acetaminofén	500 mg	(Analgésico)
Maleato de clorfeniramina	4 mg	(Antihistamínico)
Clorhidrato de fenilefrina	5 mg	(Simpaticomimético)
Cafeína	25 mg	(Estimulante S.N.C.)

Dada la recomendación de que un medicamento debe basarse en la eficacia de sus ingredientes y en los conceptos expuestos anteriormente; como una estrategia para ello se puede sugerir lo siguiente:

1.- Seleccionar el producto más sencillo en formulación respecto a ingredientes y formas de dosificación. En general se prefieren los productos con un solo ingrediente, dependiendo del tipo de afección aunque algunas combinaciones contienen dosis eficaces de todos los ingredientes y otras tienen dosis terapéuticas de algunos ingredientes y subterapéuticas de otras. Además puede haber diferencias en la duración de la acción entre los ingredientes y existe también la posibilidad de que el clínico o el enfermo no estén advertidos de la presencia de ciertos activos en el producto. Por ejemplo, la aspirina está presente en muchas de las preparaciones para la tos y los resfriados; y un paciente puede tomar dosis adicionales de analgésicos al ignorar que ya los contiene la preparación para el resfriado que se está administrando.

2.- Seleccionar un producto que contenga una dosis terapéutica eficaz.

3.- Seleccionar un producto que enumere sus ingredientes y sus cantidades. Siempre deberá leerse cuidadosamente la etiqueta del producto, ya que los ingredientes pueden -

ser cambiados sin notificación al público o también cambiar el nombre registrado.

4.- Recomendar un producto genérico si hay alguno disponible.

5.- Tomar, en forma reservada, las afirmaciones de la publicidad acerca de una superioridad específica entre productos semejantes.

6.- Para los niños, la dosis, forma de presentación y sabor agradable del producto serán consideraciones primordiales.

CAPITULO III

III.1 LOS ANTIGRIPALES INYECTABLES. UN CASO PARTICULAR

Al revisar la formulación de los antigripales inyectables (P.L.M.) se percibe que la mayoría, se asocia de 2 a 6 principios activos; estas asociaciones hacen pensar que se llega a exceder la solubilidad de alguna (s) de las sustancias que se están mezclando y que, para presentar la forma farmacéutica como solución deben adicionarse codisolventes y tensoactivos. A los cuales el público tiene fácil acceso por no tener un control sanitario adecuado originando la automedicación provocando toxicidad, ya que cuando a una persona se le aplica una inyección y con el tiempo siente inflamación o dolor en la zona lo atribuye generalmente a que se le aplicó mal pero nunca a la solución en sí.

Existen varios antigripales inyectables comerciales en solución y suspensión con vehículos acuosos y oleosos que por razones de solubilidad o estabilidad los acuosos se combinan con codisolventes los cuales se ha comprobado causando daño tisular, estos fármacos no deberían usarse (5). Estas formas de antigripales inyectables deben ser preparados en un sistema acuoso, el H₂O U.S.P. XIX es el disolvente por excelencia sin embargo los fármacos que son solubles en agua sufren a menudo reacciones degradativas tales como -

hidrolisis, oxidación descarboxilación y racemización. Para los fármacos insolubles en agua en ocasiones el farmacéutico se ve en la necesidad de emplear los disolventes de tipo no acuoso como los polialcoholes. Existe algunos reportes acerca de daños tisulares provocados por los disolventes de tipo no acuoso, los cuales pueden ir desde una inflamación local hasta la destrucción del tejido o necrosis: Carperter, en 1952, reporta que el PEG. 300 y el PG, cuando se inyectan i.m. a ratas, provocan necrosis isquémica de las fibras musculares reparables en 14 días. Al inyectar aceite de cacahuete no hubo reacción discernible.

Platow, en 1950, reporta que el miristato de isopropilo no provoco ningun daño tisular, pero al mezclarlo con cera de abeja llegó a provocar inflamación moderada.

Shintani, en 1967 reporta que los surfactantes iónicos del tipo Tween 20, Brij 35, y el uretano provocaron degeneración café del tejido y que el CaCl_2 causó decoloración del mismo.

Garasoain, en 1973, demostró que los polialcoholes producen irritación severa y aún necrosis, dependiendo de la concentración, utilizó conejos, tanto por vía i.m. como por vía i.d. enlistandolos de la siguiente manera. Figura No. 1.

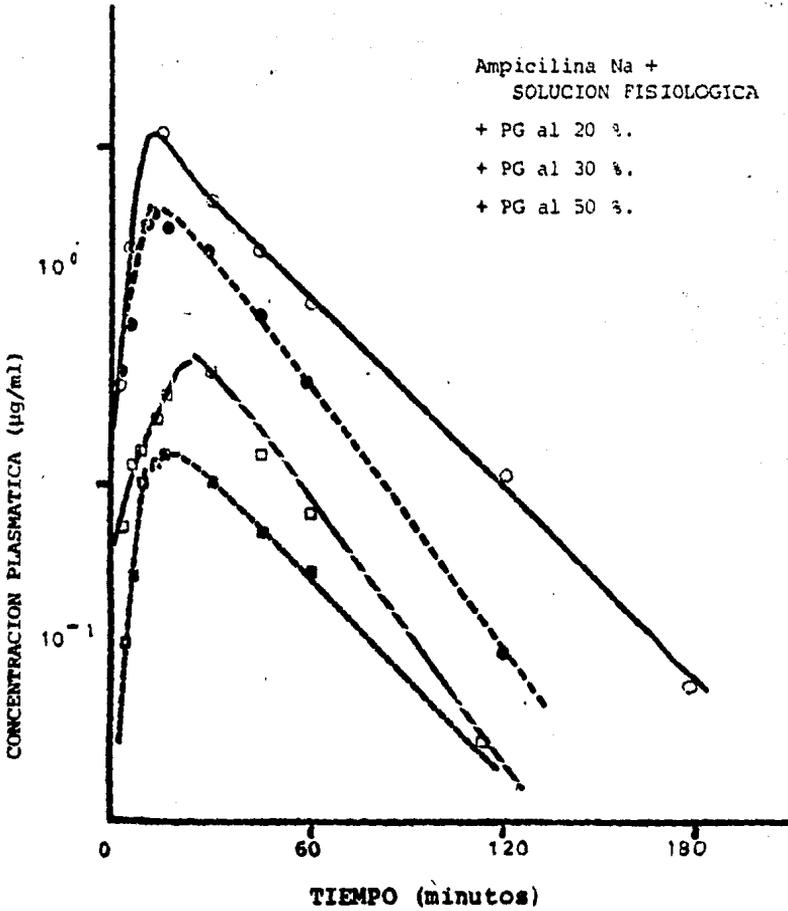


FIGURA No. 1.- Administración intramuscular de ampicilina -
sódica en varios diluyentes (los cuales provocan diferentes
grados de irritación, al mismo conejo (D), con intervalos -
de una semana.

Cabe mencionar que cuando se administra un medicamento que lleva consigo un vehículo irritante es necesario tener en cuenta que en algunas ocasiones la acción del irritante llega al extremo que produce necrosis y la recuperación del musculo no es íntegra provocando una cicatriz formada por tejido fibrótico pobremente irrigado corriendo el riesgo de que si posteriormente se depositara en esa cicatriz un nuevo inyectable, entonces el fármaco no se absorbería adecuadamente. Aun más si se produjera una reacción a cuerpo extraño podría inducir a la formación de un absceso esteril que el médico tiene que dibridar dejando hueco en el tejido muscular.

También ha habido varios reportes que relacionan la baja biodisponibilidad de algunos inyectables comerciales con reacciones locales como se muestra en la tabla No. 4.

Biodisponibilidad relativa entre la concentración comercial de la penicilina G sódica y el principio de la irritación de la solución 0.42 M. en conejos.

TABLA No. 4.

CONEJO;	DOSIS (mg/Kg)	CONCENTRACION DE SOL. INY. (M)	AREA BAJO LA CURVA ₋₁ (mg-min ⁻¹)	% DE BIO- VABILIDAD RELATIVA
I	25.0	0.42	1,097.27	100.0
	25.0	0.84	152.76	13.93
	12.5	0.42	547.42	49.89
II	25.0	0.42	1,297.01	100.0
	25.0	0.82	562.42	43.21
III	25.0	0.42	1,489.89	100.0
	25.0	0.84	633.91	42.55
	12.5	0.42	720.93	48.39
IV	25.0	0.42	824.07	100.0
	25.0	0.84	309.59	37.57
	12.5	0.42	418.03	50.73
V	25.0	0.42	1,530.12	100.0
	25.0	0.84	920.68	60.7
	12.5	0.42	784.15	51.25

Como parte de este estudio se pretende analizar aquellos antigripales inyectables empleados con mayor frecuencia en el tratamiento de esta afección con el fin de:

- a).- Observar la irritación provocada por los inyectables comerciales.
- b).- Comprobar cuales formulaciones causan lesión titular y cuales no.
- c).- Evaluar el grado de irritación provocada por cada uno de ellos.
- d).- Determinar si existe una correlación entre el grado de irritación y el número de hidroxilos.

Físicamente, un inyectable se presenta como solución, - suspensión o emulsión para administrarse directamente, o en forma de sólidos secos y líquidos concentrados los cuales - deberán disolverse o suspenderse en un vehículo adecuado antes de aplicarse. La respuesta farmacológica de un fármaco administrado por vía parenteral es más rápida y efectiva que si se administra por vía oral. Una desventaja es el provocar reacciones de sensibilidad con mayor frecuencia que las otras formas de dosificación; por lo tanto, es obligado el que la formulación esté libre de componentes tóxicos y, en su fabricación, observarse condiciones rigurosas de esterilidad.

La formulación de un producto parenteral implica la com

binación de uno o más vehículos con un fármaco. Es necesario para que se incremente la efectividad terapéutica y aceptabilidad del producto, que se deba tener una información previa de la propiedad del fármaco que incluya: peso molecular, solubilidad, pureza, propiedades coligativas y químicas, con la finalidad de eliminar o disminuir a un mínimo las interacciones químicas, incompatibilidad con el disolvente o sistema de disolventes seleccionados y lograr que el producto no provoque, en lo posible alteración tisular.

Dependiendo del parámetro que provoque dicha alteración se puede establecer que el origen de la irritación sea de tipo físico, por ejemplo: la irritación debida a la inserción del aguja en el sitio de aplicación; químico cuando es provocado por un fármaco, ejemplo: la tetraciclina.

Al aplicar un irritante al organismo se observan reacciones de tipo vascular y celular, o sea, se presenta el proceso de inflamación.

Es interesante poder evaluar el grado de irritación que puede o no provocar una solución inyectable ya que la alteración tisular puede presentar diferentes grados, lo que implica desde un ligero eritema hasta la degeneración del tejido celular en el sitio de aplicación. Las reacciones a un irritante pueden agruparse en tres categorías principales, las cuales se siguen una a otra en forma precisa y bien orga-

nizada a saber:

- I.- Cambios circulatorios.
- II.- Exudación de células y líquidos protectores.
- III.- Restauración.

Los cambios circulatorios tienen como propósito transportar las defensas del cuerpo al sitio lesionado, de manera que el agente etiológico sea destruido y se repare el tejido, presentandose los siguientes cambios:

Después de la aplicación del irritante al tejido, existe una constricción momentánea de los vasos, seguida por la dilatación provocada por la acción vasodilatadora de la histamina. Si el irritante es leve habrá desde una ligera hasta una moderada hiperemia, si es muy severo puede presentarse una parálisis de los vasos sanguíneos y una marcada distensión con sangre. La vasodilatación se observa en las arterias, venas y finalmente, en los capilares. Junto con la vasodilatación existe un aumento en la permeabilidad endotelial, y los constituyentes del plasma pasan fácilmente. Cuando las arterias, venas y capilares en un área se dilatan existe, repentinamente, un área mayor y, por lo tanto, la sangre fluye más rápidamente. Esta aceleración es sólo temporal y termina cuando los vasos dilatados se llenan de sangre; como consecuencia, se tiene una retardación en la velocidad del flujo; y es, en este momento, cuando se rea-

liza la diapédesis de los leucocitos. Es difícil que los leucocitos alcancen la pared de un vaso que contenga un flujo rápido; al retardarse el flujo, la corriente no acarrea las células y los leucocitos pueden acercarse para adherirse y emigrar a través de ésta. La disminución de flujo se puede deber a el aumento de la capa en los capilares, a la inflamación de células endoteliales, la hemoconcentración y marginación de leucocitos.

Existe una redistribución de los elementos celulares, y la marginación de leucocitos en la corriente sanguínea. En el área lesionada se forma una sustancia llamada "leucotaxina", que ejerce una quimiotaxis positiva sobre los leucocitos y hace que fluyan en dirección de la lesión del tejido, por lo tanto, el número de leucocitos en el sitio de inflamación se aumenta considerablemente. En el área de inflamación existe acidosis, así como alteraciones en las proteínas, coloides y cristaloides del tejido y una acumulación de los productos catabólicos; todos estos factores aumentan la presión osmótica del tejido y, puesto que los capilares se han vuelto más permeables, existe una gran acumulación de los constituyentes del plasma en la región de inflamación.

El plasma diluye al irritante llevando al interior del tejido los elementos necesarios para la defensa, como los -

constituyentes, formados de fibrina, para la coagulación; - la fibrina rodea y atrapa al irritante formando una zona protectora entre el mismo y las células tisulares sellando, efectivamente, a los linfáticos y evitando así, la entrada de bacterias: lleva también las defensas humorales del cuerpo al sitio de inflamación, las cuales son fracciones de globulina que contienen a los anticuerpos como: las aglutininas, lisinas, precipitinas, y opsoninas que ayudan a los leucocitos a superar al irritante.

Cambios celulares en la inflamación.- Las células que ocurren al área lesionada son: Neutrófilos, eosinófilos, basófilos, linfocitos, células del plasma, macrófagos y células gigantes.

Los leucocitos son necesarios en el área de inflamación para fagocitar al irritante. El punto en el cual los leucocitos pasan a través de la pared del vaso está bien definido como el área donde el capilar y la vena se unen. El leucocito se dirige hacia el irritante mediante movimientos amiboideos y en ocasiones los eritrocitos que penetran en los tejidos por diapédesis, se observan al pasar a través de la pared aunque no poseen movimiento amiboideo. Todos los leucocitos atraídos de inmediato a una zona de inflamación son esencialmente neutrófilos; la razón de ello es doble: en primer lugar, los neutrófilos tienen una respuesta-

químio-táctica a la leucotaxina mucho más rápida que los demás leucocitos; en segundo lugar, el número de neutrofilos-polimorfonucleares en la sangre es mayor que ninguna otra clase de leucocitos. Los eosinófilos, junto con los neutrófilos, aparecen prematuramente en el área de inflamación, - estos no se regeneran rápidamente y, por lo general, en una inflamación aguda desaparecen de la corriente sanguínea, no teniendo una función específica, al igual que los basófilos.

Los linfocitos, generalmente, aparecen más bien tarde, entre las 48 y 72 horas. Gradualmente aumentan en número a medida que el proceso continúa y, finalmente, se convierten en uno de los principales componentes celulares de la inflamación crónica.

Los macrófagos, producidos por el sistema retículo endotelial, se denominan monocitos cuando son transportados por la corriente sanguínea. Estos crecen prematuramente en el proceso pero, por lo general, empiezan a presentarse aproximadamente entre las 48 y 72 horas y, finalmente, se vuelven más numerosos que los neutrófilos, que son las principales células fagocíticas del cuerpo y las que terminan la destrucción del irritante y eliminan el tejido necrótico del área.

El término de célula gigante de reacción a cuerpo extraño se utiliza para designar a la célula producida por la

fusión de macrófagos, debido a que está frecuentemente asociada con la presencia de material extraño en los tejidos. Frecuentemente, están presentes en procesos inflamatorios crónicos encontrándose en la periferia del tejido necrótico; de hecho, el tejido alterado se considera como cuerpo extraño en el organismo.

Existe un número muy grande de agentes etiológicos capaces de causar necrosis. Esta palabra proviene del griego "nekrosis" que significa mortificación o sea destrucción completa de la vida orgánica de un tejido.

La apariencia que presenta un área de necrosis es como si los tejidos estuvieran coagulados o cocinados. El tejido muerto generalmente sobresale del tejido normal circundante: las áreas de necrosis son blancas, amarillas o de color tostado, los bordes de la lesión están agudamente demarcados y rodeados por una zona roja que es la reacción inflamatoria que aparece en el tejido vivo adyacente. El tejido muerto es muy frágil y se rompe fácilmente si se le maneja, la ruptura sucede en la unión del tejido vivo y el tejido muerto. Si hay bacterias piogénicas presentes, pueden aparecer abscesos en el tejido necrótico.

La estructura arquitectónica general del tejido necrótico puede mantenerse o no según el tipo de necrosis. Los límites de las células son indistintos o están ausentes.

Las células necróticas se hinchan por aumento en la presión osmótica intracelular antes de la muerte y debido a los cambios coloidales que ocurren en las células como resultado de la acción irritante, el citoplasma de la célula necrótica se tiñe con eosina más intensamente que lo normal, y la coloración nuclear no es tan clara o no se presenta.

Para esta parte del trabajo se eligieron 18 de estos antigripales inyectables, los cuales fueron adquiridos sin receta médica en diversas farmacias de diferentes rumbos de la ciudad de México, los cuales se enumeran a continuación:

1.- Alivin-Plus	suspensión
2.- Bremagam-I	solución
3.- Broncoserum	solución
4.- Cloro-trimetón	solución
5.- Duplaciil	suspensión
6.- Eucaliptine Le Brun	solución
7.- Gadital Enzimático	solución
8.- Gadital Yódico	solución
9.- Lincocin	solución
10.- Numonyl-C	suspensión
11.- Numonyl-L	suspensión
12.- Oxigricol	solución
13.- Penalgin-plus	solución

14.- Penprocilina	suspensión
15.- Pulmovital	solución
16.- Respicil	suspensión
17.- Senociclin	suspensión
18.- Senociclin Balsámico	suspensión

Este grupo de inyectables se clasificó de la siguiente forma:

Inyectables (I.M.)

con Antibiótico

sin Antibiótico

III.2 PRUEBAS DE IRRITACION INTRADERMICA

Consiste en aplicar la sustancia en la dermis, de manera muy superficial, por lo que también la consideramos como variedad de absorción por vía cutánea. De lo que se acaba de mencionar se concluye que la absorción por la piel es pobre e incierta, por lo que hoy está prácticamente abandonada.

Sin embargo es necesario su conocimiento, ya que es capaz de dar origen a fenómenos tóxicos; locales o generales - por la aplicación de medicamentos de forma continua o en una gran extensión.

ANIMAL UTILIZADO:

Conejos criollos de ambos sexos, con un peso de 2,500 Kg.

MATERIAL Y METODO:

- 1.- Tijeras de acero inoxidable de 20 cm. de largo.
- 2.- Marcador de aceite color negro.
- 3.- Jeringas desechables de 1.0, 3.0, 5.0 y 10.0 c.c.
- 4.- Gasas no estériles.
- 5.- Algodón.
- 6.- Tabla de fijación para animales.
- 7.- Tubos de ensayo de 20 ml.

PRODUCTOS QUIMICOS:

- 1.- Alcohol etílico de 96°
- 2.- Cloruro de sodio R.A.
- 3.- Propilenglicol, U.S.P.
- 4.- Azul de Evans, marca Eastman.
- 5.- Agua recientemente destilada, libre de pirógenos.

SOLUCIONES PREPARADAS:

- 1.- Solución isotónica de NaCl al 0.92%, estéril y envasada en viales con, aproximadamente 8.0 ml.
- 2.- Soluciones acuosas de propilenglicol al 20, 30 y 50% w/v, envasadas en viales de 10 ml. conteniendo aproximadamente 6.0 ml. de las mismas condiciones estériles.
- 3.- Solución isotónica de NaCl y Azul de Evans, este último al 1.0% w/v en agua libre de pirógenos, en viales de

10 ml. conteniendo cada uno 8.0 ml. de la solución.

III.3 ANTIGRIPALES INYECTABLES COMERCIALES PROBADOS.

Se probaron aproximadamente 20 antigripales inyectables de categoría farmacológica muy diversa: Antibióticos, analgésicos, vitamínicos, anestésicos, enzimáticos, etc., todos vigentes en cuanto a caducidad, procedentes de diversas fuentes: Centros hospitalarios, consulta privada, farmacias, - etcetera.

METODO

FUNDAMENTO.- En el uso del azul de evans por vía I.D. se une a proteínas, albumina y hay extravasación del plasma.

Este método fué originalmente ideado por Hoppe (1950) y adaptado por Garisoain en 1975. Se basa en que el azul de - Evans que circula en la sangre se une a la albúmina, sin distribuirse a tejidos hasta después de un plazo de dos horas - en conejos; en la zona de irritación hay extravasación de - plasma sanguíneo, el cual contiene el azul de Evans; la zona se tiñe de un azul de diferentes tonalidades, más profundo - cuanto más fuerte sea la irritación, abarcando zonas circulares de diferente diámetro (según se disperse el agente irritante a lo largo de las fibras musculares). En el caso de - que el agente sea muy agresivo, se produce una zona de isquemia (precursora de la necrosis o muerte del tejido) donde no

hay una circulación sanguínea; por lo tanto esta zona no se colorea de azul, sólo hasta donde hay circulación creándose, en esta forma el halo del que ya se habló.

Teniendo a los animales en decubito dorsal, fijos a la tabla de retención mediante cintas de algodón amarrado de las patas, se recorta el pelo de la región abdominal con las tijeras dejándolo lo más corto posible, liberando una área de aproximadamente, 12 o 15 cm. ésta se subdivide en 24 zonas de 3.4 cm de lado con el marcador negro. Las soluciones se inyectan de 0.3 ml. con abuja del número 27 corta, se introducen en el centro de cada cuadro bajo la piel, de manera que se vea nítidamente se descarga la solución, la cual debe levantar una ampula (en el caso que no se levante deberá sospecharse de que la inyección se hizo más profunda, tal vez subcutáneamente). Se reservan cuatro espacios para los patrones de irritación.

Estas lecturas se hace contra los patrones de irritación, pues esto ayuda a eliminar la variación biológica; o sea si un animal hipersensible da lecturas de necrosis desde la solución patrón de propilenglicol al 30% °8, (irritación severa), se debe comparar la zona de isquemia con la provocada con el patrón de propilenglicol (PG) al 50 % y leer los problemas comparativamente como 8 y 16 respectivamente.

PATRON	LECTURA
1.- Solución fisiológica	0
2.- Propilenglicol al 20%	4
3.- Propilenglicol al 30%	8
4.- Propilenglicol al 50%	16

Unos minutos después de inyectar el último problema se inyectan, por vía intravenosa 2.0 ml. por kilogramo de peso del animal de la solución de azul de Evans al 1.0%, utilizando la vena marginal de la oreja. Las lecturas se efectúan 60 minutos después de la inyección.

EVALUACION DE LA IRRITACION

En general, las lecturas se hacen en base a la siguiente descripción:

TABLA

ALTERACION PRODUCIDA	EVALUACION
Piel inalterada con respecto a la circundante.	0
Pequeña zona de bordes irregulares teñida de azul, que se interpreta como <u>Irritación leve</u> .	2
Zona con límites indefinidos teñida de azul cuya área es mayor a la anterior, <u>Irritación moderada</u> .	4
Zona con límites bien definidos	8

teñida de un azul intenso, Irrita-
ción severa.

Zona decolorada rodeada por un halo 16
azul, Isquemia.

RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DE IRRITACION POR VIA INTRADERMICA.

PRODUCTO: Bremagan-1 LOTE No. 010307
 FABRICANTE: Lab. Promeco, S.A. FECHA DE CADUCIDAD: --
 POSOLOGIA: Una ampolleta c/12 ó 24 horas.
 USO O FINALIDAD TERAPEUTICA: En infecciones gripales, resfriados, rinofaringitis y catarros estacionales. En adenovirus, rinovirus, maxovirus, e infecciones por virus sincitiales.
 PRESENTACION: Ampolleta 5 ml.
 VIA DE ADMINISTRACION: Intramuscular, Intravenosa.

FORMULACION:

- a).- Clorhidrato de N'N' anhidrobis beta hidroxietil biguanida 0.500 gr.
- b).- Dipirona 1.000 gr.

SOLUBILIDAD:

Reportado que es muy toxico en ratones.
 Sol. 1g. en 1.5 ml. de alc. en 12 ml. de benceno, 1 ml. cloroformo, en 1.3 ml. de éter y en 18 ml. de agua.

REPORTE:

CONEJO No.	GRADO DE IRRITACION OBTENIDO	OBSERVACIONES
<u>1</u>	<u>8</u>	<u>Tiene un grado de 8 a 16 - que en el esquema representa una irritación severa e isquemia y un diámetro de la alteración producida de 0.25</u>
<u>2</u>	<u>16</u>	
<u>3</u>	<u>16</u>	
<u>4</u>	<u>16</u>	

DISCUSION DEL POR QUE DE LA IRRITACION:

La concentración de dipirona se encuentra dentro de los límites de su solubilidad, pero la mezcla con el Clorhidrato de N'N' anhidrobis beta hidroxietil biguanida, podría disminuir el nivel de solubilidad de uno o ambos productos, lo que obligaría a usar, en la formulación, un codisolvente el cual puede producir la necrosis.

RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DE IRRITACION POR VIA INTRADERMICA.

PRODUCTO: Broncoserum LOTE No. 83141
FABRICANTE: Lab. Ifusa, S.A. FECHA DE CADUCIDAD: --
POSOLOGIA: Una ampollita diaria (2 ml.)
USO O FINALIDAD TERAPEUTICA: Auxiliar en afecciones gripales, acompañados de tos y difícil expectoración también en bronquitis agudas y crónicas, como coadyuvantes en neumonías y bronconeumonías. PRESENTACION: Ampollita de 2 ml.
VIA DE ADMINISTRACION: Intramuscular, intravenosa.

FORMULACION:		PORCENTAJE:	SOLUBILIDAD:
a).- Eucaliptol	0.10 ml.	5%	Sol. 1 ml. en 2 ml. de alcohol al 70%, miscible en alcohol, ac. acético ligeramente en parafina liq. y aceites.
b).- Guayacol	0.10 ml.	5%	Sol. 1 ml. en 70 ml. de alcohol, 20 ml. de éter ligeramente cloroformo y glicerol y ac. fijos.
c).- Alcanfor	0.20 ml.	10%	Sol. 1 ml. en 700 ml. de agua, en 1 ml. de alcohol, en 0.25 ml. de cloroformo, en 1 ml. de éter, en 15 ml. de ac., en 4 ml. de ac. de oliva insoluble en glicerol.
d).- Eter etílico	0.06 ml.	5%	Sol. lig. en agua, miscible con alcoholes alifáticos, benceno, cloroformo, éter, otros solventes y aceites.
e).- Gomenol	0.20 ml.	10%	Sol. 1 ml. en 4 ml. de alcohol, 1 ml. en alcohol 80%
Ac. de Sesamo c.b.p.	2 ml		

REPORTE:

CONEJO No.	GRADO DE IRRITACION OBTENIDO	OBSERVACIONES
<u>1</u>	<u>16</u>	<u>Tiene un diámetro de irritación de 1.16 cm. que corresponde a una necrosis total.</u>
<u>2</u>	<u>16</u>	
<u>3</u>	<u>16</u>	

DISCUSION DEL POR QUE DE LA IRRITACION:

La combinación es necrosante.

RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DE IRRITACION POR VIA INTRADERMICA.

PRODUCTO: Duplacid LOTE No. 185
FABRICANTE: Lab. L. Dr. Zapata. FECHA DE CADUCIDAD: 4/Oct/84
POSOLOGIA:
USO O FINALIDAD TERAPEUTICA: Auxiliar del catarro común, bron-
quitis, gripe y otras afecciones del aparato respiratorio.
PRESENTACION: Frasco Ampula 5 ml. (suspensión)
VIA DE ADMINISTRACION: Intramuscular, Intravenosa.

FORMULACION:

SOLUBILIDAD:

- | | | |
|---|-----------|--|
| a).- N'N' dibenciletilendia
minadipenicilina G | 600.000U. | 1 gr. en 300 ml. de agua,
en 330 ml. de alcohol, 42
ml. de cloroformo, 910ml.
de éter, 37 ml. de aceto-
na. |
| b).- Ascorbato de sodio
equivalente a (4544 U. I.)
de Vitamina C. | 250mg. | 1 gr. en 3.5 ml. de agua,
en 25 ml. de alcohol, en
10 ml. de alcohol metíli-
co y en acetona, en 100ml
de glicerol, u.s.p. insol.
en cloroformo, éter. |
| c).- Dipirona | 500mg. | Sol. 1 gr. en 1.5 ml. de-
alcohol, 12 ml. de bence-
no, 1 ml. cloroformo, 3
ml. éter, 18 ml. de agua. |
| d).- Guayanesina | 200mg. | Sol. 1 gr. en 33 ml. de -
agua a 20°, en 11 ml. de-
alcohol y en cloroformo,
en 200 ml. de éter, en 15
ml. de glicerol, en 15 ml.
de propilenglicol, en 80-
ml. de jarabe de sorbitol. |
| Vehículo c.b.p. | 2ml. | |

REPORTE:

CONEJO No.	GRADO DE IRRITACION OBTENIDO	OBSERVACIONES
<u>1</u>	<u>16</u>	<u>Se observa un grado de alteración de 16 que de acuerdo a la escala representa una isquemia, y mide el diámetro de la lesión de 1.25 cm.</u>
<u>2</u>	<u>16</u>	
<u>3</u>	<u>16</u>	
<u>4</u>	<u>16</u>	

DISCUSION DEL POR QUE DE LA IRRITACION:

Por los reportes de solubilidad, es probable que se esté utilizando algún codisolvente no acuoso que, en principio, sería el responsable de la irritación.

RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DE IRRITACION POR VIA INTRADERMICA.

PRODUCTO: Eucaliptine LOTE No. 9521
FABRICANTE: Lab. Rudefsa, S.A. FECHA DE CADUCIDAD: --
POSOLOGIA: La que el medico señale.
USO O FINALIDAD TERAPEUTICA: Auxiliar en el tratamiento sintomático de catarros nasales, resfriados, gripe, bronquitis, catarral y faringitis catarrales.
PRESENTACION: Ampolleta 1.5 ml. VIA DE ADMINISTRACION: IM. IV.

FORMULACION:	PORCENTAJE:	SOLUBILIDAD:
a).- Guayacol 0.15 gr.	10%	Sol. 1 ml. en 70 ml. de agua, en 20 ml. de éter en cloroformo, ligeramente en glicerol y ac. fijos.
b).- Alcanfor 0.15 gr.	10%	Sol. 1 ml. en 700 ml. de agua, 1 ml. de alcohol, - en 0.75 de cloroformo, - en 1 ml. de éter, 4 ml. de ac. de oliva, disulfido de carbón, ac. fijos volátiles.
c).- Eucaliptol 0.15 gr.	10%	Sol. 1 ml. en 2 ml. de alcohol al 70% miscible alcohol, ac. acético, en parafina líquida y otros ac. volátiles.

Vehículo c.b.p. 1 ampolleta

REPORTE:

CONEJO No.	GRADO DE IRRITACION OBTENIDO	OBSERVACIONES
<u>1</u>	<u>8</u>	<u>Presenta un grado de 8 y 16 - con un diámetro de la irritación de 1.0 que va desde una irritación moderada a una necrosis total.</u>
<u>2</u>	<u>8</u>	
<u>3</u>	<u>8</u>	
<u>4</u>	<u>16</u>	

DISCUSION DEL POR QUE DE LA IRRITACION:

Irritante severo.

RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DE IRRITACION POR VIA INTRADERMICA.

PRODUCTO: Gáditol Enzimático LOTE No. 26-43
 FABRICANTE: Lab. Italmex, S.A. FECHA DE CADUCIDAD: _____
 POSOLOGIA: 1 a 2 veces al día
 USO O FINALIDAD TERAPEUTICA: Bronquitis, Bronconeumonías agudas, Bronquitis crónica, Abscesos pulmonares, Tosferina y con gestiones pulmonares, Laringobronquiolitis Exudativa y Enfermedades Virales del Tracto Respiratorio.
 PRESENTACION: Ampolleta 5 ml.

FORMULACION:

Ampolleta "A" con Liofilizado.		SOLUBILIDAD
a).- Tripsina cristalizada	6.250 U.N.F.	
b).- Quimiotripsina	2.500 U.N.F.	
Ampolleta "B" con solución		
c).- Eter glicérico de guayacol	.200 mg.	Sol. 1 g en 33 ml agua a 20°, en 11 ml de alcohol y - en cloroformo.
d).- Hidroxiropileofilina	.100 mg.	Sol. 1 g en 1.5- agua, 12 ml de alcohol, 6 ml cloroformo, 500 ml de éter, acetona.
e).- M. Clorfeniramina	4 mg	Sol. 1g en 4 ml - agua, 10 ml de alcohol, cloroformo ligeramente sol - en éter.
f).- Clorh. de lidocaína		Sol. 1 g en 1 ml - agua, 1.5 de alcohol, 40 ml de cloroformo, Insol. - éter.

Agua Inyectable

REPORTE:

CONEJO No	GRADO DE IRRITACION OBTENIDO	OBSERVACIONES
1	16	<u>Se presenta un grado de alteración de 16 que de acuerdo a la escala representa una destrucción del tejido. El diámetro midió 1.17 cm.</u>
2	16	
3	16	
4	16	

DISCUSION DEL PORQUE DE LA IRRITACION:

La concentración del guayacol es 1 g - 10 ml H₂O, excediendo su solubilidad, lo que lleva a la conclusión de que en la ampollita se utiliza un codisolvente no acuoso, que provoca la necrosis. Este hecho se agrava con las propiedades proteolíticas de las enzimas, lo que produce la destrucción del tejido desapareciendo la dermis.

RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DE IRRITACION POR VIA INTRADERMICA.

PRODUCTO: Gadital Médico LOTE. 11 - 29 - 33.
FABRICANTE: Lab, Italmex S.A. FECHA DE CADUCIDAD: ----
POSOLOGIA: Según la gravedad
USO O FINALIDAD TERAPEUTICA: En Enfermedades Virales del
tracto respiratorio.
PRESENTACION: Ampolleta de 5 ml. VIA DE ADMINISTRACION I.M.

FORMULACION

- | | | |
|-----------------|----------|----|
| a).- Yodo | 0.10 gr. | 2% |
| b).- Guayacol | 0.100 g. | 2% |
| c).- Eucaliptol | 0.100 gr | 2% |
| d).- Mentol | 0.50 gr. | 1% |
| e).- Vitamina A | 4.000 U. | |
| f).- Vitamina D | 1.000 U. | |
- Veh, aceite de hígado,
de bacalao, sésamo c.b.p.

SOLUBILIDAD

Sol. 1 gr en 3,500 ml de -
agua, en 8 ml de alcohol,
6 ml de disulfito de car-
bón, 45 ml de tetracloru-
ro de carbón, en 300 ml -
cloroformo, 5 ml éter, --
125 ml de glicerol.
Sol. 1 gr, en 20 ml. de -
agua a 25°C, en 70 ml de -
alcohol, 20 ml de éter, -
cloroformo, ligeramente -
en glicerol y aceites.
Sol, 1 gr en 2ml de alco-
hol, al 70 %, Miscible en
ác, acético, parafina liq.
Sol, 1 gr en .75 de cloro-
formo, en 0.4 ml de éter,
en 4 ml de aceite.
Sol, alcohol, cloroformo,
éter, aceites fijos.
Iguale que la vit. A.

REPORTE:

CONEJO No.	GRADO DE IRRITACION OBTENIDO	OBSERVACIONES
<u>1</u>	<u>2</u>	<u>No presenta un grado de alteración de acuerdo a las lecturas que hacen contra los patrones de irritación.</u>
<u>2</u>	<u>0</u>	
<u>3</u>	<u>0</u>	
<u>4</u>	<u>0</u>	

DISCUSION DEL POR QUE DE LA IRRITACION:

No produce reacción inflamatoria, al comprobarlo con el Bronco-serum y el Eucaliptine, se observa que la concentración en estas últimas es mucho mayor que en el Gálgico Yódico, lo que podría llevar a la conclusión de que el guayacol, alcanfor y eucaliptol pueden ser irritante, a concentraciones mayores.

RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DE IRRITACION POR VIA INTRADERMICA.

PRODUCTO: Lincocin LOTE No. MXO 105
FABRICANTE: Lab. Upjohn, S.A. FECHA DE CADUCIDAD: 1/Jun./85
POSOLOGIA: 600 mg. (2ml.) c/8 a 12 horas.
USO O FINALIDAD TERAPEUTICA: Enfermedades del tracto respiratorio superior e inferior como: Amigdalitis, bronquitis, laringitis, faringitis, neumonia, sinusitis, otitis, así como también heridas inf., furunculosis, acne, celulitis, osteomielitis. PRESENTACION: Frasco ampula con 2 ml.
VIA DE ADMINISTRACION: Intramuscular, Intravenosa.

FORMULACION:

A).- Clorhidrato de lincomicina monohidratado equivalente a 600 mg. de lincocina base.

SOLUBILIDAD:

Sol. 1 gr. en 1 ml. de agua, 1 ml. en 40 de alcohol y 1 ml. en 20 ml. de dimetilformamida, soluble en alcohol metílico, muy ligeramente soluble en acétona, insoluble en cloroformo y éter.

Vehículo c.b.p. 2 ml.

REPORTE:

CONEJO No.	GRADO DE IRRITACION OBTENIDO	OBSERVACIONES
<u>1</u>	<u>16</u>	<u>Presenta un grado de 16 con un diámetro de 0.75 cm. con una irritación que nos representa una necrosis total.</u>
<u>2</u>	<u>16</u>	
<u>3</u>	<u>16</u>	
<u>4</u>	<u>16</u>	

DISCUSION DEL PORQUE DE LA IRRITACION:

El principio activo provoca la irritación, el número de OH es mayor de 300, lo que corresponde a soluciones muy irritantes posiblemente lleva un codisolvente. (estabilidad).

RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DE IRRITACION POR VIA INTRADERMICA.

PRODUCTO: Vita-Numonyl-C LOTE No. 310017
 FABRICANTE: Lab. Terrier, S.A. FECHA DE CADUCIDAD: --
 POSOLOGIA: 2 ml. c/12hrs.
 USO O FINALIDAD TERAPEUTICA: Tratamiento sintomático de esta-
dos de la gripe. PRESENTACION: Ampolleta 2 ml.
 VIA DE ADMINISTRACION: Intramuscular, Intravenosa.

FORMULACION:		SOLUBILIDAD:
Ampolleta No. 1		1 gr. en 20 ml. de agua
a).- éter glicérico de guayacol	0.200gr.	a 25°C, en 11 ml. de al- cohol, y de cloroformo, 200 ml. de éter en 15 - ml. de propilenglicol,-
		2ml. 80ml. de sorbitol.
Vehículo c.b.p.		
Ampolleta No. 2		
b).- maleato de clorfeniramina	0.005gr.	1gr. en 4 ml. de agua,- en 10 ml. de alcohol, - cloroformo, ligeramente en éter.
c).- Vitamina C	0.250gr.	1 gr. en 2.5 ml. de agua en 25 ml. de alcohol, en 10 ml. de alcohol metili- co y en acetona insolu- ble en cloroformo, éter.
d).- Dipirona	0.250gr.	1gr. en 1.5 de alcohol,- 12 ml de benceno, 1 ml,- cloroformo, 13 ml éter- 18 ml de agua.
		2ml
Vehículo c.b.p.		

REPORTE:

CONEJO No.	GRADO DE IRRITACION OBTENIDO	OBSERVACIONES
<u>1</u>	<u>16</u>	<u>Produjo una necrosis extensa ya que tiene un grado de 16 y con un diámetro de 1.085.</u>
<u>2</u>	<u>16</u>	
<u>3</u>	<u>16</u>	
<u>4</u>	<u>16</u>	

DISCUSION DEL POR QUE DE LA IRRITACION:

Posiblemente la am. No. 1 lleva una concentración elevada de algún dis. no acuoso, del tipo propilenglicol, acusante directo de la necrosis.

RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DE IRRITACION POR VIA INTRADERMICA.

PRODUCTO: Oxigricol LOTE No. 4002
FABRICANTE: Lab. Rimsa, S.A. FECHA DE CADUCIDAD: 9/Ene./86
POSOLOGIA: Una ampolleta c/8-12 hrs. sin exceder a 300 mg.día.
USO O FINALIDAD TERAPEUTICA: Auxiliar en el tratamiento de la gripe. PRESENTACION: Am. No. 1-2 ml. Am 2-3 ml.
VIA DE ADMINISTRACION: Intramuscular, intravenosa.

FORMULACION: SOLUBILIDAD:

Ampolleta No. 1

a).- Oxitetraciclina . 100 gr 1gr en 1ml de agua, en 45 ml de alcohol metilico - en propilenglicol insol, - en cloroformo y éter.

b).- Lidocaína . 50 gr 1gr en 0.7 ml de agua, -- 1.5 de alcohol, en 40 ml-cloroformo, insol, éter.

c).- Cloruro de Magnesio . 20 gr Sol. un 1 gr. en 1 ml de agua, en 2 ml de alcohol.

Vehiculo c.b.p.

Ampolleta No. 2

d).- Dipirona . 500gr 1gr en 1.5 de alcohol, 12 ml de benceno, 1 ml de -- 13 ml de éter, en 18 ml - agua.

e).- M. Clorfeniramina . 5gr 1gr en 4 ml de agua, 10 - ml de alcohol, cloroformo ligeramente en éter.

f).- Eter glicérico guayacol . 200gr 1gr en 33 ml de agua a 20° C, en 11 ml de alcohol, - cloroformo, en 200 ml éter

Agua inyectable. est. 2ml.

REPORTE:

CONEJO No.	GRADO DE IRRITACION OBTENIDO	OBSERVACIONES
1	16	<u>Se presenta una zona decolorada rodeada por un halo azul con un diámetro de 1 cm. de la lesión.</u>
2	16	
3	16	
4	16	

DISCUSION DEL POR QUE DE LA IRRITACION:

Esta forma lleva Oxitetraciclina, Amp. No. 1 que se prepara en 60-80% de propilenglicol o etilenglicol, siendo el disolvente el responsable directo de la irritación. (16, 17 y 18)

RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DE IRRITACION POR VIA INTRADERMICA.

PRODUCTO: Penalgin-Plus LOTE No. P-45-1
FABRICANTE: Lab. Infán, S.A. FECHA DE CADUCIDAD: 15/Nov./85
POSOLOGIA: Dependerá de la gravedad.
USO O FINALIDAD TERAPEUTICA: En todos aquellos procesos infecciosos producidos por germen gram negativos y gram positivos sensibles a la ampicilina, siendo por su fórmula muy útil en los procesos infecciosos, estados gripales, etc.
PRESENTACION: Ampolleta 5 ml.
VIA DE ADMINISTRACIÓN: Intramuscular, Intravenosa.

FORMULACION:

SOLUBILIDAD:

Ampolleta No. 1

a).- Ampicilina Sódica 0.250 gr.

Sol. 1 gr. en 2 ml. de -
agua en 50 ml. acetona -
ligeramente en cloroformo
insoluble en éter, para-
fina líquida, ac. fijos.

b).- Ascorbato de sodio 0.150 gr.

Sol. 1 gr. en 3.5 ml. de
agua, 25ml. de alcohol, -
10 ml. de alcohol metíli
co, acetona insoluble cto
roformo, éter.

Ampolleta No. 2

c).- maleato cloroprofen-
piridamina

0.0025gr.

1 gr. en 4 ml. de agua, -
10 ml. de alcohol, cloro-
formo, éter.

d).- Dipirona

0.250 gr.

1 gr. en 1.5 ml. de alco-
hol, 12 ml. de benceno, -
1 ml. de cloroformo, 13ml.
de éter, 18 ml. de agua.

e).- Guayacol

0.050 gr.

1 gr. en 70 ml. de alcohol
en 20 ml. de éter, en clo-
roformo, glicerol y aceites
fijos.

Agua inyectable esterilizada 2 ml.

REPORTE:

CONEJO No.	GRADO DE IRRITACION OBTENIDO	OBSERVACIONES
<u>1</u>	<u>16</u>	<u>La alteración producida fué con un diámetro de 1.08 de necrosis con apariencia de zona extensa decolorada endurecida.</u>
<u>2</u>	<u>16</u>	
<u>3</u>	<u>16</u>	
<u>4</u>	<u>16</u>	

DISCUSION DEL POR QUE DE LA IRRITACION:

La combinación de las sustancias hace que no sean solubles en los 2 ml. de agua, por lo que se puede pensar que la ampolla contiene algún codisolvente, responsable de la irritación.

RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DE IRRITACION POR VIA INTRADERMICA.

PRODUCTO: Respicil LOTE No. 84 A 10
FABRICANTE: Lab. Senosian, S.A. FECHA DE CADUCIDAD: 16/Ene/86
POSOLOGIA: 2 ml. cada 8 o 12 horas.
USO O FINALIDAD TERAPEUTICA: Infecciones generalizadas y/o locales susceptibles a penicilina y estreptomocina con especial-
indicación en padecimientos respiratorios (complicaciones) y -
gripales. PRESENTACION: Frasco ampula con 2 ml.
VIA DE ADMINISTRACION: Intramuscular, Intravenosa.

FORMULACION:

Frasco ampula

- a).- Penicilina G sódica
cristalina 100.000U. Sol. en agua, glicerol,
insoluble, cloroformo, -
éter, ac. fijos, parafi
na líquida, sol. en NaCl
isotónico.
- b).- Penicilina G procaína
cristalina 300.000U. 1 gr. en 200 ml. de agua,
en 30 ml. de alcohol, en
60 ml. de cloroformo, li
geramente soluble en acé
tona y otros ac. fijos,
acetato y éter.
- c).- Ascorbato de Sodio .125gr. 1 gr. en 3.5 ml. de agua,
en 25 ml. de alcohol, en
10 ml. de alcohol metíli
co, y sol. en acetona, in
soluble en cloroformo. é-
ter y petróleo.
- Ampolleta con solvente
- d).- Dipirona 0.50 gr. 1 gr. en 1.5 ml. de alco-
hol, 12 ml. de benceno, -
1 ml. de cloroformo, 13 -
ml. de éter, 18 ml. de a-
gua.
- e).- Guayacol 0.10 gr. 1 ml. en 70 ml. de alcohol
en 20 ml. de éter, en clo
roformo, glicerol y ac. -
fijos.
- Vehículo c.b.p. 2 ml.

REPORTE:

CONEJO No.	GRADO DE IRRITACION OBTENIDO	OBSERVACIONES
<u>1</u>	<u>16</u>	<u>Tiene un grado de 8 a 16 de acuerdo a la escala y un diámetro de 1.25 que va de una irritación severa a una isquemia.</u>
<u>2</u>	<u>16</u>	
<u>3</u>	<u>16</u>	
<u>4</u>	<u>16</u>	

DISCUSION DEL POR QUE DE LA IRRITACION:

Disolvente responsable de la necrosis.

RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DE IRRITACION POR VIA INTRADERMICA.

PRODUCTO: Senociclin Balsámico LOTE No. 83J60
FABRICANTE: Lab. Senosian, S.A. FECHA DE CADUCIDAD: 1/Jun/85
POSOLOGIA: Frasco ampula c/12 o 24 hrs.
USO O FINALIDAD TERAPEUTICA: Infecciones de vías respiratorias, procesos neumónicos, infecciones generales o localizadas.
PRESENTACIÓN: Frasco ampula 300mg.
VIA DE ADMINISTRACION: Intramuscular, Intravenosa.

FORMULACION:

- a).- Senociclin 300mg. Muy sol. en agua, insoluble en éter, hexano.
- b).- Beta hidroxipropilteofilina 70mg. En agua, en alcohol, cloroformo, éter, acetona.
- c).- Eter glicérico de guayacol 50mg. 1 gr. en agua a 20°C en 11-ml. de alcohol, cloroformo, en 200 ml. de éter, en 15 ml. de glicerol, en 15 ml. de propilglicol y 80 ml. de jarabe de sorbitol.
- Vehículo c.b.p. 3ml.

REPORTE:

CONEJO No.	GRADO DE IRRITACION OBTENIDO	OBSERVACIONES
<u>1</u>	<u>16</u>	<u>Se observa un grado de alteración de 16 que de acuerdo a la escala representa una isquemia y mide 1 diámetro de irritación de 1.25 cm.</u>
<u>2</u>	<u>16</u>	
<u>3</u>	<u>16</u>	
<u>4</u>	<u>16</u>	

DISCUSION DEL POR QUE DE LA IRRITACION:

Por razones de solubilidad y probablemente de estabilidad es posible que la solución contenga un codisolvente en alta concentración, lo que hace que la misma sea necrosante.

En la fotografía se observa el aspecto de las lesiones provocadas en piel de conejo, así como las reacciones que -
ocurren.



CONCLUSIONES

La legislación sanitaria debe controlar la distribución y prescripción de los medicamentos antigripales ya que es muy flexible y no establece un control más rígido sobre dichos medicamentos. Habida cuenta que se puede demostrar la nocividad e inutilidad de ciertos medicamentos la E. SA. debería ejercer un control más estricto y amplio mediante la Dirección General de Insumos para la Salud, donde se relaciona la irritación, valorada macroscópicamente y también de acuerdo a la solubilidad.

1.- De 14 inyectables probados 13 resultaron necrosantes.

2.- De aquí se puede inferir que son candidatos a presentar de pobre biodisponibilidad en un modelo animal (p.e. el conejo o el perro).

En comunicación oral con el Dr. Francisco Gutierrez Coroy, profesor de la asignatura de farmacología de la facultad de medicina de la U.N.A.M. se refiere al problema de la polifarmacia de la siguiente manera.

Aunque la polifarmacia es en ocasiones benéfica, la mayor parte de las veces resulta inconveniente. Las razones fundamentales por las varias organizaciones y comité internacionales han decidido eliminarlos son:

1.- No se potencia el efecto útil de algunos de los monofármacos que lo componen.

- 2.- En la mayoría de las ocasiones no se abate el costo del producto.
- 3.- El riesgo de toxicidad es proporcional al número de fármacos combinados.
- 4.- La dosis prefijada de dichos productos no permite al médico usar con flexibilidad los fármacos activos con peligro de llegar a dosis tóxicas más fácil.
- 5.- Los polifármacos tienden a provocar en el médico y en el usuario una falsa sensación de seguridad terapéutica que en muchos casos lleva a la superficialidad diagnóstica y a tratamientos de escopetazo ya sean sintomáticos o etiológicos.
- 6.- En ocasiones resulta imposible precisar cual de los fármacos es el responsable de algún efecto tóxico.
- 7.- La estabilidad o caducidad de un elemento puede afectar la benevolencia de la combinación.
- 8.- La posibilidad de obsolencia de alguno de los componentes activos es mayor.
- 9.- En ocasiones existe un claro asincronismo o desfase en la farmacodinamia de los medicamentos mezclados.
- 10.- La biodisponibilidad y la equivalencia de los elementos activos, seguramente se modifica en menor o mayor grado.
- 11.- Otras veces el riesgo en relación al beneficio de la combinación es alto y no se justifica su prescripción.

12.- En general el conocimiento del médico tratante de la investigación científica el almacenamiento, la distribución y el control de medicar se facilita con la utilización de mono fármacos.

Hoy en día se utiliza con la misma eficacia los medicamentos naturales que utilizaron hace 5000 años aproximadamente en China y 50 años de que se empezaron a usar en occidente.

Se le debe dar más importancia al tratamiento de esta enfermedad respiratoria causada por virus, aunque aparentemente el padecimiento sea banal, puede surgir toda una serie de complicaciones.

Se debe evitar que las prescripciones se hagan por teléfono, por familiares o por los dependientes de farmacias evitando la automedicación. Es importante que el médico, químico farmacéutico biólogo y profesionista relacionados con la salud prevengan sobre el riesgo de complicaciones y recomienden medios de profilaxis para evitar la diseminación del virus a otras personas, tanto en su familia como en su centro de trabajo y otros centros públicos.

Cuando se presenta en forma de epidemia debe recurrirse a los centros de salud pública para aclarar dudas de orden epidémico.

Cuando a un paciente se le inicia una complicación que

no se puede manejar a nivel consultorio y requiere hospitalización como en el caso de la neumonía que es, de estos padecimientos la enfermedad más complicada, más grave y la que más causa mortalidad.

La mayoría de microorganismos: virus y bacterias que provocan la gripe no han sido detectados o descubiertos, hasta ahora podemos concluir que siempre hemos estado a merced de estos virus a pesar de los avances tecnológicos.

También se ha comprobado que la mayoría de los tratamientos actuales no tienen acción benéfica.

• Debe señalarse al público la conveniencia de un tratamiento correcto de las secreciones nasales, puesto que estas constituyen el mecanismo de transmisión de estos padecimientos, así como el aislamiento intradomiciliario principalmente de las personas que por su trabajo están en contacto con grandes grupos de población y recomendar durante los procesos agudos, el uso de pañuelos desechables y evitar los cambios bruscos de temperatura.

Procurar una amplia y oportuna, divulgación entre los médicos, de la existencia de brotes epidémicos en la población.

Recomendar la prevención de epidemia mediante estudios sobre la investigación e identificación y organización de los laboratorios de salud pública.

BIBLIOGRAFIA

1.- A. Krupp Marcus

A. Camargo Carlos

Jawetz Ernest

"Diagnóstico Clínico Integral"

Editorial El Manual Moderno, Méx. 1981.

2.- Atilio Silva Alejandro

"El Laboratorio en el Diagnóstico de la Enfermedad"

1a. Edición Méx. 1979.

3.- American Medical Association

"Ama Drug Evaluations"

3a. Edición

PSG. Publishing Company, Inc, E.U.A. 1980.

4.- B. Iriffenghen George

"Hand Book of Now Prescription Drugs"

C. Publisher. E.U.A. 1971

5.- Bertram G. Katzung

"Farmacología Básica Clínica"

Editorial, El Manual Moderno S.A. de C.V. Méx. D.f. 1989.

- 6.- Carranza Rodriguez Rodolfo
"Vademecum Académico de Medicamentos"
Tomo 1 y 11. 1a. Edición
Editorial Dirección General de Publicaciones Méx. 1981.

- 7.- Castiglioni Arturo
"Historia de la Medicina"
3a. Edición. Editorial Salvat.

- 8.- Chairman Osol Arthur
"Remington Pharmaceutical Sciences"
16a. Edición
Mack Publishin Company E.U.A. 1980

- 9.- Dr. E. Lomell Arturo
"Guia del Consumidor"
3a. Edición, Procuraduria del Consumidor 1978.

- 10.- Fenner White
"Virología Médica"
2a. Edición
La Prensa Médica Méx. 1981.

11.- Goodman Gilman Alfred

"Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica"

6a. Edición

Editorial Panamericana Méx. 1981

12.- Harkness Richard

"Medicamentos de Uso Común"

2a. Edición. 1981.

Editorial Centro Profesional de Publicaciones S.A. Méx. -

13.- Irwin Zimet M. B.

"Respiratory Pharmacology and Therapeutic"

1a. Edición.

Publishing Saunders Company Philadelphia (London 1978).

14.- Index The Merck

An Eyclopedia of chemicals and drugs

10a. Edición. Publishing by Merck.

15.- Litter, Manuel

"Farmacología Experimental y Clínica"

5a. Edición. Editorial el Ateneo 1975

16.- Matindale

"The Extra pharmacopoeia"

26a. Edición, N.M. Publishing

The Pharmaceutical Press, Londres 1972.

17.- Martinez Gomez María de Jesús (M.C.)

"Irritación Provocada por los Productos Pareterales
Estudio Fisicoquímico de la Misma y su Relación con
la Biodisponibilidad del Fármaco"

Tesis, División de Estudios de Posgrado Facultad de
Química, U.N.A.M. Méx. 1981.

18.- Martin N. Eric.

"Hazards of Medication"

Publishing, E.U.A. Library of Congress. 1981.

19.- Robestein Emilio Dr.

"Diccionario de Especialidades Farmacéuticas"

25a, 26a, 27a y 28a, Ediciones. P.L.M. S.A. Méx. 1981.

20.- Singer Charles

"Breve Historia de la Medicina"

3a. Edición

Editorial Guaderrama Madrid. 1976.

21.- S: Díaz Mejía Guillermo Dr.

"Infecciones Virales"

Revista de la Facultad de Medicina 1976.

Editorial Dirección General de Publicaciones de la U.N.A.M.

22.- Segaton Luigi Dr.

"Diccionario Médico"

2a. Edición, Editorial Barcelona. 1980.

23.- T. Herfindal Eric

"Clinica Pharmacy and Therapeutic"

Publishing T, William, & Williams Company. 1975.

24.- "The United States Pharmacopeia"

28a. Publishing, Official Form July 1. 1980.

25.- Valdecasas F.G.

"Bases Farmacológicas de la Terapéutica Medicamentosa"

2a. Edición, Editorial Salvat S.A: Méx. 1978.

26.- Wener David

"Donde no hay Doctor"

2a. Edición. Editorial Pax-Méx. 1978.